



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DEPRESIA

Protocol clinic național
(ediția II)

PCN-255

Chișinău, 2023

Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 30 martie 2023, proces verbal nr.1

Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.1146 din 20.12.2023
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Depresia”, ediția II

CUPRINS

CUPRINS	2
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	4
A. PARTEA INTRODUCATIVĂ	8
A.1. <i>Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic</i>	8
A.2. <i>Codul bolii (CIM 10): F 32.0 –32.9, F 33.0-33.9, F 41.2</i>	8
A.3. <i>Utilizatorii</i>	8
A.4. <i>Obiectivele protocolului</i>	8
A.5. <i>Elaborat - 2016</i>	9
A.6. <i>Revizuit - 2023</i>	9
A.7. <i>următoarea revizuire - 2028</i>	9
A.8. <i>Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborare</i>	9
A.9. <i>Definițiile folosite în document</i>	9
A.10. <i>Informația epidemiologică</i>	11
B. PARTEA GENERALĂ	14
B.1 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ	14
B.2 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ URGENTĂ PRESPITALICEASCĂ	15
B.3 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (CENTRUL COMUNITAR DE SĂNĂTATE MINTALĂ)	15
B.4 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚIILE DE PROFIL PSIHIATRIC ALE SPITALELOR RAIONALE ȘI MUNICIPALE, UPU	16
B.5 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ SPECIALIZATĂ	17
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	18
C.1.1. Etapizarea îngrijirii pacientului cu Depresie.....	18
C.1.2. Diagnosticul Depresiei și Principii Generale de Gestionare a Depresiei.....	19
C.1.3. Algoritmul terapiei medicamentoase în dependență de etapa de intervenție.....	20
C.1.4. Algoritmul Tratatamentului medicamentos la etapa serviciului specializat [648]	21
C.1.5. Algoritm în caz de pacient cu ideeație suicidală.....	23
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	24
C.2.1. Clasificarea clinică.....	24
C.2.2. Profilaxia.....	28
C.2.2.1. Factorii de risc	28
C.2.2.2. Screening-ul.....	31
C.2.3. Conduita pacientului cu Depresie	33
C.2.3.1. Anamneza	33
C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective).....	36
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice (obligatoriu).....	40
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial al tulburărilor Depresive	40
C.2.3.5. Prognosticul	45
C.2.3.6. Criterii de spitalizare.....	47
C.2.3.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medical la alt nivel/	47
C.2.3.8. Tratatamentul.....	49
C.2.3.8.1. Nemedicamentos.....	52

C.2.3.8.2.	Medicamentos.....	55
C.2.3.8.3.	Antidepresive. Prezentare generală.	55
C.2.3.8.4.	Tratamentul depresiei rezistente.....	58
C.2.3.8.5.	Tratamentul episodului depresiv cu simptome psihotice.....	61
C.2.3.8.6.	Psihostimulantele în tratamentul depresiei	63
C.2.3.8.7.	Tratamentul tulburării depresive recurente.....	63
C.2.3.8.8.	Tratamentul depresiei în sarcină, post-partum și perioada alăptării.....	65
C.2.3.8.9.	Tratamentul depresiei la vârstnici.....	74
C.2.3.8.10.	Tratamentul depresiei la copii și adolescenți.....	77
C.2.3.8.11.	Tratamentul antidepresiv. Trecerea de la un antidepresiv la altul și oprirea tratamentului.	89
C.2.3.8.12.	Antidepresivele. Interacțiuni medicamentoase.....	91
C.2.3.9.	Evoluția.....	92
C.2.3.10.	Supravegherea	95
C.2.3.11.	Reabilitarea	95
C.2.4.	Stările de urgență	96
C.2.5.	Complicațiile bolii, terapii la pacienții cu tulburări depresive	96
C.2.5.1.	Complicațiile depresiei postpartum	96
C.2.5.2.	Sindromul serotoninergic.....	97
C.2.5.3.	Sindromul de întrerupere (rebound, discontinuare).....	100
C.2.5.4.	Antidepresivele. Efectele cardiace.....	102
C.2.5.5.	Antidepresivele și hiperprolactinemia.....	103
C.2.5.6.	Hiponatremia indusă de antidepresive.....	104
C.2.5.7.	Antidepresivele și Diabetul Zaharat	105
D.	RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	108
<i>D.1.</i>	<i>Pentru instituțiile de AMP.....</i>	<i>108</i>
<i>D.2.</i>	<i>Pentru echipele de AMUP</i>	<i>108</i>
<i>D.3.</i>	<i>Pentru instituțiile consultativ-diagnostice.....</i>	<i>108</i>
<i>D.4.</i>	<i>Secțiile de profil general ale spitalelor raionale și municipale, UPU.....</i>	<i>109</i>
<i>D.5.</i>	<i>Secțiile specializate ale spitalelor (raionale, dacă există), municipale și republicane</i>	<i>109</i>
E.	INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI.....	110
ANEXE.....		111
<i>ANEXA 1.</i>	<i>Fișa standardizată de audit medical</i>	<i>111</i>
<i>ANEXA 2.</i>	<i>Ghidul pentru Pacient și Aparținători.....</i>	<i>112</i>
<i>ANEXA 3.</i>	<i>Chestionarul Pacientului Sănătos 9 (PHQ 9).....</i>	<i>115</i>
<i>ANEXA 4.</i>	<i>Scala Hamilton de evaluare a depresiei</i>	<i>117</i>
<i>ANEXA 5.</i>	<i>Inventarul de Depresie Beck</i>	<i>120</i>
<i>ANEXA 6.</i>	<i>Scala Zung de auto-evaluare a depresiei (SDS).....</i>	<i>124</i>
<i>ANEXA 7.</i>	<i>Scala Edinburgh de evaluare a depresiei postnatale (EPDS)</i>	<i>126</i>
<i>ANEXA 8.</i>	<i>Scala Impresiei Clinice Globale.....</i>	<i>128</i>
<i>ANEXA 9.</i>	<i>Clasificarea psihofarmacologică a antidepresivelor.....</i>	<i>130</i>
<i>ANEXA 10.</i>	<i>Acțiunea psihofarmacologică selectivă a antidepresivelor din a doua generație ..</i>	<i>131</i>
<i>ANEXA 11.</i>	<i>Remedii antidepresive</i>	<i>131</i>
<i>ANEXA 12.</i>	<i>Remedii cu efect timostabilizator utilizate în asociere cu tratamentul depresiei bipolare</i>	<i>132</i>
<i>ANEXA 13.</i>	<i>Nivele de evidență și grade de recomandare.....</i>	<i>132</i>
BIBLIOGRAFIE.....		133

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Depresia implică o serie largă de probleme de sănătate mintală caracterizate prin lipsa unui fondal afectiv pozitiv (pierderea interesului și a plăcerii de la activități și experiențe obișnuite ori anterior plăcute), dispoziție scăzută (tristețe, mâhnire) cu durata de cel puțin 2 săptămâni (majoritatea episoadelor au însă o durată considerabil mai mare) și un spectru de probleme emoționale, cognitive, fizice și comportamentale asociate [658].
2. Diagnosticul de Depresie se bazează atât pe severitatea, cât și pe persistența simptomelor, precum și pe nivelul deteriorărilor de ordin funcțional și social.
3. Prevalența depresiei majore unipolare și a tulburării depresive persistente (distimie) pe parcursul vieții, este de aproximativ 12% [295].
4. Vârsta medie de debut pentru depresia majoră unipolară și pentru tulburarea depresivă persistentă (distimie) este de aproximativ 30 de ani [103, 293].
5. Sindroamele depresive sunt foarte răspândite la pacienții ambulatori cu tulburări medicale generale, având o prevalență de 27 % [704].
6. În rândul copiilor, prevalența depresiei pentru diferite grupe de vârstă este diferită, respectiv: pentru vârsta de 3 – 5 ani – 0,5 %; 6 – 11 ani – 1,4 %; 12 – 17 ani – 3,5 – 11 % [510], iar raportul fete/băieți, care dezvoltă depresie majoră, este de aproximativ 2:1 similar cu adulții [587].
7. Depresia este mai frecventă la persoanele în vârstă, cu multiple patologii medicale, inclusiv în rândul rezidenților de locuințe asistate sau cei din unitățile de îngrijire calificată, beneficiarii de îngrijiri medicale la domiciliu și pacienții care suferă de o gamă largă de afecțiuni medicale acute și cronice [343, 377].
8. Aproximativ 10% dintre femeile însărcinate dezvoltă o tulburare depresivă, iar 33% din cazurile de depresie post-partum încep înainte de naștere [383, 445].
9. Factorii declanșatori pentru examinarea posibilității de diagnosticare a unei tulburări depresive sunt: starea scăzută de spirit; lipsa contactului vizual, vorbirea monotonă și mișcările lente; consultări frecvente, datorate oboselii și simptomelor fizice inexplicabile din punct de vedere somatic; nervozitatea, anxietatea, insomnia, solicitările frecvente de tranchilizante; pierderea greutateii (persoane în vârstă); perioada post-partum.
10. Factori de risc personali în dezvoltarea depresiei includ: istoria familială, personalitatea introvertită, cu stimă de sine redusă, pesimism, autocriticism exagerat, nivelul înalt de co-dependență, deficiență hormonală (de ex., hipotiroidia autoimună), probleme hormonale în perioada gravidității și postpartum, bolile somatice cronice (de ex., boala Parkinson, patologii autoimune sistemice, diabetul, demența, atacul de cord, accidentul vascular cerebral, administrarea unor medicamente, comorbiditatea psihiatrică, consumul de alcool și droguri).
11. În categoria factorilor de risc ce țin de mediu pot fi incluși: relațiile sociale tensionate (în colectivul profesional, în familie etc.); suportul social redus (risc înalt pentru persoanele solitare și divorțate); sărăcia, șomajul, discriminarea, încălcarea drepturilor; tensiune psihică înaltă la serviciu, lipsa suportului la serviciu; partenerul de viață bolnav; persoanele în vârstă aflate în aziluri; persoane ai căror părinți sunt sau au fost afectați de tulburări psihiatrice; tinerețea traumatizantă (abuz sexual, violență psihologică/fizică, neglijare emoțională); traumele psihologice în viața adultă (de ex., refugiații, emigranții, deținuții); evenimentele stresante ale vieții, inclusiv divorțul (în special, la femei) ori, legate de sănătate (în special, la persoane în vârstă), migrația (dorul de casă, discriminarea, problemele de integrare socială și acceptare).
12. Factorii de risc pentru apariția depresiei la copii și adolescenți sunt: greutatea mică la naștere; antecedentele familiale de depresie și anxietate la rudele de gradul I (inclusiv, depresia maternă antenatală sau postpartum); disfuncția familială sau conflictul între îngrijitor și copil; expunerea la adversitate timpurie (de ex., abuz, neglijare sau pierdere timpurie a părinților); factori de stres psihosocial (de ex., problemele de relaționare cu colegii și victimizarea (bullying), dificultățile academice); disforia de gen și homosexualitatea, mai ales dacă tinerii

- sunt agresați; stilul negativ de interpretare a evenimentelor și de a face față stresului; istoricul de tulburări de anxietate, tulburări datorate consumului de substanțe, dificultățile de învățare, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție și tulburarea de opoziție sfidătoare; leziunile cerebrale traumatice; maladiile cu evoluție cronică, mai ales dacă simptomele și/sau tratamentul generează probleme cronice de sănătate [1, 19, 27, 34]
13. La nivelul de asistență medicală primară se va realiza profilaxia prin: educarea pacientului, abordarea generalistă, auto-suportul și auto-gestionarea, promovarea modului sănătos de viață și încurajarea activităților fizice, descurajarea consumului de droguri și comportamentelor riscante, monitorizarea sănătății fizice; evaluarea persoanelor care prezintă factori de risc în sensul declanșării unei tulburări depresive; screening-ul sau depistarea precoce a pacienților cu depresie, aplicând Chestionarului Persoanei Sănătoase (PHQ-9); evaluarea severității depresiei și tratamentul pacienților cu tulburare depresivă ușoară și moderată.
 14. La nivelul de asistență medicală urgentă se vor suspecta și detecta tulburările depresive (în particular stările grave cu simptome psihotice și/ sau intenții suicidale) prin evaluarea pacientului: anamneza, examenul fizic (inclusiv starea somatică și neurologică), conclucrarea cu CCSM, iar tratamentul se va limita la gestionarea stării de criză și, în caz de ineficiență, pericol pentru persoană sau/și societate (tulburări hidroelectrolitice, dismetabolice importante, heteroagresiune, comportament suicidal ș.a.), spitalizarea în secțiile destinate cazurilor de urgență psihiatrică ale spitalelor de profil general sau în spitalele de psihiatrie, în funcție de caz.
 15. Centrul Comunitar de Sănătate Mintală va realiza evaluarea multidisciplinară, precum și inițierea îngrijirilor pe trepte: intervenții psihologice, tratament biologic, supraveghere clinică continuă în caz de tulburare depresivă moderată spre severă și severă, cu sau fără simptome psihotice, ideeație suicidală, patologie psihiatrică asociată, recidive cu disfuncție socială sau suferință severă, rezistență la tratamentul psihoterapeutic și/sau cel farmacologic, precum și managementul complicațiilor.
 16. Forma nosologică a depresiei și codul clasificării este stabilit în conformitate cu Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament (ICD la moment ediția 10, în curând ICD ediția 11).
 17. Pașii obligatori în examinarea pacientului cu depresie includ examenul de bază: examenul clinic psihiatric, somatic și neurologic, colectarea informației din surse obiective suplimentare (rude, prieteni, colegi etc.), examenul clinico-psihologic, evaluarea severității depresiei și a riscului de suicid, precum și examene suplimentare: examenul paraclinic și, consultul medical specializat, în funcție de comorbiditatea somatică.
 18. Severitatea depresiei poate fi măsurată prin intermediul interviului sau a scalelor de observare și chestionarelor precum: Scala Zung de auto-evaluare a depresiei SDS; Inventarul depresiei Beck – IBD; Scala de Depresie Hamilton (HAM-D); Scala Impresiei Clinice Globale (Clinical Global Impressions CGI).
 19. Diagnosticul diferențial al tulburărilor depresive se va efectua cu: Tulburarea bipolară; Doliul; Episoadele maniacale cu dispoziție iritabilă sau episoadele mixte; Tristețea; Demența; Pseudodemența; Retardul mintal; Schizofrenia; Tulburările de personalitate; Tulburarea schizoafectivă; Tulburările non-organice ale somnului; Tulburările persistente ale dispoziției (F 34.0 Ciclotimia); Tulburarea afectivă secundară unei afecțiuni medicale, Tulburarea depresivă sau bipolară indusă de substanțe/medicamente; Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate; Tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă;
 20. Asistență medicală spitalicească specializată poate fi necesară în tulburările depresive, care prezintă dificultăți de diagnostic; depresie severă cu simptome psihotice; tulburarea depresivă asociată cu suferințe grave sau funcționalitate deficientă refractară la tratament; în caz de: auto-neglijare severă; risc suicidal sau comportament autolitic repetat.
 21. Externarea cât mai timpurie, din instituțiile spitalicești, după atingerea scopului terapeutic comun, oferă beneficii (eradicarea discriminării, stigmei, ameliorarea contactului cu societatea și mediul ambiental, implicarea în activitățile profesionale).

22. Extrasul obligatoriu va conține: diagnosticul exact detaliat, rezultatele investigațiilor efectuate, recomandările explicite pentru pacient, programul psihoterapeutic/farmacologic de susținere și recomandările pentru medicul de familie.
23. Scopul tratamentului depresiei este de a obține remiterea simptomelor; reducerea recidivelor, recăderilor și recurențelor; reîntoarcerea la nivelul precedent de funcționare ocupațională și psihosocială.
24. Tratamentul nemedicamentos presupune multiple intervenții de susținere cognitivă, precum și intervenții de ordin psihosocial și comportamental. Există dovezi, care susțin eficacitatea intervențiilor psihologice în tulburările depresive, în special intervenții psihologice pe termen scurt, terapia cognitiv-comportamentală, terapia interpersonală sau terapia comportamentală de cuplu.
25. Antidepresivele nu sunt recomandate ca și tratament de primă linie în depresia ușoară cu debut recent. În aceste cazuri, preferință se va acorda monitorizării medicale active, intervențiilor de autoajutorare individuală ghidată, psihoterapiei cognitiv-comportamentale (PCC) sau stimulării activităților fizice (activarea comportamentală).
26. Tratamentul farmacologic al depresiei se concentrează pe utilizarea diferitor clase de antidepresive, care sunt recomandate pentru tratamentul depresiei moderate până la severă și pentru distimie. În cazul în care este necesar să fie prescris un antidepresiv, se recomandă un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS).
27. Farmacoterapia este indicată copiilor și adolescenților cu depresie majoră moderată până la severă, tulburare depresivă persistentă (distimie) sau celor cu simptome depresive cu afectare funcțională, precum și în cazul lipsei de răspuns la psihoterapie, iar dozele de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în prima săptămână de tratament, vor constitui jumătate din doza obișnuită pentru adulți.
28. Clinicienii și aparținătorii ar trebui să monitorizeze pacienții care au fost tratați cu farmacoterapie prin evaluarea simptomelor, inclusiv a ideății și comportamentului suicidal sau/și tendințelor de omucidere, anxietate și atacuri de panică, agitație, iritabilitate sau ostilitate, impulsivitate, akatisie (adică neliniște și incapacitatea de a sta așezat), și insomnie. Pacienții trebuie, de asemenea, monitorizați pentru hipomanie sau manie, efectele secundare ale medicamentelor precum și pentru aderența la terapie; funcționarea psihosocială și satisfacția de tratament.
29. Toți pacienții trebuie informați cu privire la simptomele sindromului de întrerupere a tratamentului antidepresiv (rebound).
30. Pentru depresia rezistentă la tratament, strategiile recomandate includ augmentarea cu Lithium sau un antipsihotic, ori adăugarea unui al doilea antidepresiv; iar în cazul depresiei psihotice antidepresivele triciclice (ADT) pot fi medicamente de primă alegere.
31. Pacienții cu două episoade anterioare și afectare funcțională trebuie tratați o perioadă de cel puțin 2 ani.
32. Utilizarea terapiei electroconvulsive (TEC) este susținută în depresia severă și rezistentă la tratament.
33. Pacienții cu simptome de depresie au consulturi de follow-up în termen de 1 – 2 săptămâni de la prima consultație pentru a li se monitoriza simptomele sau mai devreme, atunci când este necesar. În cadrul acestor ședințe sunt discutate plângerile, funcționarea, obiectivele de tratament și tratamentul medicamentos.
34. Pacienții care nu sunt cu risc de suicid și care au început să administreze remedii farmacologice, urmează a fi consultați la interval de 2 săptămâni. Ulterior, ei necesită consultații în mod regulat; de exemplu, la intervale de 2-4 săptămâni în primele 3 luni ale terapiei, apoi la intervale de timp mai mari, în cazul unui răspuns bun la tratament.
35. În cazul în care, un pacient a început să folosească un antidepresiv și are efecte benefice, utilizarea medicamentelor trebuie continuată pe o perioadă de cel puțin de la șase până la douăsprezece luni după instalarea stării de remisiune.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

APA – Asociația Americană de Psihiatrie
ABP – Asociația Britanică de Psihiatrie
HAMD – scala Hamilton de testare a depresiei
PHQ-9 – chestionarul de sănătate al pacientului-9
MADRS – scala de evaluare a depresiei Montgomery-Asberg
NNT – numărul necesar de cazuri tratate
IMAO – inhibitor de monoaminoxidază
IRSN – inhibitor al recaptării serotoninei-noradrenalinei
ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei
ADT – antidepresive triciclice
NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire)
PCC – Psihoterapie Cognitiv-Comportamentală
TEC – Terapie Electroconvulsivă
STAR*D – Alternative de tratament secvențial (consecvent) pentru ameliorarea depresiei
SRC – studiu randomizat controlat
APG2 – antipsihotice de generația a doua
T3 – triiodtironină
MOF – complex enzimatic de monooxigenază ce conține flavină
GUT – complex enzimatic de glucuronoziltransferază
TFT – testarea funcției tiroidiene
TFH - - testarea funcției hepatice
HHA – axul endocrin Hipotalamus-Hipofiză-Corticosuprarenale
IM – infarct miocardic
SSIHAD – sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic
HbA1c – hemoglobina glicozilată
IMC – indicele masei corporale
IMC – indicele masei corporale
RECP – rezultatul european al caracteristicilor produsului
DRS – doza relativă a sugarului
ISRS – inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
IRSN – inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei
ADT – antidepresive triciclice
ADHD – tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție
IMAO – inhibitori de monoaminoxidază
TEC – terapie electroconvulsivă

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Catedrei sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, cu suportul proiectului moldo-elvețian *MENSANA – „Suport pentru Reforma Serviciilor de Sănătate Mintală în Republica Moldova”*, implementat de către Institutul Trimbos (Institutul de Sănătate Mintală și Adicții din Olanda), în parteneriat cu Luzerner Psychiatrie (Serviciile de Sănătate Mintală din Lucerna, Elveția) și Liga Română pentru Sănătate Mintală.

Protocolul clinic național este elaborat în baza sumarului următoarelor documente:

- Depression in adults: treatment and management, NICE guideline [NG222] 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
- Ghidul multidisciplinar olandez referitor la depresie (ediția 4, 2019)
- Ghidul actualizat NICE, privind depresia la adulți din Marea Britanie (2010, 2013, 2018)
- Depression in children and young people: identification and management, NICE guideline [NG134], 2019, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>

va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în funcție de posibilitățile reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în PCN.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. DIAGNOSTICUL. EXEMPLE DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI CLINIC:

1. Episod depresiv ușor, primar.
2. Episod depresiv sever, cu simptome psihotice (ideație suicidală) ori, 2a. (...fără simptome psihotice)
3. Episod depresiv sever, cu simptome somatice ori 3a. (...fără simptome somatice)
4. Tulburare depresivă recurentă. Episod actual moderat.
5. Tulburare depresivă recurentă. Episod actual sever, fără simptome psihotice.
6. Tulburare depresivă episod unic. (CIM 11)
7. Tulburare depresivă episod sever unic cu simptome psihotice (CIM 11)

A.2. CODUL BOLII (CIM 10): F 32.0–32.9, F 33.0-33.9, F 41.2

A.3. UTILIZATORII.

1. Prestatorii de servicii de AMP (medici de familie, asistentele medicului de familie)
2. Prestatorii de servicii de AMSA (medicii psihiatri, neurologi, narcologi, psihoterapeuți, psihologi, asistente medicale din Centrele Comunitare de Sănătate Mintală)
3. Prestatorii de servicii de AMS (medicii psihiatri, neurologi, narcologi, psihoterapeuți, psihologi din spitale de psihiatrie/secții psihiatrice);
4. Prestatorii de servicii de AMU.

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. OBIECTIVELE PROTOCOLULUI.

- Depistarea precoce a pacienților cu depresie.
- Îmbunătățirea procesului de diagnosticare a depresiei.
- Managementul calității tratamentului și sporirea calității vieții pacientului cu depresie.
- Reducerea numărului de suicide și tentative de suicid la pacienții cu depresie;

A.5. ELABORAT - 2016

A.6. REVIZUIT - 2023

A.7. URMĂTOAREA REVIZUIRE - 2028

A.8. LISTA ȘI INFORMAȚIILE DE CONTACT ALE AUTORILOR ȘI ALE PERSOANELOR CARE AU PARTICIPAT LA ELABORARE:

Prenume, Nume	Funcția, instituția
<i>Jana Chihai</i>	dr.hab.șt.med., conf.univ., șef Catedră de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Anatol Nacu</i>	dr.hab.șt.med., prof. univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Ion Coșciug</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Inga Deliv</i>	dr.șt.med., conf.univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Grigore Garaz</i>	asist. univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Andrei Eșanu</i>	asist. univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Alina Bologan</i>	asist. univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat și aprobat de:

Denumirea structurii/instituției	Persoana responsabilă/funcția
Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Jana Chihai</i> dr.hab.șt.med., conf.univ., șef catedră
Comisia științifico-metodică de profil „Sănătate mintală și Psihologie”	<i>Jana Chihai</i> dr.hab.șt.med., conf.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9. DEFINIȚIILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

Caseta 1. Definiția generală

Termenul „depresie” poate fi folosit în mai multe aspecte și se poate referi la:

● **Starea de dispoziție**, caracterizată de sentimente de tristețe, disperare, gol interior, descurajare sau deznădejde, senzație de lipsă de sentimente sau părând cu ochii în lacrimi.

Dispoziția depresivă se poate întâlni și în normă, dar poate fi și în calitate de simptom al unui sindrom psihopatologic sau în cadrul unei tulburări medicale generale.

● **Sindrom depresiv** – constituie o combinație de semne și simptome ce caracterizează starea emoțională depresivă.

● **Tulburare mintală** care identifică o stare clinică depresivă distinctă. De exemplu, depresia poate apărea în mai multe tulburări, cum ar fi depresia majoră unipolară (numită și „tulburare depresivă

majoră”), tulburarea bipolară, schizofrenia, tulburarea depresivă indusă de substanțe/medicamente și tulburarea depresivă datorată altei stări medicale [4, 593].

Actualmente este utilizat termenul de **episod depresiv**, pentru că depresia definește o singură boală, iar tabloul clinic se manifestă printr-un șir de semne clinice.

Depresia implică o serie largă de probleme de sănătate mintală caracterizate prin lipsa unui fondal afectiv pozitiv (pierderea interesului și a plăcerii de la activități și experiențe obișnuite ori anterior plăcute), dispoziție proastă și un spectru de probleme emoționale, cognitive, fizice și comportamentale asociate [658].

Diagnosticul de Depresie se bazează atât pe severitatea, cât și pe persistența simptomelor, precum și pe nivelul deteriorărilor de ordin funcțional și social. Atunci când se încearcă a sistematiza depresia, necesită a fi luate în considerare așa aspecte ca: etiologia, durata, etapa bolii și istoricul tratamentului.

Conform DSM-5, **Tulburarea depresivă majoră** se caracterizează prin episoade distincte cu durata de cel puțin 2 săptămâni (majoritatea episoadelor au însă o durată considerabil mai mare), care implică modificări evidente ale afectului, cogniției și funcțiilor neurovegetative și remisiuni inter-episodice [4].

Depresia majoră unipolară (tulburarea depresivă majoră) se caracterizează prin antecedente de unul sau mai multe episoade depresive majore și niciun istoric de manie sau hipomanie [317].

Depresia la copil sau adolescent – este un episod depresiv major, trebuie să întrunească următoarele criterii: să includă cel puțin cinci dintre următoarele simptome depresive, timp de cel puțin două săptămâni; cel puțin unul dintre simptome este fie disforie, fie anhedonie:

- Dispoziție depresivă sau iritabilă (disforie);
- Scăderea interesului sau a plăcerii pentru aproape toate activitățile (anhedonie);
- Schimbarea poftei de mâncare sau a greutății;
- Insomnie sau hipersomnie;
- Agitație sau inhibiție psihomotorie;
- Oboseală sau pierderea energiei;
- Sentimente de lipsă de valoare sau de vinovăție;
- Gândire sau concentrare afectată, nehotărâre;
- Ideeație sau comportament suicidar.

Simptomele trebuie să provoace suferință semnificativă sau tulburări psihosociale și nu sunt rezultatul direct al unei substanțe sau al unei stări medicale generale [4].

Depresia postpartum – în concordanță cu multiple studii, perioada postpartum este definită ca, fiind primele 12 luni de după naștere [38]. Cu toate acestea, nu există un consens stabilit cu privire la intervalul de timp care constituie perioada postpartum [485, 731].

Definițiile puerperului includ următoarele:

Conform DSM-5, debutul depresiei majore postpartum poate apărea înainte sau după naștere.

Specificatorul DSM-5 „cu debut peripartum” este utilizat atunci când debutul depresiei majore are loc fie în timpul sarcinii, fie în cele patru săptămâni de la naștere[4].

Pentru „episoadele depresive care sunt asociate cu puerperul”, după Clasificarea Internațională a Maladiilor, a 10-a revizuire a Organizației Mondiale a Sănătății, este necesar ca debutul episodului să fie în șase săptămâni de la naștere [734].

Alte definiții ale puerperului variază de la primele 3 până la 12 luni după o naștere vie [444, 527, 694, 731].

Termenul de **depresie la vârstnici** include atât cazurile pacienților în etate, care anterior au prezentat tulburare depresivă, cât și pacienții în vârstă, care manifestă depresie pentru prima dată. Depresia la

populația în vârstă este o problemă comună și serioasă de sănătate, care este asociată cu comorbiditate, funcționare afectată, utilizarea excesivă a resurselor de îngrijire a sănătății și mortalitate crescută (inclusiv prin sinucidere) [652].

A.10. INFORMAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ

Depresia este constatată frecvent în populația generală de adulți din întreaga lume. Sondajele reprezentative din 21 de țări, estimează că prevalența pe 12 luni a depresiei majore unipolare în toate țările este de 5% [662].

Prevalența pe parcursul vieții a depresiei majore unipolare și a tulburării depresive persistente (distimie), este de aproximativ 12% [295].

Prevalența depresiei majore unipolare și a tulburării depresive persistente în țările dezvoltate (Statele Unite ale Americii și Europa) este de aproximativ 18%. În țările în curs de dezvoltare (de exemplu, Republica Populară Chineză, Mexic și Brazilia), prevalența estimată pe parcursul vieții este de 9%.

Sindroamele depresive sunt foarte răspândite la pacienții ambulatori cu tulburări medicale generale. O meta-analiză care a inclus 83 de studii transversale de pe cinci continente (pacienți ambulatori cu tulburări medicale generale > 41.000), a identificat o prevalență a depresiei de 27 % [704].

Mai multe studii indică în mod constant că, în populația generală, vârsta medie de debut pentru depresia majoră unipolară și pentru tulburarea depresivă persistentă (distimie) este de aproximativ 30 de ani [103, 293]. Un sondaj reprezentativ asupra adulților a constatat că, debutul primului episod de depresie majoră de-a lungul vieții are loc la vârsta de 29 de ani [199].

O serie de factori socio-demografici sunt asociați cu un risc crescut de depresie unipolară.

Vârsta.

În rândul copiilor, prevalența depresiei pentru diferite grupe de vârstă este diferită, astfel: pentru vârsta de 3 – 5 ani – 0,5 %; 6 – 11 ani – 1,4 %; 12 – 17 ani – 3,5 %. Ratele de prevalență ale depresiei pe perioada a 12 luni și pe parcursul vieții sunt mai mari (de exemplu, un sondaj al adolescenților cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani a constatat că, prevalența depresiei majore pe perioada unui an a fost de 8 % [510]; un alt studiu a constatat că, prevalența depresiei pe parcursul vieții la adolescenți a fost de 11 %), iar raportul fete/băieți care dezvoltă depresie majoră este de aproximativ 2:1, raport similar cu cel constatat la adulți [587].

Factorii de risc pentru apariția depresiei la copii și adolescenți sunt: greutate mică la naștere; antecedente familiale de depresie și anxietate la rudele de gradul I (inclusiv, depresie maternă antenatală sau postpartum); disfuncție familială sau conflict între îngrijitor și copil; expunerea la adversitate timpurie (de ex., abuz, neglijare sau pierdere timpurie); factori de stres psihosocial (de ex., probleme cu colegii și victimizare (bullying) și dificultăți academice); disforie de gen și homosexualitate, mai ales dacă tinerii sunt agresați; stilul negativ de interpretare a evenimentelor și de a face față stresului; istoric de tulburări de anxietate, tulburare datorată consumului de substanțe, dificultăți de învățare, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție și tulburare de opoziție sfidătoare; leziuni cerebrale traumatiche; boală cronică, mai ales dacă simptomele și/sau tratamentul generează probleme cronice de sănătate [1, 19, 27, 34, 121, 139, 190, 219, 289, 329, 356, 368, 505, 544, 564, 632, 671, 708, 714, 725].

Depresia majoră este mai frecventă la adulții mai tineri decât la adulții mai în vârstă. Prevalența depresiei majore unipolare pentru o perioadă de 12 luni, a fost mai mare la grupele de vârstă mai tinere decât adulții cu vârsta de peste 65 ani (11 -13% față de 5%) [199], la fel ca și prevalența pe parcursul

vieții (20 – 23% față de 14%) deci, prevalența depresiei scade o dată cu vârsta. Cu toate acestea, prevalența depresiei la pacienții vârstnici asistați în serviciile de îngrijire primară a fost comparabilă cu cea a pacienților mai tineri [376, 584]. Depresia este mai frecventă la persoanele în vârstă, cu multiple patologii medicale, inclusiv în rândul rezidenților de locuințe asistate sau cei din unitățile de îngrijire calificată, beneficiarii de îngrijiri medicale la domiciliu și pacienții care suferă de o gamă largă de afecțiuni medicale acute și cronice [280, 343, 377].

Veniturile.

Prevalența depresiei majore este mai mare în rândul persoanelor cu venituri mai mici (10 – 14% față de 8 %) [199].

Starea civilă.

Prevalența depresiei majore unipolare este cea mai mare la adulții care sunt divorțați, separați sau văduvi [199].

Prevalență pe 12 luni: la persoanele căsătorite/concubinaj – 8 %; Niciodată căsătorite – 13 %; Divorțate, despărțite sau văduve – 14%.

Prevalența pe parcursul vieții: Căsătoriți/concubinaj – 19 %; Niciodată căsătorite – 21 %; Divorțate, despărțite sau văduve – 26 %.

Sexul biologic.

Prevalența sindroamelor depresive este de aproximativ două ori mai mare la femei decât la bărbați [506, 711].

Prevalența estimată a depresiei majore unipolare post-partum este de aproximativ 9% -10% [485, 486].

Studiile efectuate în medii clinice estimează că prevalența depresiei în rândul femeilor post-partum este de aproximativ 10 – 16% [136]:

Debutul are loc înainte sau în timpul sarcinii în aproximativ 50% cazuri [99, 345]. Astfel, într-un studiu prospectiv, realizat pe 546 de femei diagnosticate cu depresie postnatală, debutul a fost după cum urmează: înainte de sarcină – 20 %; înainte de naștere – 38 %; post-partum – 42 % [119].

Debutul depresiei post-partum pare să fie cel mai adesea în primele câteva luni de la naștere: în prima lună post-partum – 54 %; în lunile 2 – 4 post-partum – 40 %; în lunile 5-12 post-partum 6% [246, 247]. Un alt studiu a constatat că, spitalizarea pentru depresie post-partum a avut loc de aproximativ trei ori mai frecvent în primele 5 luni postnatale, comparativ cu ultimele 7 luni postnatale [444].

Au fost identificați un număr mare de posibili factori de risc pentru depresia majoră unipolară post-partum, dar factorul care cu cel mai mare impact și, care este cel mai constant asociat cu depresia post-partum pare a fi – antecedentele de depresie perinatală sau non-perinatală [38, 473, 485, 486, 496].

Alți factori frecvent asociați cu depresia post-partum includ: evenimentele de viață stresante (de ex., conflict conjugal sau emigrare) în timpul sarcinii sau după naștere; sprijinul social și financiar slab în perioada puerperilă; vârsta tânără (de ex., vârsta <25 ani); starea civilă – necăsătorită; multiparitate; antecedente familiale de depresie postpartum sau boli psihiatrice; violența partenerului intim și istoricul de abuz fizic și/sau sexual de-a lungul vieții; sarcina nedorită/nedorită; atitudini negative față de sarcină; frica de naștere; sănătatea fizică perinatală precară (de ex., obezitate în momentul concepției, diabet pregestațional sau gestațional, hipertensiune prenatală sau postnatală sau infecție după naștere); nemulțumirea de imaginea corporală proprie (preconcepție, antenatală și/sau postpartum); trăsături specifice de personalitate, cum ar fi nevroticismul (care este marcat de o tendință durabilă de a se îngrijora și de a se simți anxios, furios, trist și vinovat); antecedente de sindrom

premenstrual sau tulburare disforică premenstruală; simptome și tulburări de anxietate perinatală [14, 38, 54, 136, 220, 240, 318, 473, 485, 486, 499, 530, 533, 600, 638].

Nota: În Republica Moldova datele privind depresia (F32-F33) nu sunt colectate și, dezagregat sunt incluse în grupa „Tulburări Mintale și de Comportament cu Caracter Nonpsihotic”.

Caseta 2. Depresia în timpul sarcinii și post-partum [383, 445]

Aproximativ 10% (10 din 100) dintre femeile însărcinate dezvoltă o boală depresivă. Aproximativ o treime (33% - 3 din 10) din cazurile de depresie post-partum încep înainte de naștere.

- Riscul poate fi determinat, cel puțin parțial, de încărcătura genetică.
- Există o creștere semnificativă a noilor episoade de tulburări psihiatrice în primele 3 luni după naștere. Cel puțin 80% (8 din 10 cazuri) sunt tulburări de dispoziție, în primul rând depresie.
- Femeile care au avut un episod anterior de boală depresivă (post-partum sau nu) prezintă un risc mai mare de apariție a altor episoade în timpul sarcinii și post-partum. Riscul cel mai mare a fost înregistrat la femeile cu tulburare afectivă bipolară.
- Există unele dovezi că, depresia crește riscul de avort spontan, pruncii având o greutate mică la naștere sau o greutate mică pentru copilul de vârstă gestațională sau de naștere prematură, deși efectele sunt mici [96, 623, 738]. Sănătatea mintală a mamei influențează bunăstarea fetală, rezultatul obstetric și dezvoltarea copilului.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară C.2.2 C.2.2.1	<ul style="list-style-type: none"> Factorii de risc personal și cei de mediu pot contribui la apariția depresiei. 	<ul style="list-style-type: none"> Recomandări generale în profilaxia depresiei (Casetă 3) Evaluarea persoanelor care prezintă factori de risc în sensul declanșării unei tulburări depresive (Casetă 4, 5, 6, 7, 8, 9)
1.3. Screening-ul C.1.1, C.1.2, C.2.2.2 Anexa 3	<ul style="list-style-type: none"> Depistarea precoce a pacienților cu depresie. 	<ul style="list-style-type: none"> Aplicarea Chestionarului Pacientului Sănătos (PHQ 9) Screening-ul tulburărilor depresive la adult (Casetă 10) Screening-ul tulburărilor depresive în perioada postpartum (Casetă 11) Screening-ul tulburărilor depresive la copii și adolescenți (Casetă 12)
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentul pacienților cu tulburare depresivă ușoară și medie 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea severității depresiei (Casetă 17) Autocontrolul bolii (Casetă 3)
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea tulburărilor depresive C.1.1, C.1.2, C.2.3	<ul style="list-style-type: none"> Prezența semnelor depresive 	<p>Obligativ/Standard:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnezic (Casetă 13,14, 15). Evaluare pentru excluderea unei alte tulburări psihiatrice (Casetă 16) Examenul fizic (Casetă 18,19,20, 21, 22, 23,24) Evaluarea severității (Casetă 17) Diagnostic diferențial (Casetă 26) Excluderea unor alte tulburări (Casetă 27)
2.2. Luarea deciziei de tratament și/sau trimitere la CCSM C.1.3, C.1.4 C. 2.3.6	<ul style="list-style-type: none"> Episod ușor – indicarea PCC Episod mediu Episod depresiv sever Tratamentul nu este eficient, la reevaluare după 6 săptămâni 	Recomandarea consultului specialistului din CCSM (Casetă 33, 34)
3. Supravegherea clinică C.1.1, C.1.2, C.1.3, C.2.3.8.1 C.2.3.8.2, C.2.3.10, C.2.4	<ul style="list-style-type: none"> Prescrierea preparatelor antidepresante. Evaluarea tolerabilității, complianței și eficacității tratamentului depresiei ușoare. 	<p>Obligativ/Standard:</p> <ul style="list-style-type: none"> Orientarea intervenției în trepte: treapta 1 – 2 Intervenții inițiale în caz de depresie ușoară (Casetă 36) Prescrierea tratamentului farmacologic (Casetă 37) Monitorizarea activă a semnelor clinice reacțiilor adverse ale remediilor farmacologice (Casetă 38) Acordare de PCC (Casetă 39, 40, 41, 42,43) Trimitere pentru evaluare la CCSM în caz de necesitate (Casetă 33, 34)

B.2 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ URGENTĂ PRESPITALICEASCĂ		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
1. Diagnostic		
1.1. Suspectarea și detectarea tulburărilor depresive (în particular a stărilor agravate cu simptomatice psihotice și/ sau suicidalitate)	<ul style="list-style-type: none"> • Stările psihotice cresc riscul de comportament auto /heteroagresiv • Suicidalitatea este o urgență 	Obligatoriu/Standard: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pacientului: <ul style="list-style-type: none"> - anamneza - examenul fizic - inclusiv starea somatică și neurologică (Caseta 4,5,6,7,8,9)
2. Tratamentul		
2.1. Tratament simptomatic, în funcție de starea particulară a pacientului C.1.5, C.2.4	<ul style="list-style-type: none"> • Gestionarea crizei 	Obligatoriu/Standard: <ul style="list-style-type: none"> • Intervenții în caz de urgență
2.2. Referire pentru tratament. C.2.3.6, C.2.3.7	<ul style="list-style-type: none"> • Necesitatea în asistență specializată 	Obligatoriu/Standard: <ul style="list-style-type: none"> • Trimiterea la CCSM (Caseta 31, 32, 33, 34) • Spitalizare (Caseta 31, 32)

B.3 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (CENTRUL COMUNITAR DE SĂNĂTATE MENTALĂ)		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
1. Diagnosticul		
1.1 Confirmarea diagnosticului de depresie C.1.2, C.2.3.1, C.2.3.2, C.2.3.3, C.2.3.4	<ul style="list-style-type: none"> • Adresarea de la medicul de familie. • Adresarea de sine stătătoare cu acuze de depresie. 	Obligatoriu/Standard: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnestic (Caseta 13,14,15) • Evaluare multidisciplinară. • Evaluarea severității (Caseta 17)
1.2 Selectarea tipului de intervenție	<ul style="list-style-type: none"> • Remiterea simptomelor depresive. 	<ul style="list-style-type: none"> • Introducerea îngrijirilor pe trepte
2. Tratamentul		
2.1 Tratament biologic C.1.1, C.1.2, C.1.3	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficiu în rezultatul administrării tratamentului psihofarmacologic. 	<ul style="list-style-type: none"> • Orientarea intervenției în trepte – treapta 2 – 3 (Tabelul 1, Caseta 38) • Administrarea antidepresivelor în primul episod depresiv (Caseta 44, 45, 46, 47, 51) • Principiile de selectare a tratamentului medicamentos a episoadelor multiple recurente și rezistente (Caseta 52, 53, Tabelul 10, 11)
2.2 Tratament psihologic C.2.3.8.1	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficiu de la inițierea și menținerea unei alianțe în intervenții (psihologice, sociale). 	<ul style="list-style-type: none"> • Inițierea și menținerea tratamentului psihologic, terapie cognitiv-comportamentală (Caseta 39, 40, 41, 42, 43)

B.3 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATOR (CENTRUL COMUNITAR DE SĂNĂTATE MENTALĂ)		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
3. Supravegherea clinică continuă C.1.5, C.2.5	<ul style="list-style-type: none"> Pentru a asigura stabilitatea condiției medicale obținute și managementul urgențelor în depresie. 	<ul style="list-style-type: none"> Menținerea stării de sănătate mintală, managementul complicațiilor și comportamentului suicidal (Caseta 76-83, 89)

B.4 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚIILE DE PROFIL PSIHIATRIC ALE SPITALELOR RAIONALE ȘI MUNICIPALE, UPU		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
1. Spitalizare C.1.5 C.2.3.6, C.2.3.7	<ul style="list-style-type: none"> Complicații și risc suicidal. 	<ul style="list-style-type: none"> Recepționarea pacienților psihotici de la CCSM cu complicații psihotice și comportament suicidal. (Caseta 31) Recepționarea pacienților psihotici la solicitarea serviciilor de urgență, poliției, cu informarea imediată a ECSM din CCSM (Caseta 31)
2. Diagnosticul	<ul style="list-style-type: none"> În caz de dubiu sau de diagnostic concomitent ce necesită intervenții suplimentare pentru a exclude alte tulburări afective. 	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza (Caseta 13, 14, 15,16) Evaluarea simptomelor (Caseta 17, 18, 19, 20) Examenul de laborator (Caseta) Efectuarea diagnosticului diferențial (C.2.3.4) Evaluarea dosarului din CCSM, după caz. (Caseta 34)
1. Tratamentul C.1.1, C.1.2, C.1.3 C.2.3.6, C.2.3.7	<ul style="list-style-type: none"> În unele cazuri sunt necesare intervenții mai complexe cu asigurarea unor condiții de staționar specializat precum și siguranța în caz de pericolul pentru propria persoană. 	<ul style="list-style-type: none"> Orientarea intervenției în trepte – treapta 3 – 4 (Tabelul 1, Caseta 38) Conform recomandărilor psihiatrului din ECSM, cu acordul pacientului are loc spitalizarea în spitalul de psihiatrie (Caseta 32, 34)
2. Externarea C.2.3.6, C.2.3.7	<ul style="list-style-type: none"> Externarea cât mai timpurie după atingerea scopului terapeutic comun oferă beneficii (eradicarea discriminării, stigmei, ameliorarea contactului cu societatea și mediul ambiental). 	<p>Conform recomandărilor psihiatrului din staționar, cu acordul pacientului și a recomandărilor psihiatrului din ECSM (Caseta 34)</p> <p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul exact detaliat. Rezultatele investigațiilor efectuate. Recomandările explicite pentru pacient. Programul psihoterapeutic de susținere, elaborat în comun cu ECSM. Recomandările pentru medicul de familie

B.5 NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ SPECIALIZATĂ		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pași
1. Spitalizare C.2.3.6, C.2.3.7.	<ul style="list-style-type: none"> • Imposibilitatea managementului complicațiilor psihotice și risc suicidal sau comportament suicidal repetat. 	<ul style="list-style-type: none"> • Recepționarea pacienților psihotici din secțiile psihiatrice din spitalele de profil general, cu solicitarea acordului CCSM după caz (Caseta 32)
2. Diagnosticul C.2.3.4	<ul style="list-style-type: none"> • În caz de dubiu, sau de diagnostic concomitent ce necesită intervenții suplimentare pentru a exclude alte tulburări afective. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (Caseta 13, 14, 15, 16) • Evaluarea simptomelor (Casetele 17, 18, 19, 20) • Examenul de laborator (Caseta) • Efectuarea diagnosticului diferențial • Evaluarea dosarului din CCSM, după caz
3. Tratamentul C.1.1, C.1.2, C.1.3 C.2.3.6, C.2.3.7,	<ul style="list-style-type: none"> • În unele cazuri sunt necesare intervenții mai complexe cu asigurarea unor condiții de staționar specializat precum și siguranța în caz de pericolul pentru propria persoană. • Depresie severă și complexă; risc pentru viață; auto-neglijare severă. 	<ul style="list-style-type: none"> • Orientarea intervenției în trepte – treapta 4 (Tabelul 1, Caseta 38) • Conform recomandărilor psihiatrului din echipa ECSM, cu acordul pacientului are loc spitalizarea în spitalul de psihiatrie (Caseta 32, 34) • Medicamente, intervenții psihologice de înaltă intensitate, terapie electroconvulsivă, servicii de intervenție în criză, tratamente combinate, îngrijiri multiprofesionale și spitalicești
4. Externarea C.2.3.6, C.2.3.7	<ul style="list-style-type: none"> • Externarea cât mai timpurie după atingerea scopului terapeutic comun oferă beneficii (eradicarea discriminării, stigmei, ameliorarea contactului cu societatea și mediul ambiental). 	<p>Conform recomandărilor, cu acordul pacientului și a recomandărilor psihiatrului din ECSM</p> <p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul exact detaliat • Rezultatele investigațiilor efectuate. • Recomandările explicite pentru pacient • Programul psihoterapeutic de susținere • Recomandările pentru medicul de familie

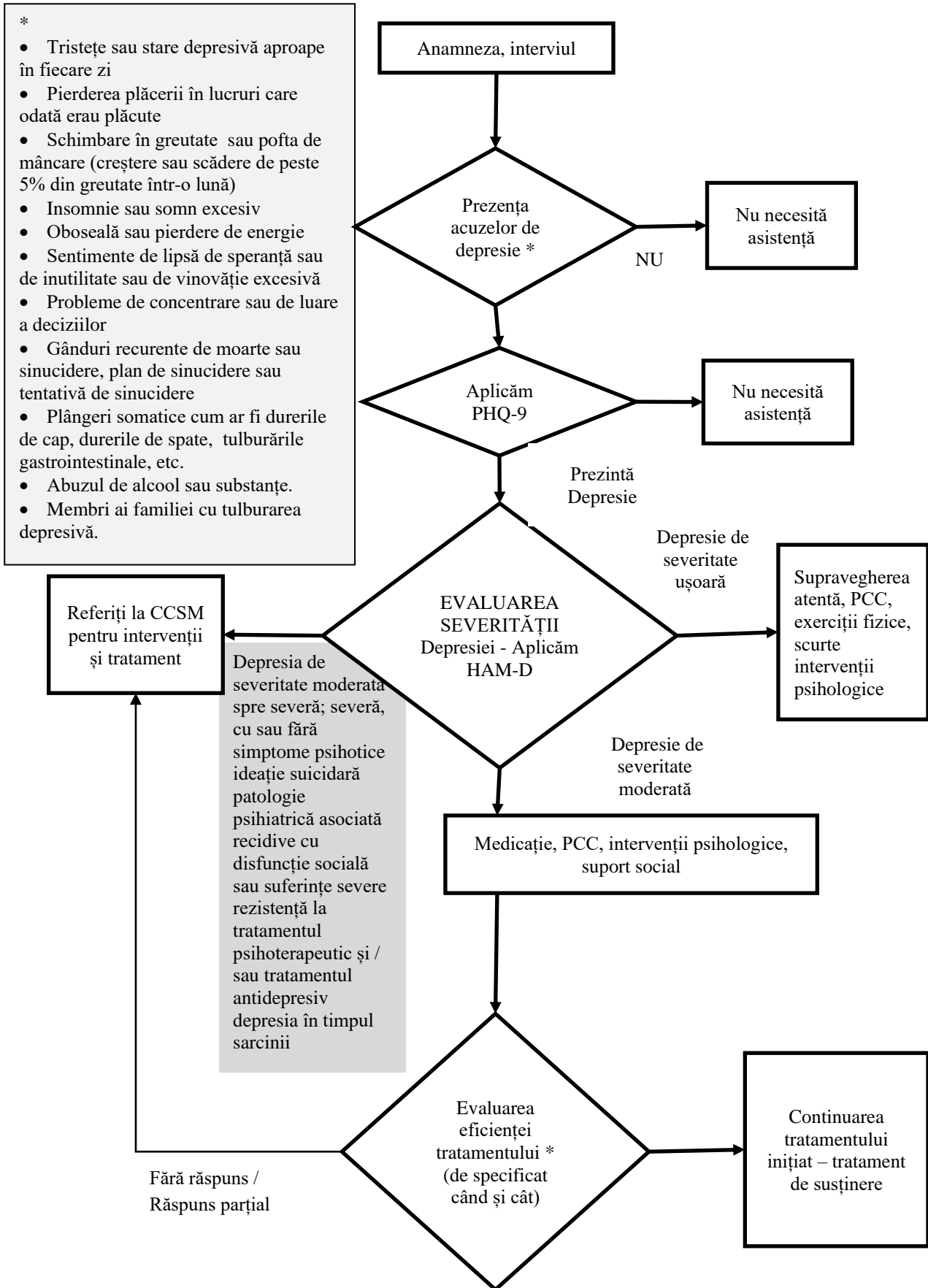
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. ETAPIZAREA ÎNGRIJIRII PACIENTULUI CU DEPRESIE

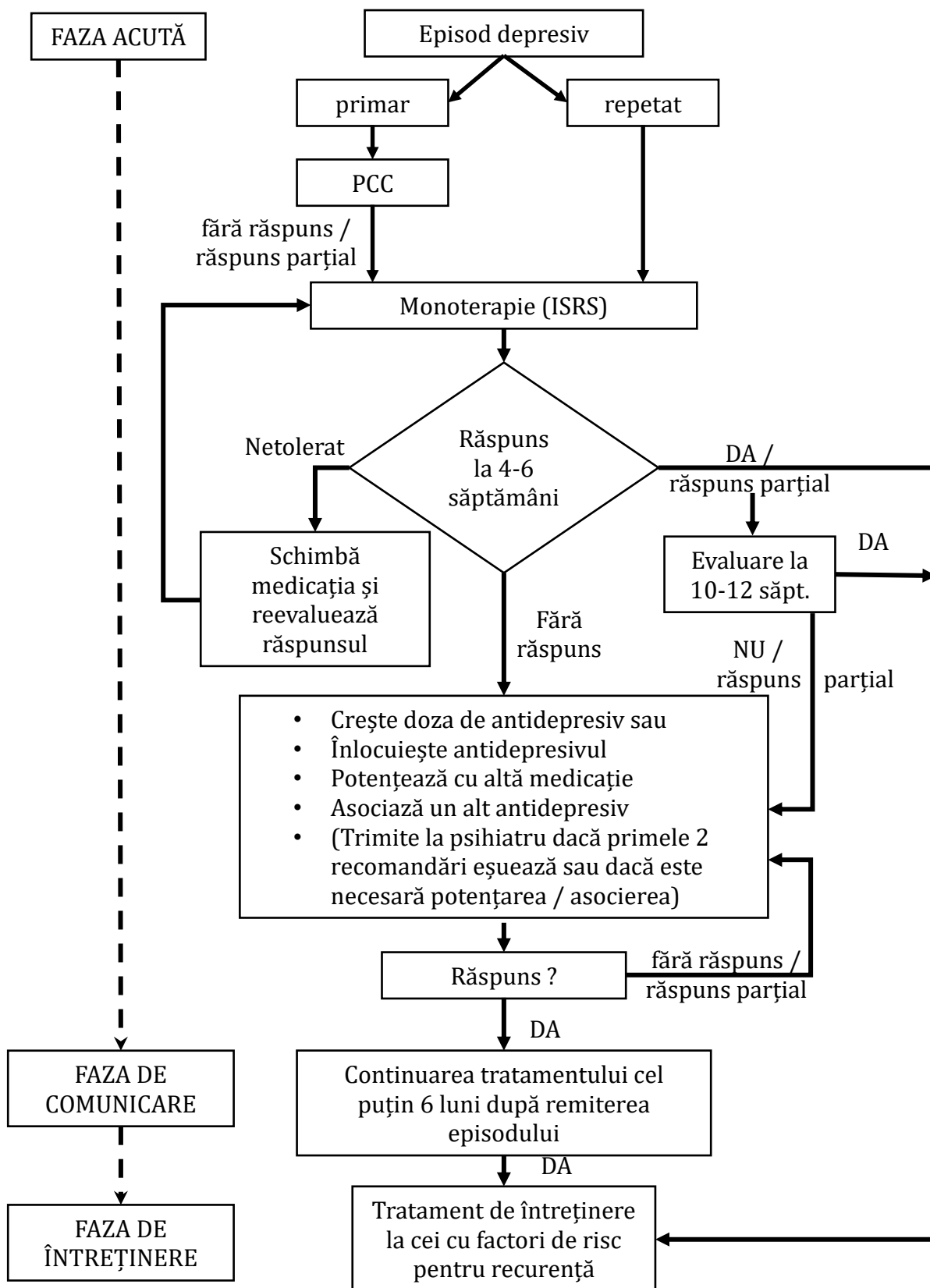
Tabelul 1. ETAPIZAREA ÎNGRIJIRII PACIENTULUI CU DEPRESIE

Cine acordă îngrijiri	Forma clinică	Intervenția
Etapa 1: Asistența medicală primară (medicul de familie, asistentul medical).	Recunoașterea depresiei.	Evaluare.
Etapa 2: Asistența medicală primară. CCSM.	Depresia ușoară.	Supravegherea atentă, PCC, exerciții fizice, scurte intervenții psihologice.
Etapa 3: Asistența medicală primară, CCSM.	Depresia moderată sau severă.	Medicație, intervenții psihologice, suport social, PCC.
Etapa 4: CCSM, secții psihiatrice în spitalele de profil general.	Depresia recurentă, atipică și psihotică.	Medicație, intervenții psihologice complexe, tratament combinat, PCC.
Etapa 5: Servicii psihiatrice spitalicești: secții psihiatrice în spitale de profil general și spitale de psihiatrie.	Depresia rezistentă la tratament, depresia cu risc suicidal, neglijare severă a propriei persoane.	Medicație, tratament combinat, TEC.

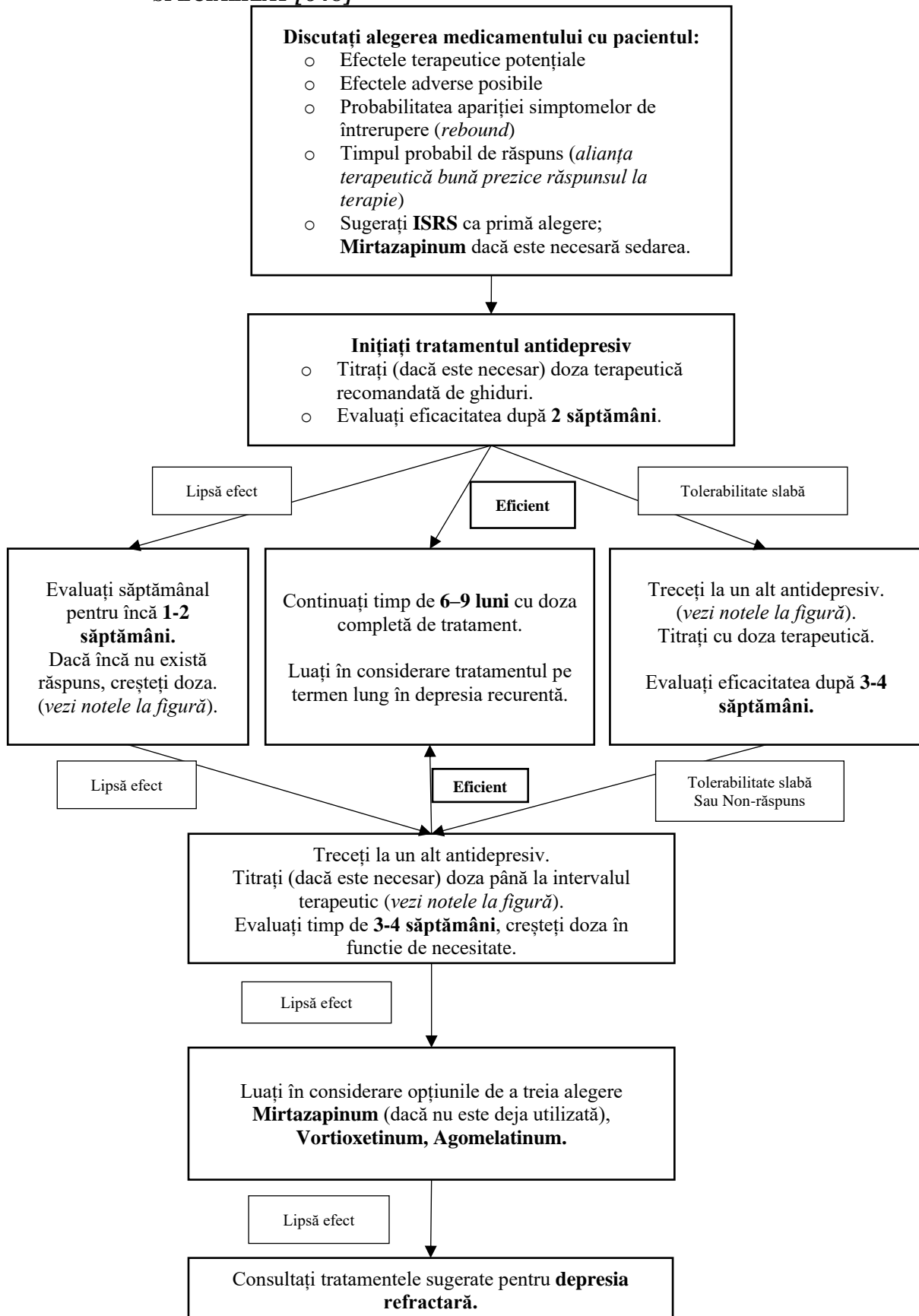
C.1.2. DIAGNOSTICUL DEPRESIEI ȘI PRINCIPII GENERALE DE GESTIONARE A DEPRESIEI



C.1.3. ALGORITMUL TERAPIEI MEDICAMENTOASE ÎN DEPENDENȚĂ DE ETAPA DE INTERVENȚIE



C.1.4. ALGORITMUL TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS LA ETAPA SERVICIULUI SPECIALIZAT [648]



Note pentru C.1.4 Algoritmul Tratatamentului medicamentos la etapa serviciului specializat

■ Instrumente precum Scala de evaluare a depresiei Montgomery-Asberg (MADRS) [430] și HAMD [188] sunt utilizate în studii pentru a evalua eficiența tratamentului antidepresiv. Scala HAMD este acum oarecum anacronică și puțini clinicieni sunt familiarizați cu MADRS (deși este probabil cea mai bună scală pentru a măsura severitatea și schimbarea scorului depresiei). Chestionarul de sănătate al pacientului-9 (PHQ-9) [322] este simplu de utilizat și este recomandat pentru evaluarea severității, dar și modificării simptomelor depresiei (măsoară mai bine frecvența decât severitatea simptomelor).

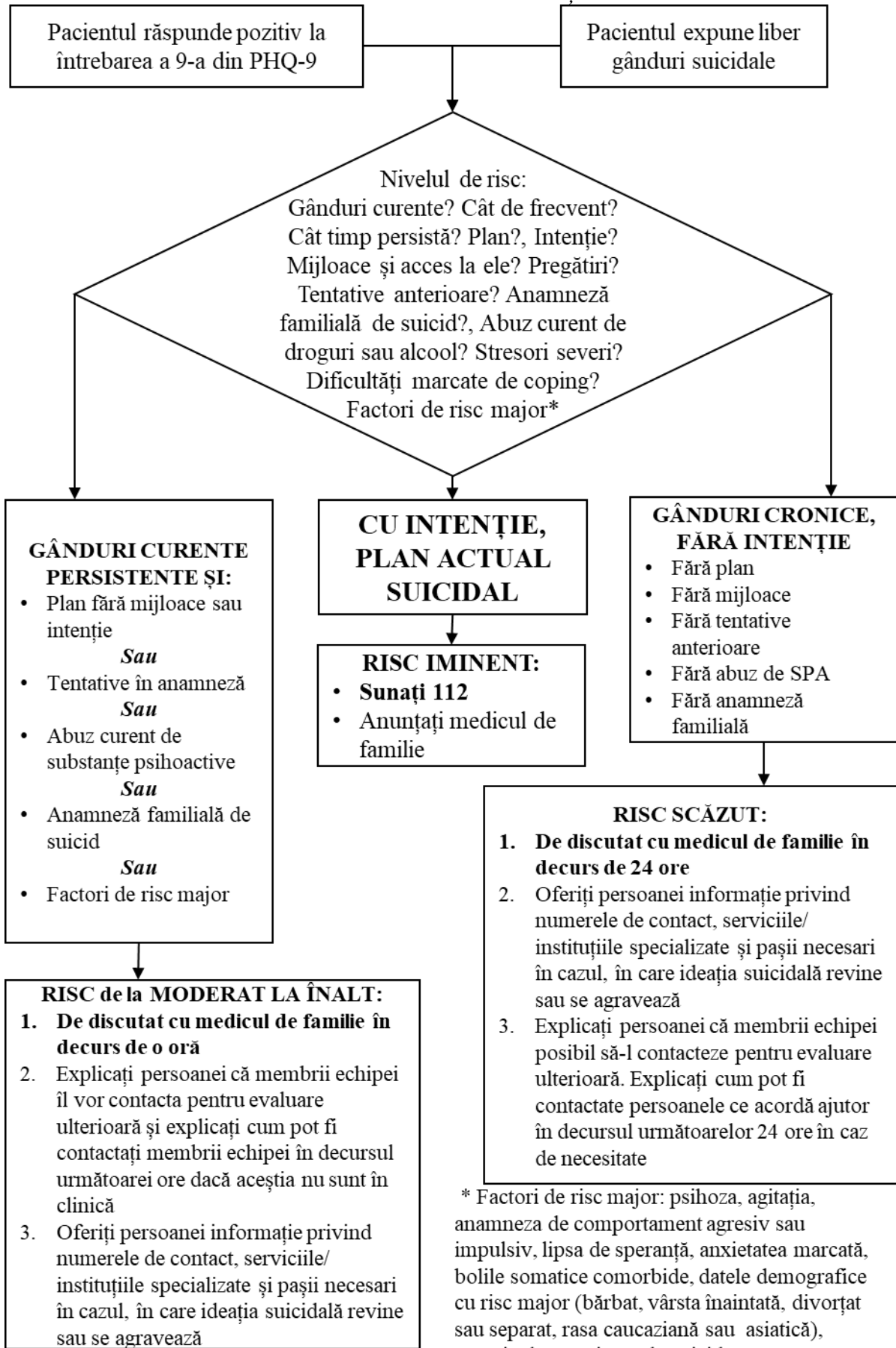
■ Trecerea de la o clasă de antidepresive la alta în cazurile de tolerabilitate slabă/intolerabilitate nu este susținută în mod clar de studiile clinice, dar are o bază teoretică argumentată. Acestea fiind spuse, în practica medicală, mulți pacienți care nu tolerează un ISRS pot tolera cu ușurință un alt antidepresiv.

■ În cazurile de non-răspuns, există unele dovezi că, trecerea la un antidepresiv din altă clasă este eficientă [20, 255, 562, 563, 656] și, în practica medicală este, cea mai comună opțiune terapeutică, fiind susținută de unele meta-analize [494]. Asociația Americană de Psihiatrie (APA), la fel susține această opțiune de tratament [6]. Ghidul NICE din 2017 [458] a remarcat că, există puține dovezi convingătoare care ar susține transferul de la un antidepresiv la altul (sugestie susținută de o altă meta-analiză) și că, combinarea antidepresivelor sau adăugarea unui antipsihotic de generația a doua (APG2) sunt opțiuni mai bine susținute. Un studiu dublu orb randomizat susține trecerea de la ISRS la *Agomelatinum* sau *Vortioxetinum*, în cazul lipsei răspunsului terapeutic [431].

■ Există dovezi minime care să recomande creșterea dozei majorității ISRS în depresie, cel puțin atunci, când severitatea este măsurată folosind scorurile totale ale scalelor de evaluare. Examinarea numai a itemului ce vizează dispoziția afectivă din HAMD demonstrează prezența corelației pozitive – doză-răspuns pentru ISRS [217]. Alte studii sugerează că, creșterea dozei de *Venlafaxinum*, *Escitalopramum* și ADT poate fi utilă.

■ Schimbați tratamentul devreme (de exemplu, după o săptămână sau două) dacă reacțiile adverse sunt intolerabile sau dacă nu se observă nicio ameliorare după 3-4 săptămâni. Opiniile cu privire la momentul trecerii variază oarecum, dar este clar că antidepresivele au un debut destul de prompt al acțiunii terapeutice [491, 525, 651] și că, non-răspunsul la terapie după 2–6 săptămâni este un bun predictor al non-răspunsului general la antidepresive [467, 640]. Absența oricărei ameliorări către săptămâna a 3–4 de terapie ar trebui să conducă, în mod normal, la schimbarea tratamentului (orientările Asociației Britanice pentru Psihofarmacologie [ABP] sugerează termenul de 4 săptămâni). Dacă există o oarecare ameliorare în acest moment, continuați și evaluați timp de încă 2-3 săptămâni.

C.1.5. ALGORITM ÎN CAZ DE PACIENT CU IDEAȚIE SUICIDALĂ



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. CLASIFICAREA CLINICĂ

Tabelul 2. Clasificarea

Forma nosologică și codul clasificării		
CIM – 10 [734]	DSM – 5 [4]	CIM – 11 [231]
F32.0 – episod depresiv	296.2.x Tulburarea depresivă majoră. Episod unic	6A70 Tulburare depresivă cu un singur episod
F32.0 – episod depresiv ușor	296.21 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. Ușor	6A70.0 Tulburare depresivă cu un singur episod, ușor
F32.1 – episod depresiv moderat	296.22 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. Moderat	6A70.1 Tulburare depresivă cu un singur episod, moderat, fără simptome psihotice 6A70.2 Tulburare depresivă cu un singur episod, moderat, cu simptome psihotice
F32.2 – episod depresiv sever fără simptome psihotice	296.23 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. Sever	6A70.3 Tulburare depresivă cu un singur episod, sever, fără simptome psihotice
F32.3 – episod depresiv sever cu simptome psihotice	296.24 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. Cu simptome psihotice	6A70.4 Tulburare depresivă cu un singur episod, sever, cu simptome psihotice
	296.25 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. În remisiune parțială	6A70.5 Tulburare depresivă cu un singur episod, severitate nespecificată 6A70.6 Tulburare depresivă cu un singur episod, în prezent în remisie parțială
	296.26 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. În remisiune completă	6A70.7 Tulburare depresivă cu un singur episod, în prezent în remisie completă
F32.8 – alte episoade depresive (atipice, mascate)		6A70.Y Altă tulburare depresivă cu un singur episod specificat
F32.9 – episod depresiv fără precizare	296.20 Tulburarea depresivă majoră. Episod unic. Nespecificat	6A70.Z Tulburare depresivă cu un singur episod, nespecificat
F33 – tulburare depresivă recurentă	296.3x Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent	6A71 Tulburare depresivă recurentă
F33.0 – tulburare depresivă recurentă, episod actual ușor; (caracterizată prin apariția repetată de episoade depresive în absența episoadelor maniacale)	296.31 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. Ușor	6A71.0 Tulburare depresivă recurentă, episod actual ușor
F33.1 – tulburare depresivă recurentă, episod actual moderat	296.32 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. Moderat	6A71.1 Tulburare depresivă recurentă, episod curent moderat, fără simptome psihotice

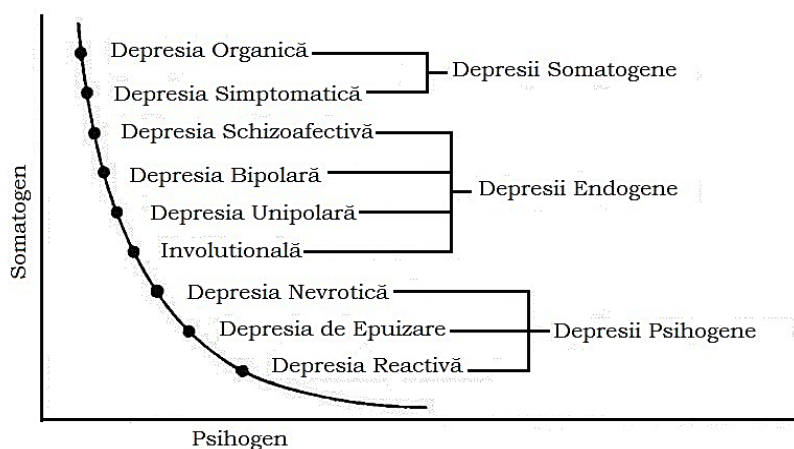
Forma nosologică și codul clasificării		
CIM – 10 [734]	DSM – 5 [4]	CIM – 11 [231]
		6A71.2 Tulburare depresivă recurentă, episod curent moderat, cu simptome psihotice
F33.2 – tulburare depresivă recurentă, episod actual sever fără simptome psihotice	296.33 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. Sever	6A71.3 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, fără simptome psihotice
F33.3 – tulburare depresivă recurentă, episod actual sever cu simptome psihotice	296.34 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. Cu simptome psihotice	6A71.4 Tulburare depresivă recurentă, episod actual sever, cu simptome psihotice
		6A71.5 Tulburare depresivă recurentă, episod curent, severitate nespecificată
	296.35 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. În remisiune parțială	6A71.6 Tulburare depresivă recurentă, în prezent în remisie parțială
F33.4 – tulburare depresivă recurentă în prezent în remisiune	296.36 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. În remisiune completă	6A71.7 Tulburare depresivă recurentă, în prezent în remisie completă
F33.8 – alte tulburări depresive recurente		6A71.Y Altă tulburare depresivă recurentă specificată
F33.9 – tulburare depresivă recurentă fără precizare	296.30 Tulburarea depresivă majoră. Episod recurent. Nespecificat	6A71.Z Tulburare depresivă recurentă, nespecificată
F34.1 – Distimie	300.4 Tulburarea depresivă persistentă (distimia)	6A72 Tulburare distimică
F34.8 – <i>Alte tulburări persistente ale dispoziției [afective]</i>	296.99 <i>Tulburarea cu perturbare afectivă de tip disruptiv</i>	6C90.0Z <i>Tulburare de opoziție sfidătoare cu iritabilitate-furie cronică, nespecificată (Tulburare perturbatoare de dereglare a dispoziției)</i>
F41.2 – tulburare de anxietate și depresivă mixtă		6A73 Tulburare mixtă de depresie și anxietate
F53.0 – tulburări mentale și de comportament ușoare asociate cu puerperiul, neclasificabile altundeva. (include: depresia postanatală NSA și depresia postpartum NSA)	296.2.x Tulburarea depresivă majoră. Cu debut peripartum	6E20 Tulburări mentale sau de comportament asociate cu sarcina, nașterea sau puerperiul, fără simptome psihotice

Clasificarea nosologică (Kielholț) [673]

- Depresii **somatogene**: organice, simptomatice, cauzate de o altă boală;
- Depresii **endogene**: schizoafective, bipolare, unipolare, involutive;
- Depresii **psihogene**: nevrotice, depresia de epuizare, reactive.

Tabelul 3. Clasificarea nosologică și tratamentul depresiilor (Kielholț) [673]

Depresii somatogene	Organice și simptomatice	Tratament: somatic, farmacologic, psihoterapie
Depresii endogene	Schizofrene ciclice periodice (monopolare) tardive (de involuție)	Farmacoterapie (antidepresive, timoleptice, psihoterapie)
Constituționale Distimia endoreactivă Vaitbreht Distimii		
Depresii psihogene	Nevrotice de surmenaj reactive (șoc posttraumatic)	Psihoterapie. Farmacoterapie (tranchilizante, antidepresive)



Tulburarea depresivă majoră [4]		
Specificator severitate/evoluție	Episod unic	Episod recurent
Ușor	296.21 (F32.0)	296.31 (F33.0)
Moderat	296.22 (F32.1)	296.32 (F33.1)
Sever	296.23 (F32.2)	296.33 (F33.2)
Cu elemente psihotice	296.24 (F32.3)	296.34 (F33.3)
În remisiune parțială	296.25 (F32.4)	296.35 (F33.41)
În remisiune completă	296.26 (F32.5)	296.36 (F33.42)
Nespecificat	296.20 (F32.9)	296.30 (F33.9)

Tabelul 4. Forme clinice ale depresiilor

1.	Simplă (melancolică)	6.	Depresiv obsesivă
2.	Anxioasă	7.	Atipică
3.	Ipocondriacă	8.	Agripnică
4.	Anestetică	9.	Mascată
5.	Stuporoasă	10.	Apatică

Tabelul 5. Clasificarea etiologică a depresiilor [390]

<ul style="list-style-type: none"> • <u>Depresii psihogene</u> a) reactive b) depresii de surmenaj c) endoreactive d) nevrotice • <u>Depresii endogene</u> a) periodice b) circulare c) mascate d) ciclotimice • <u>Depresii în retardarea mintală și epilepsii</u> • <u>Depresii schizofrene</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Depresii în perioada de involuție</u> a) prezenile b) senile c) vasculare • <u>Depresii organice</u> • <u>Depresii somatogene</u> a) postoperatorii b) postinfecțioase c) în maladii somatice • <u>Depresii postintoxicare</u> a) în tratament cu neuroleptice b) în drogdependență c) etilică
---	---

Clasificarea modernă a depresiilor reiese din motive practice și conține descrieri clinice cu scurt conținut al fiecărui compartiment ce permite medicului practician a se orienta și atribui fiecare dintre acestea către acel sau alt cod (tip F). Tot din motive practice, la baza acestei clasificări s-au pus astfel de indici ca nivelul profunzimii manifestărilor (episod depresiv ușor, episod depresiv moderat, episod depresiv sever), caracteristica evoluției (recurentă, persistentă, în remisiune ș.a.), precum și caracterul manifestării clinice (mixt s.a.) [390].

C.2.2. PROFILAXIA

Caseta 3. Recomandări generale în profilaxia depresiei

A. Educarea pacientului [603]

Medicul de familie explică și informează despre simptome și pronostic. Simptomele depresive se manifestă frecvent și deseori sunt temporare. Simptomele pot fi legate de evenimente ale vieții intervenite în familie, la serviciu sau legate de sănătate.

Explicați caracterul multifactorial (pierdere ereditară, biologică, socială, traumatică) al originii depresiei.

Informați despre derularea depresiei și influența pacienților asupra acesteia. Stilul activ de viață și reducerea consumului de alcool și droguri au un efect benefic asupra mersului depresiei.

B. Abordare generalistă

Sunt discutate problemele, situații din viață, starea sănătății, imaginea de sine a pacienților (concretizarea problemei). Pot fi utile intervențiile psihologice pe termen scurt. Intervențiile sunt centrate pe pacient și plângeri și țin cont de circumstanțele relaționale și sociale, contextul familial, serviciu, educație. O implicare activă este importantă.

Abordarea generalistă este orientată spre prevenirea unei tulburări depresive și spre reducerea simptomelor.

C. Ajudorarea de sine și auto-gestionarea

În afară de consilierea și sfaturile oferite de către medicul generalist sau nursă, prevenirea indicată poate de asemenea fi prestată ca un pachet de intervenții de auto-ajutorare și auto-gestionare bazate pe dovezi axate pe prevenirea depresiei. Intervenții disponibile pentru tineri, adulți și persoane în vârstă – prestate sub forma unor ședințe terapeutice în grup sau aplicații internet.

Programele individuale de auto-ajutorare ghidată bazate pe terapia cognitiv-comportamentală trebuie să includă:

- prestarea materialelor scrise corespunzătoare vârstei;
- să fie susținute de către un practician instruit, care facilitează programul de auto-ajutorare și analizează progresul și rezultatele acestuia.
- 6 – 8 sesiuni (față-în-față / telefonice), desfășurate de-a lungul a 9 – 12 săptămâni, inclusiv monitorizarea ulterioară.

D. Stil de viață și activități fizice

Suplimentar la intervențiile orientate spre depresie, de asemenea sunt recomandate intervenții orientate spre **stilul de viață și activitățile fizice**:

Programele de activități fizice pentru persoanele cu simptome sub-depresive persistente sau cu depresie de la ușoară spre moderată, trebuie:

- să fie prestate în grupuri, cu suportul unui practician competent și
- să includă de regulă trei sesiuni pe săptămână cu o durată moderată (de la 45 minute la 1 oră) de-a lungul a 10 – 14 săptămâni (în medie, 12 săptămâni).

C.2.2.1. FACTORII DE RISC

Caseta 4. Factorii declanșatori pentru examinarea posibilității de diagnosticare a unei tulburări depresive

- Stare scăzută de spirit;
- Lipsa contactului vizual, vorbire monotonă și mișcare lentă;
- Consultări frecvente, cu oboseală și simptome fizice inexplicabile din punct de vedere somatic;
- Nervozitate, anxietate, insomnie, solicitări de tranchilizante;
- Pierderea greutateii (persoane în vârstă);
- Perioada post-partum.

Caseta 5. Factori de risc personali în dezvoltarea depresiei

- **Context genetic:**
 - Istoria familială;

- **Personalitate:**

- Introversiune;
- Respect de sine redus;
- Pesimism;
- Autocriticism exagerat;
- Dependență de alții;

- **Sănătate:**

- Deficiență hormonală (tiroidită autoimună ex.);
- Probleme hormonale, după sarcină;
- Boli somatice cronice, așa ca boala Parkinson, boli de sistem, diabet, demență;
- Atac de cord sau accident cerebral-vascular;
- Unele medicamente;
- Comorbiditate psihiatrică;
- Consum de alcool și droguri.

Caseta 6. Factori de risc ce țin de mediu

- Relații sociale, serviciul și familia:
 - Suport social redus (risc înalt pentru persoanele singure și persoanele divorțate);
 - Sărăcie, șomaj, discriminare, încălcarea drepturilor;
 - Tensiune psihică înaltă la serviciu, lipsa controlului perceput, lipsa suportului la serviciu;
 - Condamnați:
 - Partener bolnav;
 - Persoane în vârstă din aziluri;
 - Persoane ai căror părinți sunt sau au fost afectați de tulburări psihiatrice;
- Evenimente ale vieții:
 - Tinerețe traumatizantă, așa ca: abuz sexual, neglijare emoțională;
 - Traumă psihologică la vârsta adultă, așa ca refugiații;
 - Alte evenimente stresante ale vieții interpersonale (în special, la femei), inclusiv divorț sau evenimente legate de sănătate (în special, la persoane în vârstă);
 - Migrația (dor de casă, discriminare, probleme de integrare și acceptare).

Caseta 7. Factorii de risc pentru apariția depresiei pediatrice

Factorii de risc pentru apariția depresiei pediatrice includ [1, 19, 27, 34, 121, 571, 714]:

- Greutate mică la naștere
- Antecedente familiale de depresie și anxietate la rudele de gradul I (inclusiv depresie maternă antenatală sau postpartum)
- Disfuncție familială sau conflict între îngrijitor și copil
- Expunerea la adversitate timpurie (de exemplu, abuz, neglijare sau pierdere timpurie)
- Factori de stres psihosocial (de exemplu, probleme cu colegii și victimizare [bullying] și dificultăți academice)
- Disforie de gen și homosexualitate, mai ales dacă tinerii sunt agresați
- Stilul negativ de interpretare a evenimentelor și de a face față stresului
- Istoric de tulburări de anxietate, tulburare de consum de substanțe, dificultăți de învățare, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție și tulburare de opoziție sfidătoare
- Leziuni cerebrale traumatice
- Boala cronică, mai ales dacă simptomele și/sau sarcina de tratament generează întreruperi cronice ale vieții

Caseta 8. Factorii de risc pentru apariția depresiei postpartum

Au fost identificați un număr mare de posibili factori de risc pentru depresia majoră unipolară postpartum, mulți dintre care nu sunt specifici depresiei postpartum [485].

Majoritatea studiilor care examinează factorii de risc pentru depresia postpartum au folosit Scala Edinburgh Postnatal Depression Scale pentru a identifica cazurile, ceea ce este problematic deoarece scala este un instrument de screening și, prin urmare, nu are scopul de a face un diagnostic [473]. Un studiu a constatat că câțiva factori de risc (depresia anterioară, depresia prenatală și niveluri ridicate de stres postnatal) au fost asociați cu depresia postpartum atunci când cazurile au fost identificate cu un interviu folosind criteriile de diagnostic standardizate și că factori suplimentari au fost asociați cu depresia postpartum atunci când cazurile au fost identificate cu Edinburgh Postnatal Depression Scale [496].

Printre mulți factori de risc posibili pentru sindroamele depresive postnatale care au fost identificați, factorul care are cel mai mare efect și este cel mai constant asociat cu depresia postpartum este antecedentele de depresie perinatală sau nonperinatală [2, 33, 38, 54, 275, 417, 418, 473, 485, 486, 499, 502, 552, 691, 740]. Ca exemplu:

- Într-un studiu prospectiv pe femei gravide ($n > 1000$), riscul de depresie majoră sau minoră perinatală (antenatală sau postnatală) a fost mai mult decât dublu la femeile cu antecedente de depresie, comparativ cu femeile fără antecedente de depresie [14].
- Un alt studiu prospectiv asupra femeilor postpartum ($n > 200$) a constatat că depresia majoră postnatală a fost de cinci ori mai probabilă la femeile care au fost deprimare în timpul sarcinii, comparativ cu femeile care nu au fost deprimare în timpul sarcinii [136].
- Un studiu retrospectiv al femeilor cu depresie postpartum ($n = 459$) a constatat că mai mult de 50% au fost depresive în timpul sarcinii sau în cele 39 de săptămâni premergătoare sarcinii [64].

Factorii suplimentari care sunt frecvent asociați cu depresia postpartum includ:

- Evenimente de viață stresante (de exemplu, conflict conjugal sau emigrare) în timpul sarcinii sau după naștere [38, 136, 473, 485, 486, 496].
- Sprijinul social și financiar slab în puerperiu [10, 15, 326, 499, 502, 519, 552, 728].

Alți factori de risc posibili pentru depresia majoră postnatală includ:

- Vârsta tânără (de exemplu, vârsta < 25 ani) [54, 275, 637].
- Stare civilă necăsătorită [486].
- Multiparitate [14].
- Antecedente familiale de depresie postpartum sau boli psihiatrice [304].
- Violență din partea partenerului intim și istoric de abuz fizic și/sau sexual de-a lungul vieții [136].
- Sarcină nedorită/neplanificată.
- Atitudini negative față de sarcină [473].
- Frica de naștere [533].
- Sănătate fizică perinatală precară (de exemplu, obezitate în momentul concepției, diabet pregestațional sau gestațional, hipertensiune prenatală sau postnatală sau infecție după naștere).
- Nemulțumirea imaginii corporale (preconcepție, antenatală și/sau postpartum) .
- Trăsături de personalitate, cum ar fi nevroticismul (care este marcat de o tendință durabilă de a se îngrijora și de a se simți anxios, furios, trist și vinovat).
- Antecedente de sindrom premenstrual sau tulburare disforică premenstruală.
- Simptome și tulburări de anxietate perinatală.
- Tulburări de somn perinatal.
- Sezonul nașterii (de exemplu, depresia postpartum poate crește în perioada anului când lumina zilei este diminuată) .
- Sarcina și rezultatele neonatale adverse (de exemplu, inclusiv nașterea morții, nașterea prematură, greutatea foarte mică la naștere și decesul neonatal) .
- Blues postpartum (simptome depresive subsindromale) .
- Dificultatea alăptării/durată mai scurtă/încetarea.

- Stresul pentru îngrijirea copilului, cum ar fi plânsul neconsolat al sugarului, temperamentul dificil al sugarului sau tulburările de somn ale sugarului.

Caseta 9. Factorii de risc pentru apariția depresiei la vârstnici

Pacienții care trăiesc primul episod de depresie mai târziu în viață sunt mai puțin probabil să aibă antecedente familiale de depresie sau alte tulburări mintale majore decât pacienții al căror prim episod a avut loc mai devreme în viață. Această diferență sugerează că factorii genetici sau familiali sunt mai puțin probabil să aibă un rol în depresia cu debut tardiv [236].

Factorii de risc pentru depresia târzie includ [37]:

- Sexul feminin
- Izolare socială
- Stare civilă văduvă, divorțată sau separată
- Status socioeconomic mai scăzut
- Condiții medicale generale comorbide
- Durere necontrolată
- Insomnie
- Deficiență funcțională
- Tulburări cognitive

C.2.2.2. SCREENING-UL

Caseta 10. Screening-ul tulburărilor depresive la adult

Justificarea Screening-ului [256]

Mai mulți factori legați de depresie ar părea să conducă la un argument convingător pentru screening-ul populației:

- Depresia este adesea dificil de detectat, deoarece pacienții prezintă adesea o varietate de simptome somatice și pot fi reticenți în a recunoaște simptomele depresiei.
- Depresia netratată este asociată cu scăderea calității vieții, creșterea mortalității și creșterea poverii economice.
- Depresia poate fi tratată cu succes, iar tratamentul este mai eficient atunci când este început la începutul cursului.

Cu toate acestea, adevăratul studiu pentru a stabili dacă screening-ul este sau nu eficient este un studiu în care pacienții sunt repartizați aleatoriu într-un grup de screening sau într-un grup de control non-screenat, iar cele două grupuri sunt comparate în timp pentru rezultatele legate de afecțiunea care este examinată. Doar două studii randomizate pe termen relativ scurt au evaluat screening-ul singur, fără suporturi suplimentare pentru tratamentul depresiei [723]. Aceste studii au găsit rezultate contradictorii. Astfel, există un dezacord între experți cu privire la modul cel mai bun de a interpreta dovezile disponibile.

Luând în considerare screening-ul pentru depresie în asistența medicală primară, există dovezi bune că depresia este atât o afecțiune comună, cât și frecvent nedetectată în absența screening-ului. Există dovezi că ratele de răspuns la tratament sunt mai bune dacă tratamentul este inițiat mai devreme în cursul depresiei. Sunt disponibile instrumente de screening care sunt relativ ușor de administrat și au fost validate pentru utilizare în asistența medicală primară. Cu toate acestea, mai puțin bine confirmat este dacă screeningul duce la rezultate îmbunătățite ale pacientului, care depășesc potențialele daune ale rezultatelor fals pozitive ale testelor și ale tratamentului inutil.

Mai multe review-uri sistematice de înaltă calitate abordează efectele screening-ului depresiei în mediile de îngrijire primară pentru o gamă largă de rezultate relevante clinic [159, 483, 518, 606, 660]. O analiză finalizată pentru US Preventive Services Task Force (USPSTF) a constatat că screeningul la adulți, fără alte îmbunătățiri ale practicii pentru a îmbunătăți îngrijirea depresiei, crește rata de diagnosticare a depresiei (creștere absolută de la 10 la 47 la sută) [482, 518].

PHQ-9 – Acesta a fost dezvoltat special pentru utilizarea în mediile de îngrijire primară și a demonstrat ușurință, validitate și fiabilitate [324]. Acesta acoperă toate cele nouă criterii DSM-5 pentru

depresia majoră și poate fi utilizat pentru a ajuta la stabilirea unui diagnostic de depresie majoră. PHQ-9 s-a dovedit a fi o scală fiabilă a rezultatelor tratamentului depresiei într-un studiu amplu pe adulți în vârstă [365]. Instrumentul poate fi utilizat pentru a evalua răspunsul la tratament în îngrijirea individuală a pacientului.

Caseta 11. Screening-ul tulburărilor depresive în perioada postpartum¹

Sugerăm ca medicii de asistență medicală primară (inclusiv obstetricieni, ginecologii sau pediatrii) să analizeze toate femeile postpartum pentru depresie și ca screeningul să fie implementat cu servicii existente pentru a asigura urmărirea diagnosticului și tratamentului. Această abordare se bazează pe ghiduri de practică emise de United States Preventive Services Task Force (îndrumarea completă poate fi accesată prin intermediul site-ului web al United States Preventive Services Task Force). În plus, screening-ul pentru depresie este în concordanță cu ghidurile American College of Obstetricians and Gynecologists, United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence și American Academy of Pediatrics. Motivul pentru screening este că depresia postnatală este gravă, prevalentă, subrecunoscută și tratabilă și că sunt disponibile instrumente de screening standardizate și valide.

Instrumentul cel mai utilizat pentru screening-ul femeilor postpartum pentru depresie majoră este Scala Edinburgh Postnatal Depression Scala, auto-raportată, cu 10 itemi.

O alternativă rezonabilă la Scala de depresie postnatală din Edinburgh este chestionarul de sănătate a pacientului, auto-raportat, cu nouă itemi (PHQ9).

Caseta 12. Screening-ul tulburărilor depresive la copii și adolescenți

Screening pentru depresie și risc de sinucidere – În conformitate cu Bright Futures/AAP, sugerăm screening universal pentru depresie și riscul de sinucidere anual **de la vârsta de 12 până la 21 de ani [24]**. De asemenea, sugerăm screening-ul țintit pentru depresie la copiii > 10 ani și adolescenții cu risc crescut de depresie, inclusiv cei:

- Cu antecedente personale sau familiale de depresie, tulburare bipolară, suicid, consum de substanțe sau alte boli psihiatrice
- Cu factori de stres psihosocial semnificativi (de exemplu, crize familiale, abuz fizic sau sexual, neglijare, alte traume)
- Cu tulburări somatice frecvente
- Care sunt în plasament sau au fost adoptați

Depresia este un factor de risc important pentru sinucidere, care se numără printre principalele cauze de deces la copii și adolescenți.

În sondajele la nivel național ale elevilor de liceu (2009 până în 2019), procentul elevilor care au raportat că se simt atât de triști sau deznădăjduiți în fiecare zi timp de >2 săptămâni la rând încât au încetat să mai facă unele activități obișnuite a crescut de la 26 la 37 la sută [28].

Există dovezi limitate pentru a ghida alegerea unui instrument de screening al depresiei. Un număr de instrumente au fost evaluate în practica de îngrijire primară, inclusiv instrumente specifice depresiei, instrumente psihosociale mai ample și instrumente combinate pentru depresie și alte tulburări psihiatrice. Furnizorii sunt încurajați să aleagă un instrument care va funcționa cel mai bine pentru practica lor, pacienți și organizațiile de sănătate. Ei sunt, de asemenea, încurajați să facă screening pentru suicidalitate [288].

Chestionarul de sănătate a pacientului-2 pentru screening (PHQ-2) a fost validat la adolescenți [550]. Acesta constă din două întrebări [323]:

„În ultimele două săptămâni, cât de des ați fost deranjat de oricare dintre următoarele probleme:

- „Puțin interes sau plăcere în a face lucruri?”
- „Te simți deprimat, deprimat sau fără speranță?”

Răspunsurile la fiecare întrebare includ „deloc” (0 puncte); „mai multe zile” (1 punct); „mai mult de jumătate din zile” (2 puncte); și „aproape în fiecare zi” (3 puncte). Adolescenții cu un scor > 3 ar trebui

¹ Adele Viguera, Postpartum unipolar major depression: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis preluat dinUpToDate ianuarie 2023

să fie supuși unei evaluări suplimentare pentru tulburarea depresivă. Într-un eșantion de îngrijire primară de 499 de adolescenți, un scor PHQ-2 > 3 a avut o sensibilitate de 74 la sută și o specificitate de 75 la sută pentru detectarea depresiei majore conform Manualului de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale ediția a patra [324]. Unele practici aleg să folosească o limită de 2 pentru a crește sensibilitatea, dar acest lucru trebuie cântărit în raport cu potențialul volum de muncă suplimentar și scăderea eficienței clinicii legate de numărul crescut de fals pozitive identificate cu limita mai mică [323].

Alte instrumente validate de screening pentru depresie pentru adolescenți includ PHQ-9 Modificat pentru Adolescenți (în engleză sau spaniolă), Scala de depresie pentru adolescenți Kutcher-6-item și Scala de depresie Columbia (versiunea pentru părinți sau adolescenți) [342, 548, 592]. Aceste instrumente și instrucțiuni de punctare sunt disponibile în Ghidurile pentru depresia adolescenților în setul de îngrijire primară [178]. În revizuirile sistematice, sensibilitățile acestor instrumente au variat de la 70 la 90 la sută și specificitățile de la 40 la 90 la sută.

C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI CU DEPRESIE

C.2.3.1. ANAMNEZA

Caseta 13. Anamneza maladiei psihice

- **Anamneza familială** (a crescut fiind educat de părinții biologici sau cei adoptivi, tata, mama sunt în viață sau nu, suferă sau au suferit de maladii psihice, de boli somatice grave, sau sinucis ori au comis tentative de suicid; numărul de copii în familie și numărul de ordine al pacientului printre frați și/sau surori, cum a decurs sarcina și nașterea, rudele apropiate (frații, surorile, unchii, mătușele, buneii și bunicile) au avut sau nu stranieții în comportament, au suportat boli nervoase, psihice, venerice, tuberculoză, bruceleză, etilism cronic, marcomanii, convulsii, etc)).
- **Anamneza vieții** (pacientul în copilărie a fost bolnăvicios, a început să meargă cu întârziere, a avut sau nu în copilărie enurezis, encopresis, fobii nocturne, somnambulism, balbism, nervozitate, stranieții în comportament, convulsii, dezvoltarea fizică și psihică, comparativ cu semenii săi (nu rămânea în urmă, întârziere neînsemnată, întârziere semnificativă în dezvoltarea psihică/fizică, a rămas sau nu repetent la învățătură, etc.), maturizarea sexuală (precoce, la timp sau cu întârziere), modificările de caracter prezente în perioada adolescenței, maladiile suportate în copilărie și adolescență (rahitism, rujeolă, scarlatină, rubeolă, sifilis, varicelă, dizenterie, gripă, bronșite, pneumonii frecvente, tonzilită frecvent, traumatism craniocerebral). În funcție de caz, se va specifica nivelul de asistență medicală solicitată/acordată pe parcursul vieții (staționar/ambulatoriu), vârsta școlarizării, nivelul de însușire a materialului didactic (excelent, bine, mediu, sub mediu), predispunere spre însușirea științelor (umanitare/exacte), comportamentul în timpul învățurii (liniștit, ordonat, obraznic, nesupus, conflictual, etc.), studii (gimnaziale, medii generale, liceale, medii speciale, superioare, în funcție de caz – finalizate sau nu), interese în timpul studiilor (abstracte, concrete), tolerează ori nu (insolația, frigul, arșița, gălăgia, devierile presiunii atmosferice, singurătatea, izolarea, careva mirosuri, călătoriile în general, inclusiv cu transportul (auto, naval, aerian, etc.), starea civilă ((căsătorit(ă) prima dată/repetat (a câta dată), divorțat(ă), celibatar(ă), văduv(ă), concubinaj, are sau nu copii)), relațiile în familie (normale, conflicte frecvente), evidența militară (supus serviciului militar, eliberat din cauza bolilor psihice, altor maladii), experiența de muncă și traseul profesional (nu lucrează, lucrează de la ___ ani, lucrează pe specialitate, se isprăvește bine sau nu cu obligațiunile funcționale, schimbă frecvent sau nu locul de muncă, respectă sau nu disciplina de muncă, relațiile în colectivul de muncă.
- **Începutul bolii prezente** (condițiile în care au apărut primele semne morbide, când au fost sesizate primele semne morbide, evoluția simptoamelor (continuă, rapid-progredientă, lent progresivă, „în trepte”, cu remisiuni, episodică, etc.), apariția simptoamelor a fost sau nu precedată de maladii (somatice, neurologice, endocrine, infecțioase, traumatisme craniocerebrale, factori de stres, etc., specificarea numărului și nivelului de asistență psihiatrică). În cazul pacienților repetat internați descrierea va avea un caracter prescurtat, succint.

Caseta 14. Anamneza pacientului cu Depresie

1. Prima orientare [394]

- Atenți la o posibilă depresie (în special la persoanele cu antecedente de depresie sau cu o problemă cronică de sănătate fizică cu afectarea funcțională asociată) și luați în considerație dacă:
- Dispoziție proastă („Aveți dispoziție proastă? / Sunteți trist?, Dezamăgit, Fără speranță”);
- Lipsa interesului sau a satisfacției în viața generală („Nu aveți plăcere de la ceea ce faceți de zi cu zi?”);
- Dacă la ambele întrebări răspunsul este “Nu” → nu este depresie;

2. Explorarea simptomelor

- Viziunea pacientului despre un posibil motiv sau cauză;
- Sentimentele și stările pacientului, așa ca: tristețe, supărare, furie, vinovăție, rușine sau disperare în situația respectivă;
- Orice istoric de creștere a dispoziției (pentru a determina dacă depresia poate face parte din TAB)
- Orice experiență anterioară și răspuns la tratamentele anterioare)
- Stilul de viață actual (de ex: dietă, activitate fizică, somn)
- Ce-l deranjează mai mult pe pacient?
- A face față (în mod activ sau pasiv) situației;

În practica generală utilizăm chestionarul sănătății pacientului: PHQ9 (Anexa Nr.?)

3. Evaluarea severității depresiei

evaluați simptomele (vezi mai sus)

evaluați simptomele ținând cont de:

- suferință;
- comorbiditate psihiatrică (anxietate, alcool/droguri, personalitate, stres, la copii și adolescenți ADHD, tulburarea de opoziție sfidătoare, tulburarea de conduită, anxietatea de separare);
- istorie de simptome psihotice, manie, tulburare bipolară;

4. Suicidalitate (risc sporit de comportament suicidal) [394]

Risc de suicid;

Trebuie evaluată suicidalitatea pentru fiecare pacient depresiv. Trebuie evaluate următoarele puncte:

- Vulnerabilitatea pe termen lung (experiențe traumatiche, eșecuri, structură socială, istorie familială de suicid, combinație dintre depresie și dependența de alcool);
- Protecția pe termen lung (rețea socială bună, membru al unei confesiuni religioase);
- Tentative anterioare de suicid sau ideatie suicidală;
- Ideatie suicidală prezentă;
- Concentrați evaluarea asupra nevoilor persoanei și asupra modului de susținere a siguranței psihologice și fizice imediate și pe termen lung.[464]
- Situații de risc (așa ca: imediat după externarea psihiatrică, suicidul altui pacient, perioade de vacanță).

5. Comorbiditate somatică

- Boală cronică, durere, tratament medicamentos (cu risc depresiv): este tratat în mod adecvat?
- Posibilă tulburare somatică cu simptome asemănătoare depresiei, așa ca hipertiroidism, demență, diabet zaharat, boala Parkinson și alte probleme cronice de sănătate fizică cu afectarea funcțională asociată.
- Luați în considerație consultarea unui specialist relevant în comorbiditatea somatică când dezvoltați planul și strategia de tratament al depresiei.
- Probleme legate de auto-gestionare.
- Evaluarea ideatiei suicidale sau intenției suicidale (dacă pacientul are suport social adecvat și este la curent cu sursele de ajutor și ghidarea pacientului să solicite ajutor prompt, dacă situația se deteriorează)

6. Acord cu pacientul privind definirea problemei

Caseta 15. Anamneza pacientului cu Depresie copii și adolescenți particularități

Clinicienii ar trebui să intervieveze adolescenții cu părinții lor, precum și separat de părinți, deoarece interviuarea pacienților singur poate facilita o discuție mai deschisă despre ideea și comportamentul suicidal. Cu toate acestea, confidențialitatea nu trebuie promisă, deoarece nu poate fi păstrată în aceste circumstanțe.

Întrebarea despre ideea de sinucidere

Pentru a identifica adolescenții cu risc de sinucidere este să întrebați pur și simplu despre factorii de risc, gândurile de sinucidere și intenția. Preocuparea că a vorbi sau a întreba despre sinucidere va provoca idei sau acțiuni suicidare la un copil sau adolescent nu este susținută de dovezi.

Caseta 16. Evaluare pentru excluderea unei alte tulburări psihiatrice

Pentru a exclude *tulburarea bipolară* (Tulburare bipolară I sau II ori tulburare ciclotimică), trebuie verificate următoarele simptome:

- excitare anormală, continuă sau stare agitată de spirit pe parcursul a cel puțin 4 zile;
- sentiment exagerat de respect față de sine;
- sentimente de megalomanie;
- necesitate redusă de somn;
- mai vorbăreț decât de obicei;
- experiență subiectivă de fugă de idei și gânduri;
- ușor de distras;
- sporirea activităților orientate spre un scop;
- comportament riscant de a căuta risc sau consecințe nocive;

Spre deosebire de cazul de posibilă *demență*, un pacient depresiv este conștient de perturbările sale cognitive.

Simptomele depresive pot apărea în timpul tulburărilor psihotice.

Caseta 17. Evaluarea severității:

Pentru evaluarea severității, adăugător la numărul de simptome, trebuie să acordăm atenție la următoarele:

- funcționare socială;
- suferințe considerabile;
- caracteristici psihotice;
- suicidalitate;
- desfășurarea procesului (durata episoadelor, recurență);
- comorbiditate;

Severitatea poate fi măsurată prin intermediul interviului sau a scalelor de observare și chestionarelor completate de către pacient:

Chestionare disponibile:

- Scala Zung de auto-evaluare a depresiei SDS (anexa 4);
- Inventarul depresiei Beck – IBD (anexa 3);

Pentru evaluarea standard a depresiei se utilizează următoarele scale:

- Scala de Depresie Hamilton (HAM-D), (Anexa 2);
- Impresia Clinică Globală (Clinical Global Impressions CGI), (Anexa 5)
- Evaluarea cognitivă.
- Episoadele de depresie majoră unipolară postpartum variază ca severitate (la fel ca și episoadele nonperinatale). Nivelul de severitate este utilizat pentru a alege un regim de tratament – scala Edinburgh

C.2.3.2. EXAMENUL FIZIC (DATELE OBIECTIVE)

Caseta 18. Pași obligatori în examinarea pacientului cu Depresie

✓ **Examene de bază:**

1. examenul clinic psihiatric;
2. colectarea informației din surse obiective suplimentare (rude, prieteni, colegi etc.);
3. examenul clinico-psihiologic.

✓ **Examene suplimentare:**

- ✓ examenul paraclinic,
- ✓ consultul medical în funcție de simptomele somatice prevalente.

Caseta 19. Starea somatică

Starea somatică – *aspectul exterior* (corespunderea vârstei, semne degenerative precoce), *statura pacientului, masa corporală, constituția* (astenică, normostenică, hiperstenică, displastică), *grosimea plicii cutanate*, la femei – în regiunea inghinală, la bărbați – de asupra suprafeței Traube, *anomalii de dezvoltare a corpului* (necorespondere a masei corporale, înălțimii, dimensiunilor diferitor părți ale corpului, infantilism fizic, feminism, ginecomastie etc.) și a *părților corpului* (particularități de dezvoltare a cutiei toracice, a extremităților, cutiei craniene, pavilioanelor auriculare, dinților și maxilarelor), *tegumentele și mucoasele vizibile* ((culoarea (icterică, sub icterică, cianotică, roză, etc.) *pigmentarea, umiditatea, impregnarea cu grăsime, tatuaje* (cu descrierea localizării și a temei desenului tatuat), *leziuni corporale*, cu descrierea minuțioasă (localizarea, dimensiunile, forma geometrică, adâncimea, culoarea și starea regenerativă) a *plăgilor* (contuzie, prin tăiere, înțepare, înjunghiere, etc.), *hematoamelor, excoriațiilor, urmelor de grataj, arsurilor, congestiilor, degerăturilor*)). *Sistemul osteo-muscular* ((defecte de dezvoltare (picior strâmb, plat, buza superioară și/sau maxilar superior despicat, urme de răni, starea lor, semne de fracturi, luxații, bandaje și proteze, pansamente aplicate)). *Cavitatea bucală* ((buzele (uscate, cu herpes, umede, crăpate), *dinții* (semne de carie dentară, dinți “Hutchinson”, proteze), *gingiile* (hiperemie, sângerează/ sau nu, lizereu saturnin, fiabilitate), *limba* (uscată/ umedă, cu depuneri/ori fără, culoarea depunerilor, imprimarea dinților), *istmul amigdalo-faringean* (culoarea, depuneri, starea amigdalelor), *mirosul din gură* (de alcool, fetid, de acetonă, etc.)). *Nasul* (eliminări, patologia dezvoltării, traume, cicatrice, hemoragii), eliminări din urechi cu caracteristica acestora, *maladii ale procesului mastoidian*. Organele sistemului respirator (tusea și caracterul ei, frecvența, ritmul și adâncimea respirației, câmpul Krenning, percuția (sunetul percutor egal/inegal bilateral, sonor, cu matitate, limitele matității), *auscultarea - respirația* (veziculară, aspră, diminuată, lipsește, amforică), *raluri* (umede de calibru mic, mijlociu și mare, uscate, șuierătoare, crepitante), murmurul pleural)). Organele sistemului cardiovascular (starea vaselor sanguine magistrale și superficiale, telangiectazii, frecvența și ritmul zgomotelor cardiace, sufluri patologice, edeme ale membrelor inferioare). Organele sistemului digestiv ((abdomenul la palpare (moale/ dur, indolor/ dureros, cu localizarea durerilor, participă în procesul de respirație sau nu), *simptoamele de excitare ale peritoneului, ficatul* (dimensiunile, duritatea sensibilitatea), *splina* (dimensiunile, duritatea, sensibilitatea), *intestinul sigmoidu* (dureros, infiltrat, sensibil), *scaunul* (oformat, lichid, semioformat, mirosul, culoarea, cu amestecuri patologice – sânge, mucozități), frecvența lui. *Organele sistemului urogenital* (simptomul Pasternatzki-Giordano, dereglări de micțiune, edeme faciale, impotență, frigiditate etc.)

Caseta 20. Starea neurologică

Starea neurologică – *patologia nervilor cranieni* ((Pupilele (egale/inegale ca mărime, forma regulată/neregulată, midriază, mioză, convergența, strabism (convergent/divergent), diplopie)), reflexele corneale, *mișcările globilor oculari* (dolare/indolare, în volum deplin/limitate în sus, limitate în jos, limitate lateral), reacția la lumină (vie, lipsește, diminuată), *nistagmus* (orizontal, vertical, rotator, orizontal-rotator, mixt, larg întins, scurt întins); *echilibrul în poziția Romberg* ((tremur al extremităților, stabilitate (stabil/instabil, se clatină spre dreapta, spre stânga, înainte, înapoi)), *reflexele osteo-tendinoase, abdominale* (vii, lipsește, atenuate), *dermografismul* (roz, alb, roșu, îngust/difuz,

stabil, dispare repede); *reflexele patologice* (Babinsky, Rossolimo ș.a). *Semnele meningiene*. *Semnele de impregnare neuroleptică* (acatizie, rigiditate musculară, tegumentele obișnuite/uscate/grase, proba percuției glabelare, hipersalivare, proba capului lăsat liber, tremurul limbii scoase afară). Descrierea se va face, cu înregistrarea în fișă a patologiei depistate.

Caseta 21. Statutul psihic

Starea psihică (toate simptomele psihopatologice vor fi expuse descriptiv, fără a le califica. Expresiile pacientului, vor fi expuse așa cum le exprimă el, între ghilimele. De exemplu, se vor evita inscripții de tipul „pacientul are halucinații auditive”, ci se va nota, ca exemplu: „aude un glas de femeie necunoscută, înăuntrul capului, ce îi ordonă să”). *Aspectul vestimentar* (îngrijit, neglijent, corespunzător situației, curat, aranjat, etc.). *Comportamentul* (adecvat/inadecvat situației, prietenos/mânios/ furios, extrem de familiar, distant, răutăcios, pretențios, interesat/ dezinteresat de discuție, pasiv/ activ, indiferent, furios/calm, supărăcios, etc.). *Psihomotricitatea* (activă/ pasivă/ hiperactivă/ neliniște psihomotorie, mișcări automatizate, bizară, exprimând nesiguranță de sine, dezinhbată, liberă, manierisme, grimase, naturală, neîndemânatică, rapidă, stereotipică, stingherită, etc.). *Accesibilitatea contactului verbal* (accesibil/ inaccesibil, contactul verbal se stabilește cu dificultate, ușor, treptat, cu încredere/neîncredere în interlocutor, relaționează verbal – superficial, formal), *cauzele deficienței contactului verbal* (fizice – hipoacuzia, balbism, gângăit, psihopatologice – dezorientare auto- și/sau allopsihică, torpiditate, supraîncărcare cu trăiri interne și posturale). *Relația cu realitatea* doar în planul propriilor trăiri – halucinatorii sau delirante, adecvată, exagerat de suspicioasă, etc. *Mimica* (naturală, expresivă (ce anume exprimă), hipomobilă, amimie, etc.), *expresia feței* (obișnuită, apatică, indiferentă, dușmănoasă, încordată, zăpăcită, buimatică, perplexă, tristă, mâhnită, tristă, abătută, formală, veselă, inadecvată), *ochii* (vioi, expresivi/ inexpressivi, strălucitori, veseli, alarmați, plânși,), *expresia ochilor* (naturală, jalnică, buimatică, fixată pe ceva anume, dușmănoasă, încordată, ironică, suspicioasă, indiferentă, exprimând încântare, tristețe, obsedare, etc.). *Vorbirea* (articulată/ dezarticulată, vorbește cu voce sonoră/înceată, obosită ori țipă, strigă, își exprimă ușor/dificil gândurile, este lingușitor, manipulativ, vorbește la nesfârșit de parcă nu simte necesitatea în interlocutor ori repetă sfârșitul cuvintelor, frazelor, sau aglutinează 2-3 cuvinte suprapunându-le unul peste altul, prezența neologismelor, etc.), *fluxul verbal* (accelerat, încetinit ca tempou, vorbire tocată, sacadată, etc.). *Conștiința* ((se va descrie orientarea bolnavului în timp, spațiu și propria persoană, orientarea dublă (crează impresia prezenței: parțial în timpul și spațiul real, și simultan în cadrul propriilor trăiri delirant-halucinatorii), prezența/ absența fenomenelor de somnolență, torpoare, obtuzie, obnubilare, somn, comă, confuzie de tip amenzial, crepuscular, oneiroid, delirium)). *Percepția și senzațiile* ((prezența/ absența: hiperesteziei/ hipoesteziei, cenestopatiilor, fenomenelor de derealizare-depersonalizare, macropsiilor, micropsiilor, tulburări a schemei corporale, metamorfopsiilor, dismorfofobiilor, dismorfomaniilor, dismorfopsiilor, poropsiilor, etc.), halucinațiilor (amorse, abstracte, acromatice, acustice, acustico-verbale, antagoniste, auditive elementare ori sub aspectul “vocalor”, ascunse, asociative, campine/ extracampine, sinestezice, cinematografice, comentatorii, cosmice, combinate, complexe, contradictorii, dominante, elementare, enteroceptive, viscerele, visceroscopice, epizodice, fiziologice, fotografice, fotopsii, fragmentare, funcționale, gigantice (“guliverice”), gustative, hipnagogice, hipnopompice, imperative, intuitive, kinestetice, macroscopice, microscopice, mistice, muzicale, negative, olfactive, optice, simple, complexe, scenice, proprioceptive, pseudohalucinații, psihomotorii, tactile, verbale, vizuale), iluzii (ale memoriei, auditive, de modificare a schemei corporale, gustative, interoreceptive, gustative, multisenzoriale, olfactive, optice, pareidoliilor, senzoriale, tactile, verbale, viscerele; fenomene de tip: “deja connu”, „deja vecu”, „deja vu”, „deja entandu”). *Atenția* (activă, pasivă, dispersată, epuizată, fixată, inhibată, insuficientă, suficientă, stabilă). *Memoria* ((tipul memoriei (de lungă/ scurtă durată, vizuală, operațională, logică, mecanică, auditivă), funcțiile memoriei (memorarea, retenția, reproducerea informațiilor), prezența/ absența tulburărilor de memorie (amnezia parțială, totală, amnezia antero-, retro-, anteroretrogradă, congradă, retardată, progredientă, hipomnezia, hiperpermnezia, confabulațiile, pseudoreminiscentele, criptomneziile, ecmnezia, anecforia, etc.)). *Gândirea* ((integră, rațională/ irațională, încetinită/ accelerată (“fuga idearum,”) abstractă/ concretă, circumstanțială, ambivalentă, apatică, autistă,

simbolică, paralogică, delirantă, catotimă, coerentă/ incoerentă, întreruptă, confuzională, dezintegrată, ataxia gândirii, şperrung, de condamnare, „impusă”, dominantă, erotomană, hipocondriacă, infantilă, sugestivă, suicidară, cu raționamente sterile, etc.), *idei delirante* ((depressive: (hipocondriace, de intermetamorfoză, dermatozoice, mistice, religioase, de referință, cverulant, persecuție, “înscenare”, culpabilitate, suicidale, de jaf, prejudiciu material ori moral, de otrăvire, de autoacuzare, de autodeprecieri, de gelozie, etc.), expansive: (de grandoare, inovație, filiație, erotomanice, bogăție, etc.)), *delir* ((acut/ cronic, paranoic, paranoid, parafren, sistematizat/ nesistematizat, de involuție, simbiotic, conform, primar/ secundar, abortiv, cristalizat, încapsulat, rezidual, afectiv, alcoolic, febril, indus, infecțios, altruist, antagonist, anxios, disimulat, catastезic, cenestopatic, confabulator, polimorf, Cotard (nihilist), Capgras, dermatozoic, de autoumilire, de culpabilitate, de invenție, de filiație, de gelozie, de grandoare, de graviditate, de iamginație, de influență, de importanță deosebită, de invenție, de interpretare, de mărire, de metamorfroză, de negație, de otrăvire, de persecuție, de prejudiciu, de relație, de ruină, parțial, situațional, sugestiv, de transformare, de vindecare, de vinovăție, dismorfomanic, erotic, exaltat, fantastic, genealogic, halucinator, hipocondriac, lucid, macromaniacal, mistic, pasional, pitiatic, posesiv, procesiv, profesional, profetic, reformator, religios, senzitiv, sexual, etc.)). Afectivitatea ((*emotivitatea* (echilibrată/instabilă, adecvată/ inadecvată situației; labilitate emoțională, „incontinentă afectivă”, stare de afect (fiziologic/ patologic), hipotimie, atimie, apatie, anhedonie, depresie, hipertimie, euforie, paratimie, fobii, extaz)), *paleta emoțională* (agitație, „raptus melancolicus”, hiperestezie/hipoestezie afectivă, inadecvată, ambivalentă, explozivă, aplatizată), *agitație* (amențială, tăcută, halucinatorie, hebefrenică, hipomaniacală, maniacală, catatonică, depresivă, psihogenă, verbală, anxioasă, afectivă, epileptiformă, epileptică, carfologie (în limitele patului), *dispoziția* (depresivă, euforică, indiferentă, inadecvată, polară, disforică, delirantă, exaltată, expansivă, delirantă iritabilă, răutăcioasă, scăzută, vioaie, etc.), *tulburări în sfera sentimentelor* ((estetice, morale, sociale). Voința (hiperbulie, hipobulie, abulie, negativism), *caracterul* ((anxios, bătaș, capricios, comunicativ, cu inițiativă, „cu sete de putere”, curios, dezzechilibrat, binevoitor, echilibrat, energic, epileptic, indolent, închis (introvretit), isteric, lipsit de inițiativă, lipsit de voință, modest, necomunicativ, nesociabil, psihastenic, punctual, răutăcios, pragmatic, retras, reținut, schizoid, sfios, sânguincios, timid, volitiv)), intelectul, temperamentul ((*melancolic* (timid, sfios, dificil se adaptează în atmosferă nouă, cu greu contactează cu oameni necunoscuți, nu are încredere în sine, cu greu suferă singurătatea, dispoziția este deprimată la insuccese, fatigabilitate sporită, voce inexpressivă, impresionabil, suspicios, gingaș, susceptibil, închis în sine, nesincer, nesociabil, fricos, docil, umilit), *sanguin* (vesel, voios, optimist, bine dispus, energic, activ, supraapreciază propria persoană, ușor însușește ceva nou, ușor suportă neplăcerile, ușor se adaptează la noua atmosferă, rapid se încadrează în acțiuni noi, comunicativ, sociabil, inimos, milos, rezistent, capabil de muncă, zgomotos, dispoziție bună), *flegmatic* (liniștit, calm, cu stăpânire de sine, consecvent, precaut, prudent, rezonabil, voce liniștită, reținut, cumpătat, răbdător, finisează toate acțiunile, blajin, punctual, precis, principial, consecvent), *coleric* (lipsit de asiduitate, agitat, nerăbdător, aspru, strident, riscant, dezzechilibrat, necumpătat, „înfocat”, înflăcărat, agresiv, mimica expresivă, impetuos, impulsiv)), discernământul critic (prezent, absent, diminuat, formal).

Caseta 22. Simptomatologie

Simptomele tipice ale tulburării depresive sunt:

- dispoziție deprimată pentru cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, neinfluențată de circumstanțe, prezentă continuu cel puțin în ultimele **2 săptămâni**.
- pierderea interesului sau a plăcerii în activități care în mod normal erau plăcute.
- astenie, fatigabilitate.

Simptomele adiționale întâlnite frecvent în tulburarea depresivă sunt:

- pierderea încrederii în sine;
- sentimente de vinovăție, de culpabilitate, de autoreproș;
- gânduri recurente de moarte sau sinucidere sau orice comportament de tip suicidal;
- diminuarea capacității de concentrare (indecizie, șovăială);
- modificarea activității psihomotorii în sensul agitației sau inhibiției psihomotorii;

- tulburări de somn, de exemplu: insomnie, hipersomnie, somn superficial, neodihnitor;
- modificări ale apetitului în sensul scăderii sau creșterii poftei de mâncare, cu modificări corespunzătoare ale masei corporale (cel puțin 5% față de greutatea din luna precedentă).

Alte simptome întâlnite în tulburarea depresivă sunt:

- constipația, care este o consecință a sedentarismului, inhibiției psihomotorii sau este un efect secundar al tratamentului antidepresiv;
- cefalee accentuată matinal sau în urma unor situații de stres;
- dureri osteoarticulare, mai ales la nivelul membrelor inferioare sau la nivelul dorso-lombar al coloanei vertebrale;
- modificări de instinct sexual, cu scăderea marcată a libidoului.

Caseta 23. Simptomele tulburărilor depresive pediatrice

- **Dispoziție depresivă sau iritabilă** – pacienții pediatrici le pot lipsi capacitatea emoțională și cognitivă de a identifica și organiza corect experiențele emoționale, iar tulburările depresive se pot exprima cu o dispoziție iritabilă. Iritabilitatea se poate manifesta ca un sentiment de „enervat”, „deranjat” sau „deranjat” de orice și de toată lumea [35]. Reactivitatea dispoziției apare în depresia cu trăsături atipice (de exemplu, hipofagie sau hipersomnie), care pot fi mai frecvente la copii. În schimb, depresia cu trăsături melancolice poate fi mai frecventă la adolescenți
- **Diminuarea interesului sau a plăcerii** – anhedonia poate fi exprimată prin descrierea experiențelor drept „plictisitoare”, „prostie” sau „neinteresantă”. Ei se pot retrage sau își pot pierde interesul pentru prieteni. Dacă sunt activi din punct de vedere sexual, pot avea scăderea libidoului sau a interesului pentru sex [58].
- **Gânduri recurente de moarte sau sinucidere** – gândurile morbide sunt frecvente la adolescenții cu depresie și se pot manifesta ca preocupare pentru muzică și literatură care are teme morbide sau ca idei de sinucidere pasivă
- **Deficiență funcțională** la copiii și adolescenții depresivi include tulburări în funcționarea școlii, relațiile cu părinții și semenii și activitățile și responsabilitățile zilnice. În plus, adolescenții depresivi sunt expuși unui risc crescut de a se angaja în comportamente cu risc pentru sănătate, cum ar fi promiscuitatea [4].

Caseta 24. Manifestările clinice mai puțin severe (nevrotice legate de stres)

Manifestările clinice mai puțin severe (nevrotice legate de stres) se caracterizează prin:

- unul sau câteva simptome de probleme psihologice (crize existențiale);
- combinate cu una sau câteva simptome corporale ;
- cauzează suferințe considerabile sau disfuncții;

Pot fi deosebite următoarele semne legate de stres:

- necaz;
- surmenaj;
- simptomul burnout (ardere profesională)

Tulburare de adaptare (= mai mult sau mai puțin surmenaj / simptom de burnout)

- simptome emoționale sau comportamentale, ca reacție la stres;
- suferința este mai severă decât se aștepta, din cauza stresorilor;
- tulburarea nu corespunde criteriilor unei alte tulburări psihiatrice;
- simptomele nu durează mai mult de 6 luni după finalizarea circumstanțelor stresante.

Reacție de doliu

- A.** Doliu normal: neîncredere – negare – furie – stare joasă de spirit – acceptare;
- B.** Doliu patologic: neacceptare – comportament de evitare care duce la limitări funcționale.

C.2.3.3. INVESTIGAȚIILE PARACLINICE (OBLIGATORIU)

Caseta 25. Investigații paraclinice

Depresia este un diagnostic clinic, bazat pe istoric și pe constatările fizice. Nu sunt disponibile teste de laborator de diagnosticare pentru a diagnostica tulburarea depresivă majoră, dar studiile de laborator concentrate pot fi utile pentru a exclude potențialele boli medicale care se pot prezenta ca tulburare depresivă majoră. Aceste studii de laborator pot include următoarele:

- Număr complet de celule sanguine (CBC).
- Hormon de stimulare a tiroidei (TSH)
- Vitamina B-12
- Reagină plasmatică rapidă (RPR)
- Testul HIV
- Electroliți, inclusiv nivelurile de calciu, fosfat și magneziu
- Azotul ureic din sânge (BUN) și creatinina
- Teste ale funcției hepatice (LFT)
- Nivelul alcoolemiei
- Evaluarea toxicologică a sângelui și urinei
- Gaze din sângele arterial (ABG)
- Test de supresie cu dexametazonă (boala Cushing, dar și pozitiv în depresie)
- Test de stimulare cu Cosintropină (ACTH) (boala Addison) [252]
- **Testul de supresie la dexametazonă.** Nonsupresia (DST pozitiv) se datorează hipersecreției de cortizol, secundară hiperactivității axului hipotalamus–hipofiză–corticosuprarenale. DST este anormal la 50% dintre pacienții cu depresie majoră. Utilitatea clinică a DST este limitată, din cauza frecvenței rezultatelor fals–pozitive și fals–negative.
- Eliberarea redusă de TSH ca răspuns la administrarea de hormon eliberator al tirotropinei (TRH) se raportează atât în depresie cât și în manie.
- Eliberarea de prolactină ca răspuns la triptofan este descrescută [271].

Testele respective nu sunt completamente specifice doar pentru depresie.

Imagistica cerebrală. Lipsesc modificările cerebrale majore. Se poate constata mărirea ventriculilor cerebrali la tomografia computerizată (CT) la unii bolnavi cu manie sau depresie psihotică; descreșterea fluxului sanguin în ganglionii bazali la unii bolnavi depresivi. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a arătat, de asemenea, că bolnavii cu tulburare depresivă majoră au nuclee caudați și lobi frontali mai mici decât subiecții de control [271].

C.2.3.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL TULBURĂRILOR DEPRESIVE

Caseta 26. Diagnostic diferențial [4]

- **Episoadele maniacele cu dispoziție iritabilă sau episoadele mixte.** Episoadele depresive majore cu dispoziție iritabilă proeminentă pot fi dificil de diferențiat de episoadele maniacele cu dispoziție iritabilă sau de episoadele mixte. Această diferențiere necesită o evaluare clinică minuțioasă a prezenței simptomelor maniacele.
- **Tulburarea afectivă secundară unei afecțiuni medicale.** Un episod depresiv major este diagnosticul adecvat dacă tulburarea afectivă nu este considerată, pe baza istoricului individual, examinării fizice și datelor de laborator, ca fiind consecința fiziopatologică directă a unei afecțiuni medicale particulare (e.g., scleroză multiplă, accident vascular cerebral, hipotiroidism).
- **Tulburarea depresivă sau bipolară indusă de substanțe/medicamente.** Această afecțiune poate fi diferențiată de tulburarea depresivă majoră prin aceea că o substanță (e.g., un drog, un medicament, o substanță toxică) pare a fi etiologic asociată cu perturbarea afectivă. De exemplu, starea de dispoziție depresivă care apare numai în contextul sindromului de sevraj la cocaină va fi diagnosticată ca tulburare depresivă indusă de cocaină.
- **Tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate.** Distractibilitatea și toleranța scăzută la frustrare

pot să apară atât în tulburarea ai deficit de atenție/hiperactivitate, cât și într-un episod depresiv major; dacă sunt îndeplinite criteriile pentru ambele afecțiuni, pe lângă tulburarea afectivă poate fi stabilit și diagnosticul de tulburare cu deficit de atenție/ hiperactivitate. Cu toate acestea, este necesară prudență pentru a nu supradiagnostica un episod depresiv major la copiii cu tulburare cu deficit de atenție/hiperactivitate a căror tulburare a dispoziției se caracterizează prin iritabilitate mai curând decât prin tristețe sau pierdere a interesului.

- **Tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă.** Un episod depresiv major care survine ca răspuns la un factor de stres psihosocial poate fi diferențiat de tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă întrucât criteriile pentru un episod depresiv major nu sunt întrunite în totalitate în tulburarea de adaptare.
- **Tristețea.** În cele din urmă, perioadele de tristețe reprezintă aspecte inerente ale experienței umane. Aceste perioade nu trebuie diagnosticate ca episod depresiv major decât dacă sunt satisfăcute criteriile de severitate (i.e., cinci din nouă simptome), durată (i.e., cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi timp de cel puțin 2 săptămâni) și suferință sau deteriorare semnificativă clinic. Diagnosticul de Altă tulburare depresivă specificată poate fi adecvat pentru tablourile clinice cu dispoziție depresivă și cu deteriorare semnificativă clinic, dar care nu îndeplinesc criteriile de durată sau severitate.

Tabelul 6. Diagnosticul diferențial al episoadelor depresive

	Etiologia	Debutul	Deosebiri în manifestările clinice	Durata
Tulburare a dispoziției datorată unei condiții medicale generale *	Tumoare cerebrală, tulburare metabolică, boala cu virusul imunodeficienței umane – HIV, sindrom Cushing, etc. Psihoza mixedematoasă ->	Lent	- Hipotiroidism asociat cu fatigabilitate, depresie și impulsivitate suicidale. Pot fi semne pseudoschizofreniforme, cu tulburări de gândire, deliruri, halucinații, paranoia și agitație. Este mai frecventă la femei.	Zile, Luni, Ani
Demența	Atrofie cerebrală (boala Alzheimer, Pick), proces organic cronic, ateroscleroză cerebrală, TCS, boala Parkinson, accident vascular acut etc.	Lent	Sindrom afato-apraxy-agnozic, afectarea funcției SNC.	Ani, luni
Pseudodemența	Atrofie cerebrală	Lent	Tulburări cognitive, vârsta înaintată (demențe senile).	Luni, ani
Retard mintal	Factori pre-, intra- și postnatali.	Lent	Tulburări cognitive, QI - < norma	Ani
Tulburarea dispozițională indusă de substanțe	Tulburare a dispoziției cauzată de un drog/medicament sau toxină (de ex., cocaină, amfetamină, propranolol – Inderal, steroizi).	Acut	Tulburările de dispoziție apar adesea simultan cu abuzul și dependența de substanțe.	Zile, Luni
Schizofrenia	Endogenă cu	Lent	Schizofrenia poate să arate ca un	Luni,

	Etiologia	Debutul	Deosibiri în manifestările clinice	Durata
	implicare genetică.		episod maniaco-depresiv, episod depresiv major sau episod mixt cu elemente psihotice. Diagnosticul diferențial se bazează pe factori cum ar fi antecedentele familiale, evoluția, istoricul premorbid și răspunsul la medicație. Episodul depresiv sau maniaco-depresiv în care sunt prezente elemente psihotice incongruente cu dispoziția sugerează schizofrenia. Inserția sau transmiterea gândurilor, asociațiile îndepărtate, testarea necorespunzătoare a realității sau comportamentul bizar pot, de asemenea, să sugereze schizofrenia.	Ani
Tulburarea bipolară	Endogenă	Acut	Tulburarea bipolară cu depresie și cu manie se asociază mai frecvent cu halucinațiile sau delirurile congruente cu dispoziția.	Luni
Doliul	Pierderea unei persoane apropiate.	Acut	Tristețe profundă, secundară unei pierderi majore. Prezentarea poate să fie asemănătoare cu aceea a unei tulburări depresive majore, cu anhedonie, retragere și semne vegetative. Se remite cu timpul. Se diferențiază de tulburarea depresivă majoră prin absența ideății suicidale sau a sentimentelor profunde de lipsă de speranță și de devalorizare. Poate să evolueze către un episod depresiv major la persoanele predispuse.	De obicei se remite în decurs de un an.
Tulburări de personalitate	Genuină sau dobândită pe parcursul vieții.	Acut și situațional	Pattern comportamental (pe tot parcursul vieții) asociat cu stilul defensiv rigid; depresia poate să apară mai ușor după evenimente de viață stresante, din cauza inflexibilității mecanismelor de a face față (coping).	Zile, Luni
Tulburarea schizoafectivă	Endogenă	Acut	Semnele și simptomele de schizofrenie se asociază cu simptome afective marcate. Evoluția și pronosticul se situează	Luni

	Etiologia	Debutul	Deosebiri în manifestările clinice	Durata
			între acelea ale schizofreniei și cele ale tulburărilor afective.	
Tulburări non-organice ale somnului	Cauze diferite, inclusiv un program dezordonat, boli organice, folosirea unor medicamente, ingestia unor cantități mari de alcool seara, probleme emoționale și stres.	Acut	Pot să cauzeze anergie, disomnie, iritabilitate. Se diferențiază de depresia majoră prin căutarea semnelor și simptomelor tipice ale depresiei și prin apariția anormalităților somnului numai în contextul episoadelor depresive. În cazurile de depresie refractară, la tratament se va lua în considerare efectuarea polisomnografiei.	Zile, Luni
Tulburări persistente ale dispoziției F 34.0 Ciclotimia	Neelucidată	Debutează lent și devreme în viața adultă	Oscilații persistente ale dispoziției de la episoade de elatie (încredere de sine, dispoziție bună) ușoară, spre numeroase episoade de depresie ușoară cu evoluție cronică, dar periodic, dispoziția poate fi normală și stabilă luni în șir. Oscilațiile dispoziției, de regulă nu sunt corelate cu evenimente de viață, iar stările clinice nu sunt suficient de severe ori persistente, pentru a satisface criteriile de tulburare afectivă bipolară.	Luni, ani
F 34.1 Distimia	Poate fi datorată unor trăsături specifice de caracter	Debutează lent și devreme în viața adultă	O deprimare cronică a dispoziției, trăsătura clinică principală a căreia este deprimarea foarte îndelungată a dispoziției, care însă nu întrunește criteriile pentru (F33.0-F33.1 – depresia recurentă ușoară sau moderată) ca durată și severitate. Când debutează tardiv în viața adultă, poate satisface criteriile pentru F32.x (episod depresiv), adeseori fiind asociat cu doliul ori alte stresuri distincte.	Ani, uneori indefinit

Tabelul 7. Cauzele medicale și neurologice ale simptomelor depresive

<i>Neurologice</i>	<i>Endocrinologice</i>	<i>Infecțioase și inflamatorii</i>	<i>Medicale diverse</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Boli cerebrovasculare • Demențe (inclusiv demența de tip Alzheimer cu dispoziție 	<ul style="list-style-type: none"> • Suprarenale (bolile Cushing, Addison) • Hiperaldosteronism • Legate de ciclul 	<ul style="list-style-type: none"> • SIDA • Mononucleoza • Pneumonie – virală și bacteriană 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer • Boala cardio–pulmonară

<i>Neurologice</i>	<i>Endocrinologice</i>	<i>Infecțioase și inflamatorii</i>	<i>Medicale diverse</i>
<ul style="list-style-type: none"> depresivă) • Epilepsie • Boala Fahr • Boala Huntington • Hidrocefalia • Infecții (inclusiv HIV și neuroleues) • Migrene • Scleroza multiplă • Narcolepsia • Neoplasme • Boala Parkinson • Paralizie supranucleară progresivă • Apnee hipnică • Traumatisme fizice • Boala Wilson 	<ul style="list-style-type: none"> menstrual • Tulburări paratiroidiene (hiper– și hipo–) • Stări postpartum • Tulburări tiroidiene (hipotiroidism și hipertiroidismul atipic, autoimun) 	<ul style="list-style-type: none"> • Artrita reumatoidă • Arterita Sjögren • Lupus eritematos sistemic • Arterita temporală • Tuberculoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Porfirie • Uremia (și alte boli renale) • Deficit de vitamine (B12, folat, niacină, tiamină)

Caseta 27. Diagnosticul diferențial al depresiei la copii și adolescenți

Diagnosticul diferențial pentru depresia unipolară pediatrică include tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă, depresia bipolară și tristețe.

Tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă — Tulburarea de adaptare cu dispoziție deprimată este marcată de depresie care apare ca răspuns la un factor de stres psihosocial identificabil (de exemplu, divorțul părinților, eșecul academic sau problemele de la egal la egal) [4]. Factorul de stres poate fi un singur eveniment sau poate exista mai mulți factori de stres, iar un factor de stres poate fi recurent sau continuu. Tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă nu este clasificată ca tulburare depresivă. Mai degrabă, tulburarea de adaptare descrie pacienții care suferă de simptome semnificative care nu îndeplinesc criteriile pentru o tulburare psihiatrică mai specifică.

Criteriile pentru tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă sunt următoarele [4]:

- Dispoziție scăzută, lacrimi sau deznădejde care apar ca răspuns la un factor de stres identificabil în decurs de trei luni de la debutul factorului de stres
- Simptomele sunt semnificative din punct de vedere clinic, după cum evidențiază cel puțin una dintre următoarele:
 - Suferință semnificativă care depășește ceea ce ar fi de așteptat, având în vedere natura factorului de stres
 - Funcționare socială sau profesională afectată
- Sindromul nu îndeplinește criteriile pentru o altă tulburare psihiatrică (de exemplu, depresie majoră)
- Sindromul nu reprezintă o exacerbare a unei tulburări psihice preexistente
- Sindromul nu reprezintă doliu
- După ce factorul de stres și consecințele acestuia au încetat, sindromul se rezolvă în șase luni

Depresia majoră și tulburarea depresivă persistentă (distimia) apar adesea în contextul stresorilor psihosociali, iar diagnosticul de tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă este înlocuit de o tulburare depresivă. Clinicienii disting o tulburare depresivă de o tulburare de adaptare nu notând dacă este prezent un factor de stres, ci determinând dacă simptomele pacientului sunt suficiente ca

număr, severitate și durată pentru a îndeplini criteriile de diagnostic pentru o tulburare depresivă.

Tulburarea de adaptare cu dispoziție depresivă poate persista peste șase luni dacă factorul de stres este cronic (de exemplu, conflict parental continuu).

Depresia bipolară — Episoadele de depresie majoră apar atât în depresia majoră unipolară (tulburare depresivă majoră) cât și în tulburarea bipolară; totuși, pacienții cu tulburare bipolară au antecedente de episoade maniacale/hipomaniacale, în timp ce pacienții cu depresie majoră unipolară nu au. Cu toate acestea, tulburarea bipolară este adesea identificată greșit ca depresie majoră unipolară, deoarece episodul de dispoziție de la debutul tulburării bipolare este adesea un episod depresiv, mai multe episoade de depresie majoră pot apărea înainte de primul episod de viață de manie sau hipomanie, iar simptomele depresive apar mai frecvent decât simptomele cu stare de spirit crescută. În plus, este posibil ca clinicienii să nu recunoască mania/hipomania din cauza prezenței unor tulburări comorbide [5, 29, 131, 195, 232, 264, 265, 321, 328, 355, 401, 611, 625].

Tristețe – Perioadele de tristețe și iritabilitate (disforie) în absența altor simptome nu justifică un diagnostic de tulburare depresivă. De exemplu, diagnosticul de depresie majoră unipolară necesită nu numai ca disforia să apară aproape în fiecare zi timp de cel puțin două săptămâni, ci și ca disforia să fie însoțită de cel puțin alte patru simptome depresive, precum și suferință semnificativă sau afectare psihosocială. Tristețea și iritabilitatea sunt o parte normală, adaptativă a condiției umane, în special ca răspuns la pierdere, dezamăgire sau eșec perceput.

Pacienții cu alte afecțiuni, cum ar fi tulburări de anxietate, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD), tulburări de comportament perturbator, tulburări de consum de substanțe și tulburări de alimentație pot experimenta tristețe și demoralizare. Disforia tulburărilor de anxietate se limitează în primul rând la cea experimentată atunci când o situație anxiogenă nu poate fi evitată. Tinerii cu ADHD pot fi demoralizați de respingerea părinților, colegilor și profesorilor, dar acest lucru ar trebui să se retragă dacă ADHD este tratat corespunzător. Abuzul de substanțe poate induce depresie, iar depresia crește riscul de abuz de substanțe. Pacienții cu tulburări de alimentație pot fi disforici sau apatici din cauza restricției calorice sau, dimpotrivă, din cauza faptului că sunt forțați să mănânce și să atingă o greutate normală.

C.2.3.5. PROGNOSTICUL

În cele din urmă, 15% din bolnavii depresivi se sinucid. Un episod depresiv moderat netratat durează în jur de 10 luni. Cel puțin 75% dintre pacienții afectați vor face un al doilea episod depresiv, de obicei în primele 6 luni după primul episod. Numărul mediu de episoade depresive de pe parcursul vieții bolnavului este de cinci. În general, pronosticul este bun: la 50% dintre bolnavi starea de depresie se remite, la 30% se remite parțial, iar la 20% evoluează cronic [271].

Caseta 28. Prognosticul

Tratamentul inițial al depresiei majore unipolare ușoare până la moderate (de exemplu, scorul Chestionarului de sănătate a pacientului <15, sau fără caracteristici psihotice și fără comportament suicidar) cu antidepresive duce la răspuns sau remisie la aproximativ 50 până la 60% dintre pacienți:

- O analiză grupată a 182 de studii randomizate (n >23.000 de pacienți tratați cu antidepresive timp de șapte săptămâni în medie) a constatat că răspunsul (reducerea simptomelor inițiale ≥50%) a avut loc la 54% dintre pacienți [495].
- Într-o analiză comună a 93 de studii randomizate care au inclus mai mult de 20.000 de pacienți care au fost tratați cu antidepresive de a doua generație (*Bupropion*, *Citalopram*, *Desvenlafaxina*, *Duloxetina*, *Escitalopram*, *Fluoxetinum*, *Fluvoxaminum*, *Mirtazapin*, *Nefazodonum*, *Paroxetinum*, *Sertralinum*, *Trazoxin* și *Venlafaxinum*) timp de 6 până la 12 săptămâni [142]:
 - răspunsul a avut loc la 63 la sută dintre pacienți

- remisie în 47 la sută

- În studiul prospectiv, observațional Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), 2876 de pacienți ambulatori (aproape 80% au avut depresie majoră unipolară cronică sau recurentă) au fost tratați inițial cu doze complete de citalopram timp de până la 14 săptămâni [670]. Remisiunea a avut loc în 33 la sută, cu un timp mediu până la remisie de șapte săptămâni. În plus, răspunsul fără remisie a avut loc în alte 15% [403].

Remisiunea poate fi mai probabilă dacă tratamentul începe la scurt timp după debutul simptomelor [16]. Cu toate acestea, numărul anterior de episoade depresive majore nu este legat de rezultatul tratamentului antidepresiv pentru un episod acut, pe baza unei analize cumulate a 15 studii randomizate ($n > 5600$ de pacienți tratați cu antidepresive sau placebo) [66].

Factori de risc și prognostic [4]:

Factori de temperament. Caracterul nevrotic (afectivitatea negativă) este un factor de risc bine stabilit pentru apariția tulburării depresive majore, iar gradul crescut pare să amplifice susceptibilitatea individului de a dezvolta episoade depresive ca răspuns la evenimente stresante.

Factori de mediu. Experiențele negative din copilărie, în special atunci când sunt multiple și de tipuri diverse, constituie un set de factori de risc puternici pentru tulburarea depresivă majoră. Evenimentele stresante sunt factori precipitanți bine cunoscuți ai episoadelor depresive majore, în schimb prezența sau absența evenimentelor negative în apropierea debutului episoadelor nu pare a reprezenta un indicator util în ceea ce privește prognosticul sau alegerea tratamentului.

Factori genetici și fiziologici. Rudele de gradul întâi ale persoanelor cu tulburare depresivă majoră prezintă un risc pentru această tulburare de două până la patru ori mai mare decât populația generală. Riscul relativ pare a fi mai crescut pentru forma cu debut precoce și forma recurentă. Tulburarea are un caracter ereditar în aproximativ 40% din cazuri, iar trăsătura de personalitate „caracter nevrotic” explică într-o mare măsură această susceptibilitate genetică.

Factori care modifică evoluția. Practic toate tulburările fără componentă afectivă majoră cresc riscul ca o persoană să dezvolte depresie. Episoadele depresive majore care apar pe fondul unei alte tulburări au adesea o evoluție mai refractară. Cele mai frecvente dintre aceste tulburări sunt tulburările consumului de substanțe, tulburarea anxioasă și tulburarea de personalitate borderline, iar simptomele depresive de prezentare pot face dificilă și pot întârzia recunoașterea lor. Pe de altă parte, o ameliorare clinică susținută a simptomelor depresive poate să depindă de tratamentul adecvat al bolii subiacente. Afecțiunile medicale cronice sau invalidante pot de asemenea să crească riscul de apariție a episoadelor depresive majore. Afecțiunile frecvente precum diabetul zaharat, obezitatea morbidă și bolile cardiovasculare sunt adesea complicate de episoade depresive, iar astfel de episoade sunt însoțite de o probabilitate mai mare de cronicizare decât episoadele depresive întâlnite la persoane sănătoase.

Caseta 29. Prognosticul la copii și adolescenți

Aproximativ 60% dintre copiii și adolescenții cu depresie majoră unipolară răspund la tratamentul inițial [16]. Cu toate acestea, răspunsul nu este același lucru cu remisiunea; pragul de răspuns este relativ scăzut, în comparație cu remisiunea. În plus, tinerii care obțin un răspuns simptomatic pot suferi în continuare deficiențe funcționale.

Predictorii de bază ai non-răspunsului includ simptome depresive severe (intense), cum ar fi ideea de sinucidere cu un plan și intenție, comportament auto-vătămător suicidal sau non-suicidal, durata mai lungă a bolii, lipsa de speranță, funcționare mai slabă, tulburări psihiatrice comorbide (de exemplu, tulburări de anxietate, consum de substanțe). Tulburări obsesiv-compulsive), vârsta mai mică, antecedente de abuz, evenimente dezamăgitoare de viață, psihopatologie familială și conflicte familiale [11, 17, 22, 45, 169, 402, 554, 722].

Prognosticul pe termen lung poate să nu fie legat de tratamentul specific de fază acută care este administrat. Un studiu observațional a urmărit adolescenți cu depresie majoră unipolară ($n = 196$) timp de până la cinci ani după debutul tratamentului acut, repartizat aleatoriu, cu *Fluoxetinum* în monoterapie, CBT în monoterapie sau *Fluoxetinum* plus CBT [45]. Aproximativ toți participanții (96 la sută) și-au revenit, iar printre cei care și-au revenit, recidiva a avut loc în 47 la sută. Nici

recuperarea, nici recidiva (după recuperare) nu au fost asociate cu vreun tratament specific. În plus, majoritatea pacienților au atins etapele de dezvoltare (înscriși la facultate sau au obținut un loc de muncă) și, în medie, funcționarea globală s-a îmbunătățit [511].

Caseta 30. Prognosticul depresiei postpartum

Depresia postpartum netratată se poate rezolva spontan sau cu tratament sau se poate dezvolta într-o tulburare depresivă persistentă (cronică). O analiză a eșantioanelor clinice și comunitare de pacienți tratați și netratați a concluzionat că episoadele de depresie majoră postpartum durează cel puțin un an la 30 până la 50% dintre pacienți [697]. Acest lucru pare să fie aproximativ comparabil cu ceea ce se observă pentru episoadele de depresie majoră care apar în afara puerperului.

Pacienții care se recuperează după un episod de depresie postpartum sunt expuși riscului de recidivă [13, 262]. Evaluările estimează că printre femeile cu depresie postnatală, recurența depresiei postpartum și/sau non-postpartum apare în aproximativ 40 până la 50 la sută [303]. Cu toate acestea, riscul de recurență la femeile cu un episod de depresie majoră postnatală și la femeile cu un episod de depresie majoră nonpuerperală pare a fi comparabil [590].

C.2.3.6. CRITERII DE SPITALIZARE

Caseta 31. Criterii pentru spitalizarea pacienților cu depresie în secțiile psihiatrice din spitalele generale

- Depresie severă, cu simptome psihotice și ideeație suicidală
- Semne de pericol vital (decompensarea funcțiilor vital-importante în cazuri de: patologii somatice grave asociate, refuzul de durată al alimentației, cu consecințe grave (dismetabolice, cașexie etc.) pentru statutul somatic (negativism în cadrul schizofreniei catatonice).
- Stări grave după tentative de suicid.

Caseta 32. Criteriile de spitalizare în spitalele de psihiatrie

- Risc de suicid
- Depresie severă
- Lipsa răspunsului sau răspuns insuficient la tratament după 8 – 12 săptămâni, ori lipsa răspunsului sau răspuns insuficient la tratamentul administrat în (două) intervenții de bază sau de nivelului întâi.

C.2.3.7. CRITERII DE TRANSFER DE LA UN NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICAL LA ALT NIVEL

Caseta 33. Criterii pentru referirea pacienților cu depresie de la AMP la CCSM

- Depresie moderată în caz dacă nu răspunde la tratament în AMP; severă, cu sau fără simptome psihotice;
- Ideeație suicidală;
- Patologie psihiatrică asociată;
- Recidive cu disfuncție socială sau suferințe severe;
- Rezistență la tratamentul psihoterapeutic și / sau tratamentul antidepresiv;
- Depresiile presenile;
- Depresie postpartum cu sau fără simptome psihotice;
- Depresia în timpul sarcinii.

Ghidurile NICE precizează că, în cele mai multe cazuri, dacă au existat 2 intervenții furnizate (orice combinație sau intervenție psihologică, medicamente sau biblioterapie), iar persoana mai are încă simptome semnificative, atunci trebuie oferită trimiterea la servicii specializate de sănătate mintală.

Caseta 34. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel și conduita pacientul la nivelele de asistență medicală

- **AMU (112)**
 - Evaluarea persoanei cu simptome depresive severe (ideație suicidară, tentativă de suicid) care au solicitat serviciul (inclusiv în cazul, în care este solicitată evaluarea de către aparținători)
 - Comportament suicidal repetat
 - Evaluarea persoanei cu simptome depresive severe de intensitate psihotică, auto și/ sau hetero-agresivă.
 - Acordarea ajutorului simptomatic, în funcție de starea particulară a pacientului (referirea la ECSM)
 - **Asistența medicală primară**
 - Evaluarea persoanelor ce prezintă factori de risc pentru a declanșa o tulburare depresivă
 - Screening-ul persoanelor ce acuză simptome depresive cu / fără patologie somatică cronică (PHQ9);
 - Educația privind depresia (informație pentru pacient);
 - În caz de detectare a depresiei ușoare sau moderate intervenție psihoterapeutică, în caz de ineficiență – intervenție psihofarmacologică;
 - **În caz de detectare a depresiei moderate administrarea tratamentului psihofarmacologic și psihoterapeutic, iar în caz de depresie severă – trimitere la CCSM;**
 - Evidența pacientului la medicul de familie cu coordonarea serviciilor necesare.
 - Educația, privind modul sănătos de viață, managementul stresului și anxietatea
 - Descurajarea consumului de droguri și comportamentelor riscante.
 - Prevenirea recidivelor prin monitorizarea sănătății fizice.
- Trimiterea de la Asistența Medicală Primară (medical de familie) la Centrul Comunitar de Sănătate Mintală sau la serviciile spitalicești de psihiatrie este indicată în caz de:**
- Risc de suicid
 - Depresie severă cu sau fără incluziuni psihotice
 - Lipsa răspunsului sau răspuns insuficient la tratament după 8 – 12 săptămâni, ori lipsa răspunsului sau răspuns insuficient la tratamentul administrat în (două) intervenții de bază sau de nivelul întâi.
- **Centrul Comunitar de Sănătate Mintală**
 - Serviciul de bază de sănătate mintală care deține informația despre toate persoanele cu tulburări psihice din regiunea deservită (municipiu, raion);
 - CCSM este un serviciu medico-social cu prestare de consultații, prescriere de medicamente și servicii de reabilitare psiho-socială;
 - Dispensarizarea pacienților cu tulburări psihice din regiunea deservită (municipiu, raion);
 - Intervenție activă în criză și, în caz de ineficiență, trimitere la secția psihiatrică din spitalele de profil general din regiunea deservită;
 - Inițierea și menținerea tratamentului farmacologic, tratamentului psihologic, psihoterapiei cognitiv-comportamentale;
 - **În caz de ineficiență sau incapacitate de rezolvare a cazului în secția psihiatrică din spitalul de profil general, se ia decizia, de comun acord cu CCSM, pentru trimiterea în spitalele de psihiatrie;**
 - Serviciile în CCSM sunt prestate de ECSM:
 - ✓ Externalizare / orientate spre comunitate: beneficiarul este vizitat acasă sau la locul de reședință.
 - ✓ Multidisciplinare: includ psihiatru, psihoterapeut, psiholog, expert de la egal-la-egal, nurse psihiatrice, asistent social.
 - ✓ Este posibilă ghidarea intensivă și asertivă pentru clienții care au devenit instabili sau sunt în risc de a intra în criză.

- ✓ Dosare comune: toți membrii echipei lucrează împreună și sunt implicați în tratarea fiecărui pacient.
 - ✓ Continuitate: Echipa lucrează în strânsă legătură cu alte organizații de servicii sociale. De asemenea, este implicată familia și mediul. Pacientul beneficiază de îngrijiri atât timp, cât are nevoie.
 - **Secțiile psihiatrice în spitalele generale, UPU [679]**
 - ✓ Recepționarea pacienților psihotici și cu risc suicidal de la CCSM;
 - ✓ Recepționarea pacienților psihotici și cu risc suicidal la solicitarea serviciilor de urgență, poliției, cu înștiințarea imediată a ECSM din CCSM;
 - ✓ Direcționarea pacientului în remisiune spre CCSM;
 - ✓ **În caz de ineficiență sau incapacitate de rezolvare a cazului, de comun acord cu CCSM se ia decizia pentru trimiterea la spitalele de psihiatrie.**
 - **Spitalul de psihiatrie***
 - ✓ Recepționarea pacienților psihotici cu depresie rezistenți la tratament din secțiile psihiatrice din spitale generale, cu solicitarea acordului CCSM, după caz;
 - ✓ Tratament farmacologic intens, și a altor metode, după caz;
 - ✓ Luarea deciziei de tratament de menținere de comun acord cu pacientul și CCSM teritorial;
- * inclusiv spitalizare fără liberul consimțământ, în condițiile prevăzute de LEGEA Nr. 1402 din 16.12.1997 privind sănătatea mentală

Caseta 35. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel la copii și adolescenți

Deși depresia majoră pediatrică este adesea tratată cu succes de către medicii de asistență medicală primară, trimiterea la un psihiatru este uneori necesară [354].

Indicațiile pentru trimitere includ:

- Incertitudine cu privire la diagnosticul depresiei majore
- Disconfort în gestionarea depresiei pediatrică
- Agitație actuală, comportament suicidal sau antecedente de tentativă de sinucidere sau incapacitatea familiei de a monitoriza siguranța copilului sau adolescentului.
- Caracteristici psihotice (de exemplu, iluzii sau halucinații)
- Depresia bipolară
- Tulburările comorbide acute, cum ar fi tulburările de conduită sau tulburările de alimentație, sau când alte tulburări comorbide (de exemplu, tulburări de hiperactivitate cu deficit de atenție, tulburări de anxietate sau tulburări de consum de substanțe) nu pot fi tratate în instituțiile de îngrijire primară sau nu răspund la tratament
- recurent sau cronic (de exemplu, ≥ 2 ani) depresie
- Deficiență funcțională severă sau factori de stres psihosocial (de exemplu, un nivel ridicat de discordie în familie)
- Lipsa răspunsului la cursul inițial de tratament, în ciuda utilizării dozelor terapeutice pentru o
- perioadă suficientă de timp
- Administrarea de psihoterapie (de exemplu, terapie cognitiv-comportamentală sau terapie interpersonală). Psihoterapia trebuie administrată de clinicieni instruiți corespunzător; acestea pot include psihiatri, psihologi, asistenți sociali și asistente [32].

C.2.3.8. TRATAMENTUL

În practica generală², pentru diferite diagnostice stabilite conform Clasificării Internaționale a Îngrijirilor Primare (ICPC), trebuie urmată schema de tratament de mai jos.

² UK, NICE Guidelines, 2010 (Dovadă de nivel C)

Tabelul 8. Intervenții pentru diferite diagnostice stabilite conform Clasificării Internaționale a Îngrijirilor Primare (ICPC),

Diagnostic (ICPC)	Intervenția inițială (1)	Intervenții secundare (2) după efecte insuficiente a intervenției inițiale
Simptome depresive	Educarea pacientului Structurarea zilei Programarea activităților	Structurarea zilei și programarea activităților Intervenție psihologică scurtă
Tulburare depresivă Distimie	Educarea pacientului, biblioterapie Structurarea zilei și programarea activităților Activități fizice Auto-ajutorare (biblioterapie/sănătate mintală) Intervenție psihologică scurtă	Psihoterapie și/sau Medicamente antidepresive
Depresie cu disfuncționalitate socială severă, suferințe sau comorbiditate psihiatrică	Educarea pacientului Structurarea zilei și programarea activităților Psihoterapie sau medicamente antidepresive	Comparație dintre psihoterapie și medicamente antidepresive sau alte medicamente

Caseta 36. Intervenții inițiale în caz de Depresie ușoară

Instruirea pacientului / biblioterapie

- Medicul din practica generală (medicul de familie) explică pacientului și îl informează despre simptome și prognoză. Simptomele depresive apar frecvent și deseori sunt temporare. Simptomele pot fi legate de evenimentele vieții de familie, de serviciu sau de sănătate.
- Explicați caracterul multifactorial (ereditar, biologic, social, pierdere traumatică) al originii depresiei.
- Informați despre evoluția depresiei și influența pacienților asupra acesteia. Stilul activ de viață și reducerea consumului de alcool și droguri au un efect benefic asupra ameliorării stării emoționale.
- Instruirea pacientului se poate face prin intermediul internetului.

Structurarea zilei

Structurarea regulată a zilei este benefică. Dați sfaturi referitoare la planificarea structurii zilei, stabilind un timp regulat pentru trezire și culcare, masă, posibile activități de muncă sau odihnă.

Activitate fizică

Programele de activitate fizică pentru persoanele cu simptome depresive persistente de nivel sub-prag sau depresie de la ușoară la moderată trebuie să:

- fie prestate în grupuri, cu suportul unui practician competent;
- conțină de regulă trei ședințe pe săptămână cu o durată moderată (de la 45 minute la 1 oră) pe parcursul a 10 – 14 săptămâni (în medie – 12 săptămâni).

Intervenții psihologice pe termen scurt

- **Auto-ajutorare ghidată (combinată cu aplicații internet)**

Programele individuale de auto-ajutorare ghidată bazate pe terapia cognitiv-comportamentală trebuie:

- Să presteze materiale scrise corespunzătoare vârstei;
- Să fie susținute de către un practician instruit, care facilitează programul de auto-ajutorare și examinează progresul și rezultatele;
- Să fie constituit din 6 – 8 ședințe (față-în-față / la telefon), desfășurate pe parcursul a 9-12 săptămâni, inclusiv monitorizare.

- **Tratament prin rezolvarea problemelor**

Consiliere

Pentru toate persoanele cu simptome depresive persistente de nivel sub-prag sau depresie de la ușoară la moderată care beneficiază de consiliere, durata tratamentului trebuie, de regulă, să fie de la 6 la 10 ședințe pe parcursul a 8 – 12 săptămâni.

Asemenea intervenții pot fi efectuate de către asistentele medicale din domeniul sănătății mintale sau asistenței sociale.

Caseta 37. Principiile de prescriere a tratamentului medicamentos de către medicul de familie – Alegerea antidepressantului.

Discutați cu persoana cu depresie despre opțiunile de tratament antidepressiv, acoperind aspectele următoare:

- alegerea antidepressivului, inclusiv orice reacții adverse posibile, așa ca efecte secundare și simptome de discontinuitate și posibilele interacțiuni cu medicamentele concomitente sau problemele legate de sănătatea fizică;
- percepția sa referitor la eficacitatea și tolerabilitatea oricărui antidepressiv administrat anterior.

Când urmează a fi prescris un antidepressiv, acesta ar trebui în mod normal să fie un ISRS (Inhibitor Selectiv al Recaptării Serotoninei) în formă generică, deoarece ISRS sunt tot atât de efectivi, ca și alți antidepressanți și prezintă un raport favorabil risc-beneficiu.

Rețineți următoarele:

- ISRS sunt asociați cu un risc sporit de hemoragie, în special la persoanele în vârstă sau la persoanele care folosesc și alte medicamente ce pot afecta mucoasa gastrointestinală sau interferează cu coagularea. Examinați în special posibilitatea prescrierii unui medicament gastro-protector persoanelor în vârstă, care utilizează medicamente anti-inflamatoare ne-steroidiene sau acid acetilsalicilic.
- *Fluoxetinum*, *Fluvoxaminum* și *Paroxetinum* sunt asociate cu o predispunere mai înaltă spre interacțiune cu medicamentele, decât alți ISRS.
- *Paroxetinum* este asociat cu o mai înaltă incidență a simptomelor de discontinuitate, decât alți ISRS.

La prescrierea altor medicamente, decât ISRS rețineți următoarele:

- Probabilitatea crescută ca persoana să înceteze tratamentul din cauza efectelor secundare (și necesitatea ulterioară de a mări gradual doza) după *Venlafaxinum*, *Duloxetinum* și antidepressivele triciclice.
- Precauțiile specifice, contraindicațiile și cerințele de monitorizare pentru anumite medicamente.

De exemplu:

- dozele mari de *Venlafaxinum* pot agrava aritmiile cardiace, precum și necesitatea monitorizării tensiunii arteriale a persoanei;
- posibila agravare a hipertensiunii arteriale în urma *Venlafaxinum* și *Duloxetinum*;
- posibilitatea hipotensiunii arteriale și a aritmiilor în urma antidepressivelor triciclice;
- necesitatea monitorizării hematologice cu *Mianserinum* la persoanele în vârstă;
- Inhibitorii ireversibili ai monoaminooxidazei, așa ca *Fenelzinum*, trebuie de regulă să fie prescriși doar de către un specialist în sănătate mintală.
- Nu trebuie prescrisă *Dosulepin hydrochloride*.

Caseta 38. Principiile și periodicitatea evaluării eficacității tratamentului în depresie³

Pacienții care nu sunt cu risc de suicid și care au început să administreze antidepressive, urmează a fi consultați la interval de 2 săptămâni. Ulterior, ei necesită consultații în mod regulat; de exemplu, la intervale de 2 – 4 săptămâni în primele 3 luni ale terapiei, apoi la intervale de timp mai mari, în cazul, când răspunsul la tratament este bun.

Dacă o persoană cu depresie dezvoltă efecte secundare la începutul tratamentului antidepressiv, oferiți-i informația necesară și examinați una din următoarele strategii:

³ Evidențe Institutul TRIMBOS de Sănătate Mintală și Adicții, Utrecht, Olanda. (Dovadă de nivel C)

- monitorizarea minuțioasă a simptomelor atunci, când efectele secundare sunt ușoare și acceptabile pentru persoană, ori
- suspendarea administrării antidepressivului sau schimbarea cu un alt antidepressiv, dacă răspunsul terapeutic lipsește, iar efectele secundare persistă, sau
- în discuție cu pacientul, examinați posibilitatea unui tratament psihoterapeutic concomitent, dacă anxietatea, agitația și/sau insomnia sunt problematice;
- asociați preparate adaptogene, vasoactive, antioxidante, hormonale, β-blocante în caz de necesitate (de ex., pentru a crește efectele remediei antidepressiv ori pentru a reduce fenomenele vegetative asociate).

Dacă depresia persoanei nu dă semne de ameliorare după 2 – 4 săptămâni cu primul antidepressiv, verificați dacă medicamentul a fost luat cu regularitate în doza prescrisă.

Dacă răspunsul la terapie lipsește sau este minimal după 3 – 4 săptămâni de administrare în doză terapeutică de antidepressiv, măriți nivelul de susținere (de exemplu, prin contacte săptămânale față-în-față sau telefonice) și examinați posibilitatea de a :

- măriți doza, conform Sumarului Caracteristicilor Produsului, dacă nu există efecte adverse considerabile sau
- treceți la un alt antidepressiv, dacă există efecte adverse sau dacă persoana preferă acest lucru.

Dacă depresia persoanei dă semne de ameliorare după 4 săptămâni, continuați tratamentul încă 2 – 4 săptămâni. Examinați posibilitatea trecerii la un alt antidepressiv, dacă:

1. răspunsul terapeutic încă nu este suficient sau
2. se constată efecte adverse, sau
3. persoana preferă să modifice tratamentul (chiar dacă pacientul are careva preferințe, antidepressivul merită să fie schimbat cu un altul, doar în lipsa răspunsului la tratament).

C.2.3.8.1. NEMEDICAMENTOS

Tratamentul nemedicamentos presupune intervenții psihologice de scurtă durată și psihoterapia.

Caseta 39. Tratament Nemedicamentos -Intervenții psihologice de scurtă durată

Intervențiile psihologice de scurtă durată se efectuează în practica generală de către asistentele medicale special instruite sau psihologi clinicieni și constau din auto-suport ghidat (inclusiv de sănătate mintală), tratamentul de rezolvare al problemelor și tehnici din psihoterapia cognitiv comportamentală (PCC). Ele pot fi parte componentă a unui tratament eficient al tulburărilor depresive, deși unii pacienți pot necesita referire directă către serviciile specializate de sănătate mintală în funcție de severitatea și tipul tulburării.

Auto-suportul

Intervențiile de auto-suport constau din cărți sau programe de educație în sănătate, de obicei în baza PCC, care pot susține pacienții în depășirea simptomelor proprii de depresie. Aceste intervenții pot fi ghidate de către personalul medical, prin consultații față-în-față, e-mail sau telefon, fie utilizate autonom de către pacienți.

Instruirea pacientului – Psihoeducația

Medicul îi explică pacientului și îl informează despre simptome și prognoză. Simptomele depresive apar frecvent și deseori sunt temporare. Simptomele pot fi legate de evenimentele vieții de familie, de serviciu sau de sănătate.

Explicați caracterul multifactorial (ereditar, biologic, social, pierdere traumatică) al originii depresiei. Informați despre evoluția depresiei și influența pacienților asupra acesteia. Stilul activ de viață și reducerea consumului de alcool și droguri au un efect benefic asupra ameliorării stării emoționale.

Instruirea pacientului se poate face prin intermediul internetului.

Structurarea zilei

Structurarea regulată a zilei este benefică. Oferiți suport în planificarea structurii zilei, stabilind un timp regulat pentru trezire și culcare, masă, posibile activități de muncă sau odihnă.

Activitate fizică [46, 101, 573]

Activitatea fizică are beneficii substanțiale pentru sănătatea mintală. Studiile au constatat că activitatea

fizică poate îmbunătăți semnificativ simptomele depresive și calitatea vieții atunci când este utilizată ca terapie suplimentară la tratamentul obișnuit – și cu cât mai multă activitate fizică, cu atât mai bine, au observat cercetătorii.

Un studiu amplu a concluzionat că angajarea în activitate fizică de orice intensitate timp de cel puțin o oră în fiecare săptămână ar putea preveni 12% din cazurile viitoare de depresie.

Caseta 40. Tratamentul prin rezolvarea problemelor (TRP)

Tratamentul prin rezolvarea problemelor este o intervenție psihologică pe termen scurt, care poate fi utilizată în asistența medicală primară pentru tratamentul depresiei. Acesta poate fi efectuat de către medicii de familie și nursele instruite corespunzător. Scopul TRP este de a rezolva problemele cotidiene, pentru a promova auto-managementul în rândul pacienților și pentru a reduce simptomele depresiei. În general, tratamentul constă din 4-6 ședințe cu durata de o jumătate de oră. Tratamentul are efecte pozitive asupra pacienților cu depresie.

Caseta 41. Tehnici din PCC

Medicii de familie și nursele pot utiliza tehnici din PCC în timpul consultațiilor pacienților cu depresie. PCC are ca scop modificarea cognițiilor iraționale și a comportamentului care mențin depresia, de exemplu gândul că nu sunt bun de nimic, autoînvinuirile, etc. Tehnicile din PCC sunt eficiente pentru tratamentul depresiei. S-a demonstrat că Practicarea Recunoștinței scade severitatea depresiei și contribuie la îmbunătățirea relațiilor cu cei din jur. De asemenea principiile de Mindfulness sau conștientizarea deplină (acceptarea, atitudinea neutră, etc.) a (fenomenelor, ființelor, situațiilor, etc.) provocatoare de depresie, integrate în PCC sunt de asemenea utile în terapia depresiei.

Caseta 42. Tratamentul non-farmacologic al depresiei – psihoterapie

Prin „Psihoterapie” definim intervențiile psihologice mai intensive, așa ca: psihoterapia cognitiv-comportamentală, psihoterapia interpersonală sau psihoterapia comportamentală în cuplu, executate de regulă în instituții de sănătate mintală de către psihoterapeuți, psihiatri sau psihologi.

Toate intervențiile pentru depresie trebuie să fie prestate de către practicieni competenți (psihoterapeuți, psihiatri sau psihologi), de obicei în instituții specializate de sănătate mintală. Medicii generaliști trebuie să dispună de posibilitatea de a face trimitere la specialistul în psihoterapie.

Intervențiile psihologice și psihosociale trebuie să se bazeze pe manualul (-lele) relevant (e) de tratament, care vor ghida structura și durata intervenției. Practicienii trebuie să examineze posibilitatea utilizării cadrelor de competențe elaborate în baza manualului (-lelor) relevante și pentru toate intervențiile trebuie să:

- beneficieze regulat de supraveghere de înaltă calitate
- utilizeze măsurări de rutină a rezultatelor și să asigure implicarea persoanei cu depresie în analiza eficacității tratamentului
- să se implice în monitorizarea și evaluarea aderenței la tratament și a competențelor practicianului - de exemplu, utilizând înregistrări video și/sau audio

Caseta 43. Tratamentul non-farmacologic al depresiei – psihoterapie cognitiv comportamentală (PCC)

PCC în grup pentru persoanele cu simptome de depresie de la ușoară la moderată trebuie:

- să se bazeze pe un model structurat, așa ca „înfrentarea depresiei”
- să fie prestată de către doi practicieni instruiți și competenți
- să includă 10-12 întâlniri a 8-10 participanți
- să se desfășoare de regulă de-a lungul a 12 – 16 săptămâni, inclusiv followup-ul (efectuarea a 3-4 sesiuni de-a lungul următoarelor 3 – 6 luni pentru toate persoanele cu depresie).

Opțiuni de tratament

Pentru persoanele cu simptome de depresie de la ușoară la moderată care nu au beneficiat de o

intervenție psihosocială de intensitate redusă, discutați cu persoana meritele relative ale diferitor intervenții și oferiți:

- un antidepresiv (de regulă, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei [ISRS] sau
- o intervenție psihologică de înaltă intensitate, de obicei, una din opțiunile de mai jos:
 - PCC
 - psihoterapie interpersonală (PIP)
 - activare comportamentală (însă țineți cont că dovezile sunt mai puțin viguroase, decât pentru PCC sau PIP)
 - psihoterapie comportamentală în cuplu, pentru persoanele care au un partener permanent, relația cu care poate contribui la dezvoltarea sau menținerea depresiei, sau în caz că implicarea partenerului este considerată un potențial beneficiu terapeutic.

Pentru persoanele cu depresie moderată sau severă, oferiți medicamente antidepresive cu intervenție psihologică de înaltă intensitate (PCC sau TIP).

Alegerea intervenției trebuie să fie determinată de:

- durata depresiei și evoluția în timp a simptomelor
- derularea anterioară a depresiei și reacția la tratament
- probabilitatea aderenței la tratament și orice efecte adverse posibile
- preferințele și prioritățile persoanei privind tratamentul.

Prestarea intervențiilor psihologice de înaltă intensitate

Pentru toate intervențiile psihologice de înaltă intensitate, durata tratamentului trebuie de regulă să se încadreze în limitele indicate în prezentul ghid. Dat fiind faptul că, scopul tratamentului este de a obține ameliorarea considerabilă sau remisiunea, durata tratamentului poate fi:

- redusă, dacă s-a ajuns la remisiune
- mărită, dacă s-au realizat progrese și dacă practicianul și persoana cu depresie convin că sesiunile suplimentare vor fi benefice (de exemplu, dacă există o tulburare de personalitate comorbidă sau factori psihosociali semnificativi, care influențează abilitatea persoanei de a beneficia de tratament).

Pentru toate persoanele cu depresie care beneficiază de PCC individuală, durata tratamentului trebuie să varieze în mod normal de la 16 la 20 sesiuni de-a lungul a 3 – 4 luni. Examinați de asemenea posibilitatea prestării:

- a 2 sesiuni pe săptămână în primele 2-3 săptămâni de tratament pentru persoanele cu depresie moderată sau severă
- sesiunilor de supraveghere (efectuarea a 3-4 sesiuni de-a lungul următoarelor 3 – 6 luni pentru toate persoanele cu depresie).

Pentru toate persoanele cu depresie care beneficiază de PIP, durata tratamentului trebuie, în mod normal, să varieze între 16 – 20 sesiuni de-a lungul a 3 – 4 luni de tratament. Pentru persoanele cu depresie severă, examinați posibilitatea prestării a 2 sesiuni pe săptămână în primele 2 – 3 săptămâni de tratament.

Pentru toate persoanele cu depresie, care beneficiază de activare comportamentală, durata tratamentului trebuie, de regulă să varieze între 16 și 20 sesiuni de-a lungul a 3 – 4 luni. Examinați de asemenea posibilitatea prestării:

- a 2 sesiuni pe săptămână în primele 3 – 4 săptămâni de tratament pentru persoanele cu depresie moderată sau severă
- sesiuni de supraveghere (efectuarea a 3-4 sesiuni de-a lungul următoarelor 3 – 6 luni pentru toate persoanele cu depresie).
- Terapia comportamentală în cuplu pentru depresie trebuie, în mod normal să se bazeze pe principiile comportamentale, iar un curs adecvat de terapie trebuie să fie constituit din 16 – 20 sesiuni de-a lungul a 5 – 6 luni

C.2.3.8.2. *MEDICAMENTOS*

Caseta 44. Episodul depresiv. Principii generale de tratament farmacologic [458].

- Antidepresivele nu sunt recomandate ca tratament de primă linie în depresia ușoară cu debut recent. În aceste cazuri, preferință se va acorda monitorizării medicale active, intervențiilor de autoajutorare individuală ghidată, psihoterapiei cognitiv-comportamentale (PCC) sau stimulării activităților fizice (activarea comportamentală).
- Antidepresivele sunt recomandate pentru tratamentul depresiei moderate până la severă și pentru distimie.
- În cazul în care este necesar să fie prescris un antidepresiv, se recomandă un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS).
- Toți pacienții trebuie informați cu privire la simptomele sindromului de întrerupere a tratamentului antidepresivelor (rebound).
- Pentru depresia rezistentă la tratament, strategiile recomandate includ augmentarea cu Lithium sau un antipsihotic sau adăugarea unui al doilea antidepresiv (vezi secțiunea „Tratamentul depresiei refractare” din acest capitol).
- Pacienții cu două episoade anterioare și afectare funcțională trebuie tratați o perioadă de cel puțin 2 ani.
- Utilizarea terapiei electroconvulsive (TEC) este susținută în depresia severă și rezistentă la tratament. Este important de menționat că, tratamentul farmacologic al depresiei se concentrează pe utilizarea diferitor clase de antidepresive. În continuare vor fi expuse datele de literatură, privind alegerea medicamentului, dozarea, strategiile de schimbare (transferul de la un antidepresiv la altul) și etapizarea tratamentelor în cazul pacientului cu depresie.

C.2.3.8.3. *ANTIDEPRESIVE. PREZENTARE GENERALĂ.*

Caseta 45. Eficacitatea tratamentul antidepresiv.

Severitatea depresiei la care antidepresivele prezintă beneficii consistente față de placebo este slab definită. Deși este în general acceptat că, cu cât simptomele depresiei sunt mai severe, cu atât beneficiul tratamentului antidepresiv este mai mare [128, 306, 458], există unele dovezi care susțin opinia că, răspunsul poate fi independent de severitatea simptomelor [154]. Antidepresivele sunt în mod normal recomandate ca tratament de prima intenție la pacienții a căror depresie este de severitate cel puțin moderată. Din acest grup de pacienți, aproximativ 20% se vor recupera fără niciun tratament, 30% vor răspunde la placebo și 50% vor răspunde la tratamentul cu medicamente antidepresive. Răspunsul la terapia antidepresivă în studiile clinice este, în general, definit ca o reducere cu 50% a scorurilor scalelor de evaluare a depresiei. Schimbarea măsurată (folosind scale psihometrice) tinde să arate o diferență medie relativ mică între tratamentul antidepresiv și placebo (care în sine este un tratament eficient pentru depresie). Diferențele medicament-placebo s-au diminuat în timp, în mare parte din cauza schimbărilor metodologiei studiilor [300]. Studii recente au reevaluat diferențele medicament-placebo. De exemplu, Hieronymus et al., (2016) [218] au efectuat analiza retrospectivă a 18 studii controlate cu placebo pe pacienți tratați cu antidepresive (*Paroxetinum*, *Citalopramum*, *Sertralinum* sau *Fluoxetinum*), sponsorizate de companiile farmaceutice, incluzând în total 6669 de adulți cu depresie majoră. În total, au fost reevaluate 32 de comparații medicament-placebo. Doar 3 din cele 32 comparații (9%) au arătat lipsa diferențelor medicament-placebo, în celelalte 91% studii, rezultatele fiind semnificative statistic ($p < 0,001$) în favoarea tratamentului antidepresiv. O meta-analiză recentă în rețea a arătat o superioritate robustă pentru antidepresive față de placebo, *Amitriptylinum* fiind cel mai eficient [36].

La pacienții cu depresie subsindromală este dificil de diferențiat rata de răspuns la antidepresive de cea de răspuns la placebo. Pacienții cu distimie (durata simptomelor de cel puțin 2 ani) beneficiază de tratament antidepresiv; durata minimă a simptomelor asociate cu beneficiul terapiei antidepresive este necunoscută. La unii pacienți, efectele adverse asociate cu tratamentul antidepresiv pot depăși beneficiul clinic.

Caseta 46. Termeni de referință privind debutul acțiunii antidepressivelor

Este larg susținut că, antidepressivele nu își exercită efectele timp de 2-4 săptămâni. Acesta este un mit. Toate antidepressivele prezintă un model de răspuns, în care ***rata de ameliorare este cea mai mare în primele 2 săptămâni ale terapiei*** și cea mai scăzută în săptămânile 4-6.

În studii particulare, diferențele semnificative statistic vs. Placebo sunt observate către săptămânile 2-4 ale terapiei (de unde și ideea unui efect clinic întârziat), dar în meta-analize (investigații mai valide din punct de vedere statistic), aceste diferențe sunt evidente deja după 1-2 săptămâni de tratament [491, 651].

Astfel, în studiile pe un număr mare de pacienți, cu utilizarea scalelor de evaluare detaliate, efectul antidepressiv a fost semnificativ statistic după 1 (prima) săptămână de tratament. În practica clinică, folosind observații simple, efectul antidepressiv al medicației este observat de obicei după 2 săptămâni de terapie [640]. Rezultă că, în cazurile, în care, după 3-4 săptămâni de tratament nu obținem niciun efect antidepressiv, trebuie să fie modificată doza sau medicamentul. Este important, totuși, să fie clar ce înseamnă „niciun efect”. Au fost identificate diferite modele de răspuns [678] și, la unii indivizi răspunsul apare lent. Răspuns lent la tratament poate fi considerat atunci, când o ameliorare minoră este observată la interval de 3 săptămâni de la momentul inițierii terapiei. Astfel, cei care nu prezintă nicio îmbunătățire vizibilă după 3 săptămâni de tratament, foarte probabil, nu vor răspunde niciodată la medicamentul prescris în acea doză. În schimb, cei care prezintă mici ameliorări (adică ameliorarea care nu îndeplinește criteriile pentru „răspuns”- reducerea cu 50% a simptomelor depresiei) după 3 săptămâni, posibil să răspundă pe deplin la tratament mai târziu [526]. O meta-analiza recentă [36] (vizând doar efectul clinic al diferitor antidepressive (*Citalopramum**, *Paroxetineum* sau *Sertralinum*), fără a lua în calcul scorul total pe scara HAMD, a demonstrat că efectul rapid, cât și prezența unei relații doză-răspuns sunt evidente.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 47. Principii de selectare a antidepressivului ținând cont de efectele adverse relative

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt mai bine tolerați în comparație cu antidepressivele triciclice (ADT) și inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO) și, sunt în general recomandați ca tratament farmacologic de primă linie pentru depresie [458]. Există o sugestie din meta-analizele de rețea [36] că, unele antidepressive pot fi mai eficiente în general decât altele, dar acest lucru nu a fost demonstrat în mod constant de studiile clinice. Profilurile de efecte adverse ale antidepressivelor diferă. De exemplu, *Paroxetineum* a fost asociată cu o creștere mai mare în greutate și o incidență mai mare a disfuncțiilor sexuale, iar *Sertralinum* cu o incidență mai mare a diareei decât alți ISRS [143]. Inhibitorii duali ai recaptării serotoninei și noradrenalinei, cum ar fi *Venlafaxinm* și *Duloxetineum* tind să fie mai puțin tolerați decât ISRS, dar mai bine decât ADT. Tolerabilitatea antidepressivelor este una individuală și, nu este ușor de prezis cum va tolera un pacient sau altul medicamentul doar luând în calcul posibilele efecte adverse ale unui medicament. De obicei, este necesară o abordare flexibilă pentru a găsi medicamentul potrivit pentru un anumit pacient.

Pe lângă cefalee și simptomele gastrointestinale, administrarea ISRS poate fi asociată cu o serie de alte reacții adverse, inclusiv disfuncții sexuale, hiponatremie și sângerări gastrointestinale.

ADT au o serie de efecte adverse cardiovasculare (hipotensiune arterială, tahicardie și prelungirea intervalului QTc) fiind deosebit de toxice în caz de supradozaj [120]. IMAO utilizate rar în prezent au potențialul de a interacționa cu alimentele care conțin tiramină pentru a provoca crize hipertensive.

Toate medicamentele antidepressive pot provoca simptome de întrerupere (rebound). Medicamentele cu perioadă scurtă de semiviață ($T_{1/2}$), fiind probabil cele mai problematice în acest sens.

Caseta 48. Antidepressivele. Interacțiuni medicamentoase.

Unii ISRS sunt inhibitori puternici ai citocromului P450 hepatic (CYP), amploarea acestor efecte fiind dependentă de doză. Prin urmare, pot fi prezise o serie de interacțiuni medicamentoase

(farmacocinetice) semnificative clinic. De exemplu, *Fluvoxaminum** este un inhibitor puternic al CYP1A2 care poate duce la creșterea nivelului seric de *Teofilinum*. Asocierea *Fluoxetinum* și *Paroxetinum* cu *Clozapinum*, toate fiind inhibitori puternici ai CYP2D6 poate crește riscul de convulsii, iar asocierea acestora cu *Tamoxifenum* (un pro-medicament), poate crește riscul de deces [285].

Antidepresivele pot provoca, de asemenea, interacțiuni farmacodinamice. De exemplu, cardiotoxicitatea ADT poate fi exacerbată de medicamente precum diureticele, deci, asocierea acestora poate provoca tulburări electrolitice importante.

Interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice potențiale dintre antidepresive trebuie luate în considerare la trecerea de la un antidepresiv la altul.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 49. Tratamentul antidepresiv și comportamentul suicidal

Tratamentul antidepresiv a fost asociat cu un risc crescut de gânduri și acțiuni suicidale, în special la adolescenți și adulții tineri [631, 680], ceea ce a condus la recomandarea ca pacienții să fie avertizați cu privire la acest potențial efect advers în primele săptămâni de tratament și, să cunoască cum și unde pot să solicite ajutor dacă este necesar. Ratele de sinucidere și auto-vătămare tind să fie mai mari atunci când este inițiat sau oprit tratamentul cu antidepresive. Astfel riscul suicidal trebuie evaluat atât în momentul inițierii, cât și în momentul, în care tratamentul antidepresiv este oprit. În plus, schimbarea antidepresivelor poate fi un marker al riscului crescut de comportamente suicidale la persoanele cu vârsta de 75 de ani și peste care inițiază terapia antidepresivă [205].

Toate antidepresivele au fost implicate în creșterea riscului suicidal [582], inclusiv cele recomandate pentru alte tulburări decât depresia (de exemplu, *Atomoxetinum*). Trebuie de menționat că: (1) deși riscul relativ de suicid la unele grupuri de pacienți poate fi crescut peste ratele înregistrate în grupul placebo, riscul absolut rămâne foarte mic; (2) cel mai eficient mod de a preveni gândurile și acțiunile suicidale este tratamentul depresiei [156, 243, 366]; și (3) medicamentele antidepresive sunt cel mai eficient tratament disponibil în prezent pentru depresie [242]. Administrarea antidepresivelor reduce considerabil riscul suicidal [439, 601, 664]. Totuși, pacienții cu ideație autolitică până la inițierea tratamentului sau în cazul, în care ideația suicidală se agravează după inițierea tratamentului antidepresiv, sunt mai predispuși să repete o experiență suicidală în cazul unor cure ulterioare de tratament antidepresiv [509]. Unele studii au constatat o creștere a proporției femeilor tinere care s-au sinucis în momentul inițierii terapiei antidepresive sau pe parcursul tratamentului cu antidepresive [337].

Este de menționat și faptul că, supradozarea antidepresivelor este o metodă frecventă de suicid. Toxicitatea în cazul supradozajului variază atât între, cât și în cadrul grupurilor de antidepresive [201].

Caseta 50. Durata tratamentului antidepresiv

Antidepresivele ameliorează simptomele depresiei, dar nu tratează cauza de bază. Prin urmare, în cazul, în care pacientul este **la primul episod** (pentru a acoperi durata presupusă a majorității episoadelor unice netratate), tratamentul antidepresiv ar trebui să fie continuat *timp de încă 6-9 luni după recuperarea simptomelor depresiei*. La acei pacienți, care au avut **mai multe episoade**, există dovezi ale beneficiului *tratamentului de întreținere timp de cel puțin 2 ani*. Încă nu a fost identificată o durată superioară a tratamentului. Există puține date care ar servi drept argument pentru recomandările cu privire la durata tratamentului și regimurile de augmentare [651].

Caseta 51. Tratamentul de întreținere cu antidepresive

Aproximativ o treime (33%) dintre pacienți nu răspund la primul antidepresiv prescris. Opțiunile din acest grup includ creșterea dozei, trecerea la un alt medicament și o serie de strategii de creștere a dozelor. Sugestiile expuse în programul Alternativele de tratament secvențial (consecvent) pentru ameliorarea depresiei (STAR*D) susțin că, o proporție mică de persoane care nu au răspuns la terapie ar putea răspunde la modificarea tratamentului și că, eficiența acestuia va fi modestă. În plus,

nu există o diferență clară privind eficacitatea diferitor strategii terapeutice [651].

Tabelul 9 Doze minime eficiente, medii și maxime de antidepressive (adaptat după Stahl S.M., 2017 și Taylor D.M., Barnes Th.R.E., Young A.H., 2018)

Antidepressiv	Doze minime eficiente	Doze terapeutice medii (mg/zi) [620]	Doze maxime (mg/zi) [620]
ADT (Amitriptylinum, Imipraminum*, Clomipraminum)	Neclar	cel puțin 75–100 mg/zi, [134]	posibil 125 mg/zi [70]
Lofepraminum	140 mg/zi [335]	140 – 210	280
ISRS			
Citalopramum *	20 mg/zi [432]	20 – 40	40
Escitalopramum	10 mg/zi [542]	10 – 20	40
Fluoxetinum	20 mg/zi [427]	20 – 80	80
Fluvoxaminum*	50 mg/zi [702]	100 – 200	300
Paroxetinum	20 mg/zi [79]	20 – 50	60
Sertralinum	50 mg/zi [433]	50 – 200	200
Alte antidepressive			
Agomelatinum*	25 mg/zi [360]	25 – 50	50
Desvenlafaxinum	50 mg/zi [316]	100 – 200	400
Duloxetinum	60 mg/zi [57, 164]	40 – 60	120
Levomilnacipranum	40 mg/zi [203]	50 – 70	70
Mirtazapinum	30 mg/zi [685]	15 – 45	45
Moclobemidum	300 mg/zi [529]	300 – 600	600
Reboxetinum*	8 mg/zi [580]	8	10
Trazodonum	150 mg/zi [87]	150 – 300	375
Venlafaxinum	75 mg/zi [112]	75 – 225	375
Vilazodonum	20 mg/zi [203]	20 – 40	40
Vortioxetinum	10 mg/zi [203]	5 – 20	20

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

C.2.3.8.4. TRATAMENTUL DEPRESIEI REZISTENTE.

Caseta 52. Tratamentul depresiei rezistente. Prima alegere.

Depresia rezistentă este una dificil de tratat și rezultatele terapiei sunt adeseori slabe [80, 115, 733], în special, dacă nu sunt respectate recomandările ghidurilor/protocoalelor bazate pe dovezi [667]. Depresia refractară nu este o entitate uniformă, reprezentând un spectru complex de tulburări depresive, cu grade diferite de severitate [113], în care rezultatul terapiei corelează pozitiv cu severitatea depresiei [114]. Cazurile de depresie unipolară aparent rezistente la tratament, pot fi de fapt o depresie de tip bipolar, care adeseori nu răspunde la terapia standard cu antidepressive [599, 650].

Tratamentul depresiei rezistente este bine reflectat în Programul privind alternativele de tratament consecutiv pentru ameliorarea depresiei (STAR*D). Acesta a fost un studiu de eficacitate pragmatic, care a folosit ca rezultat principal remiterea simptomelor depresiei. În **prima etapă** a studiului, 2786 de subiecți au primit *Citalopramum** (doză medie 41,8 mg/zi) timp de 14 săptămâni [668]; remisiunea a fost constatată la 28% dintre pacienți, iar răspunsul la terapie (reducerea cu 50% a scorului simptomelor pe scala HAMD) a fost constatată la 47% pacienți. Subiecții care nu au atins remisiunea au fost incluși în **etapa a 2-ua** a studiului, care prevedea continuarea tratamentelor secvențiale [109, 405, 466, 563, 669]. Foarte puține diferențe semnificative statistice ale tratamentelor alocate au fost observate ulterior. În **etapa a 3-ia** a studiului [466], s-a constatat că, T3 este mult mai bine tolerat decât *Litiumul*. În **etapa a 4-a**, [405] *Tranilciprominum* a fost mai

puțin eficient și mai puțin bine tolerat, decât combinația *Mirtazapinum*+*Venlafaxinum*. În general, ratele de remisiune, au fost îngrijorător de scăzute, deși trebuie remarcat faptul că, studiul a inclus pacienți cu istoric lung de depresie recurentă.

Studiul STAR*D a demonstrat că, tratamentul depresiei rezistente necesită o abordare flexibilă și că, răspunsul la o anumită opțiune de tratament nu poate fi prezis în baza proprietăților farmacologice ale medicamentului sau orientându-ne doar după eficiența tratamentelor anterioare. Studiul a evidențiat creșterea dozei de *Bupropionum** și *Buspironum* ca opțiuni utile și a scos din obscuritate utilitatea creșterii dozei de T3 și a *Nortriptylinum*. De asemenea, într-o oarecare măsură, a confirmat siguranța și (într-o măsură mai mică) eficacitatea combinației *Mirtazapinum*+*Venlafaxinum*.

Tratamentele utilizate în mod obișnuit pentru depresia rezistentă, susținute de dovezi valide statistic în literatura de specialitate, sunt prezentate în

Tabelul 10.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Tabelul 10. Depresia rezistentă. Prima alegere. (citată după Taylor D.M., Barnes Th.R.E., Young A.H., 2018)

Opțiuni de tratament	Avantaje	Dezavantaje
Adăugați <i>Lithium</i> menținând inițial nivelul litemiei (0,4–0,8 mmol/L) și, crescând doza până la nivelul plasmatic al litiumului în limitele – 0,8-1,0 mmol/L dacă răspunsul la terapie este insuficient.	<ul style="list-style-type: none"> - Bine studiat - Bine argumentat și susținut în literatură - Recomandat de Ghidul NICE [457] 	<ul style="list-style-type: none"> - Uneori slab tolerat la niveluri plasmatiche mai mari - Potențial toxic - De obicei necesită referire de specialitate - Monitorizarea nivelului plasmatic este esențială, dar și - Testarea Funcției Tiroidei (TFT) și, - Evaluarea funcției de filtrare glomerulară (FFG) sunt necesare - Poate să nu fie eficient la pacienți refractari la tratamente multiple
Combinați <i>Olanzapinum</i> (6,25–12,5 mg/zi) cu <i>Fluoxetinum</i> (25–50 mg/zi) (doză zilnică autorizată în SUA)*	<ul style="list-style-type: none"> - Bine studiată - De obicei bine tolerată - Olanzapinum+ADT poate fi, de asemenea eficientă [641] - Olanzapinum poate fi eficient în monoterapie [655] 	<ul style="list-style-type: none"> - Risc de creștere în greutate - Experiență clinică limitată - Majoritatea datelor se referă la depresia bipolară [367]
Adăugați <i>Quetiapinum</i> (150 mg sau 300 mg/zi) la tratamentul cu SSRI / SNRI [71, 90, 251, 429]	<ul style="list-style-type: none"> - O bază bună de dovezi - De obicei bine tolerat - Explicație plauzibilă a efectului antidepressiv - Posibil să fie mai eficient decât <i>Lithium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Uscăciunea gurii, sedarea, constipația pot fi problematice - Risc de creștere în greutate pe termen lung
Adăugați <i>Aripiprazolum</i> (2-20 mg/zi) la tratamentul antidepressiv [110, 207, 260, 393, 492, 602, 742]	<ul style="list-style-type: none"> - O bază bună de dovezi - De obicei bine tolerat și sigur - Dozele mici (2–10 mg/zi) pot fi eficiente 	<ul style="list-style-type: none"> - Acatizie și neliniște psihomotorie frecvente la doze standard (≥10 mg/zi) - Insomnia poate fi problematică
<i>ISRS</i> + <i>Bupropionum</i> (până la 400 mg/zi) [106, 211, 333, 493, 517, 669, 746]	<ul style="list-style-type: none"> - Susținut de STAR*D - Combinație bine tolerată 	<ul style="list-style-type: none"> - Nu este autorizată pentru depresie în Marea Britanie

Opțiuni de tratament	Avantaje	Dezavantaje
SSRI sau Venlafaxinum + Mianserinum * (30mg/zi) sau Mirtazapinum (30– 45mg/zi) [116, 211, 405]	<ul style="list-style-type: none"> - Asocieri recomandate de ghidul NICE - De obicei bine tolerate - Susținute excelent în sursele de literatură - Utilizate pe scară largă 	<ul style="list-style-type: none"> - Risc teoretic de sindrom serotoninergic (informați pacientul) - Risc de modificări sanguine în cazul administrării <i>Mianserinum</i> - Creștere în greutate și sedare în cazul administrării <i>Mirtazapinum</i>

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Tabelul 11. Depresia rezistentă. A doua alegere. (citată după Taylor D.M., Barnes Th.R.E., Young A.H., 2018)

Tratament	Avantaje	Dezavantaje
Adăugați Ketaminum [61, 238, 447, 588, 604] (0,5 mg/kg i/v timp de 40 de minute) Esketaminum endonazal poate deveni disponibil și poate înlocui forma intravenoasă	<ul style="list-style-type: none"> - Răspuns foarte rapid (în câteva ore) - Rată ridicată de remisiune - Unele dovezi privind menținerea răspunsului, dacă sunt administrate doze repetate - De obicei bine tolerate în doză subanestezică 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrarea i/v trebuie efectuată în condiții de spital - Efecte cognitive (confuzie, disociere etc.) apar ocazional - Asociată cu creșterea tranzitorie a TA, tahicardie și aritmii. Pre-tratament cu forma i/v, este necesară ECG - Este posibil ca efectele adverse să fi fost subestimate [597] - Necesitatea administrării repetate pentru menținerea efectului - Nu este disponibil pe scară largă
Adăugați la antidepressiv Lamotriginum [474, 574] (s-au folosit doze de 100 mg, 200 mg și 400 mg/zi)	<ul style="list-style-type: none"> - Rezonabil de bine studiat - Suficient de utilizat pe scară largă - Probabil cel mai bine tolerat (strategie de augmentare) [490] 	<ul style="list-style-type: none"> - Necesită titrare lentă a dozei - Risc de erupții cutanate - Dozarea adecvată neclară - Două SRC eșuate
ISRS + Bupironum [669] Până la 60 mg/zi	<ul style="list-style-type: none"> - Asocieră susținută de studiile STAR*D 	<ul style="list-style-type: none"> - Sunt necesare doze mai mari - Slab tolerată (amețeli frecvente) - Nu este utilizată pe scară largă
Venlafaxinum în doză mare [468, 520, 563, 610] (>200 mg/zi)	<ul style="list-style-type: none"> - De obicei bine tolerat - Poate fi inițiat la etapa de asistență medicală primară - Recomandat de NICE [457] - Sprijinit de studiile STAR*D 	<ul style="list-style-type: none"> - Sprijin limitat în literatură - Greață și vărsături frecvente - Reacții de întrerupere frecvente - Poate crește tensiunea arterială (monitorizarea esențială a TA)
TEC [97, 124, 165]	<ul style="list-style-type: none"> - Bine studiat - Eficient - Bine susținut în publicațiile științifice 	<ul style="list-style-type: none"> - Reputație proastă în domeniul public - Necesită anestezie generală - Este necesară referirea de specialitate - Rezervat de obicei pentru tratamentul de ultimă linie sau dacă este nevoie de un răspuns rapid la terapie - De obicei combinat cu alte tratamente
Adăugați la antidepressiv Tri-iodotironinum	<ul style="list-style-type: none"> - De obicei bine tolerat - Susținere în sursele de literatură rezonabilă 	<ul style="list-style-type: none"> - Este necesară monitorizarea funcției hepatice clinice și biochimice (TFT) - De obicei, are nevoie de trimitere de

Tratament	Avantaje	Dezavantaje
[241, 254, 287, 466, 497] (20-50 µg/zi) Doze mai mari au fost utilizate în siguranță	- Poate fi eficient în depresia bipolară	specialitate - Unele studii nu au evidențiat niciun avantaj față de antidepresivul singur în depresia nerefractară [141] - Monopolul producătorului poate provoca cost de achiziție ridicat în unele țări
Adăugați la antidepresiv Risperidonum [281, 382, 487, 538, 630, 741] (0,5–3 mg/zi)	- Bază mică de dovezi - De obicei bine tolerat	- Hipotensiune arterială - Hiperprolactinemie - În general, mai puțin susținut de SRC în comparație cu alte APG2
ISRS + ADT [647]	- Utilizat pe larg anterior	
Gel cu Testosteron [309, 524]	- Eficient la cei cu niveluri scăzute de testosteron	
Adăugați la antidepresiv Modafinil [309, 643] 100-400 mg/zi	- Datele se referă în principal la depresia non-refractară. - De obicei, se adaugă la tratamentul antidepresiv	- Poate agrava anxietatea
Adăugați la antidepresiv Fosfolipide hipotalamice lipozomale ⁴ (28mg/2ml timp de minimum 14 zile)	- De obicei, se adaugă la tratamentul antidepresiv	

Notă: TA – tensiunea arterială; ECG – electrocardiograma; TEC – terapie electroconvulsivă; i/v – intravenos; NICE – Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire; SRC – studiu randomizat controlat; APG2 – antipsihotic de a doua generație; STAR*D – Alternative de tratament secvențial pentru ameliorarea depresiei; TFT – testarea funcției tiroidiene.

C.2.3.8.5. TRATAMENTUL EPISODULUI DEPRESIV CU SIMPTOME PSIHOTICE

Caseta 53. Tratamentul episodului depresiv cu simptome psihotice

Deși simptomele psihotice pot apărea pe întregul spectru de severitate al depresiei [127], starea pacienților care au simptome psihotice este, în general, mai severă decât a acelor care nu au simptome psihotice [144]. Tratamentul combinat cu un antidepresiv și un antipsihotic este adeseori recomandat ca și tratament de în primă alegere, dar timp îndelungat datele de literatură, care susțineau această practică au fost limitate [441, 719].

Atunci când sunt administrate în doze adecvate, ADT sunt probabil mai eficiente decât antidepresivele mai noi în tratamentul depresiei psihotice [441, 720]. Absența răspunsului la tratamentul adecvat efectuat anterior, prezice șanse reduse de răspuns la tratamentul ulterior.

Există puține studii privind eficiența antidepresivelor mai noi și a antipsihoticelor atipice, fie ca monoterapie, fie ca tratament combinat în depresia psihotică. Un SRC a scos în evidență rate importante de răspuns (64%) la tratamentul combinat, realizat cu *Olanzapinum* + *Fluoxetinum*, comparativ cu 35% pentru *Olanzapinum* în monoterapie și 28% pentru *Placebo*. Nu a fost niciun grup tratat doar cu antidepresive în niciunul dintre studii. Mici studii deschise au constatat că, *Quetiapinum* [314], *Aripiprazolum* [400] și *Amisulpridum* [522] în asociere cu un antidepresiv sunt mai eficiente și relativ bine tolerate, dar nici în aceste studii nu au existat date, care să susțină eficiența monoterapiei

⁴ Biggio G, Mostallino MC, Biggio F, et al. Therapeutic efficacy and tolerability of phospholipid liposomes (Liposom Forte®) for the management of depressive disorders in elderly patients. Evidence-based Psychiatric Care 2020;6:76-91. <https://doi.org/10.36180/2421-4469-2020-13>

doar cu un oarecare antidepressiv. Un alt SRC (n = 122) [720] a constatat că, *Venlafaxinum* + *Quetiapinum* sunt mai eficiente decât *Venlafaxinum* în monoterapie, dar nu mai eficiente decât *Imipraminum** în monoterapie. Aceste constatări ar putea fi interpretate ca susținând eficacitatea crescută a unui ADT față de *Venlafaxinum* și a tratamentului combinat antidepressiv-antipsihotic față de monoterapia cu un medicament antidepressiv.

O analiză a tuturor studiilor vizând tratamentul combinat [557] a concluzionat că, combinația dintre un antipsihotic și un antidepressiv a fost superioară oricărei monoterapiei (4 din 9 studii au arătat un anumit avantaj pentru tratamentul combinat). O meta-analiză a concluzionat că, o combinație între un antipsihotic și un antidepressiv este mai eficientă decât un antipsihotic singur (NNT 5) sau un antidepressiv singur (NNT 7) [105]. Ghidul NICE recomandă să se ia în considerare creșterea dozei unui antidepressiv cu asocierea ulterioară a unui antipsihotic în cazul episodului acut de depresie psihotică. Studiul Cochrane susține această idee, dar este rezervat în ceea ce ține de numărul și calitatea studiilor [718]. Datele prezentate se referă la tratamentul pacienților cu episod acut de depresie psihotică. Practic nu se știe nimic despre durata optimă a tratamentului combinat (antidepressiv și antipsihotic). NICE recomandă asocierea unui antipsihotic la remediul antidepressiv și în depresia non-psihotică, care nu răspunde adecvat la monoterapia cu antidepressive (depresia rezistentă), menționând că, în cazul în care starea pacientului s-a ameliorat (în timpul fazei de întreținere), va fi oprită administrarea medicamentului asociat (se va opri antipsihoticul). Pare a fi rezonabil să se folosească aceeași abordare și în depresia psihotică, deși lipsesc datele valide statistic.

În practica clinică, cel puțin până în ultimii ani, doar o mică parte dintre pacienții cu depresie psihotică au primit un medicament antipsihotic, reflectând probabil incertitudinea clinicienilor cu privire la raportul risc-beneficiu al acestei strategii de tratament și lipsa de consens între ghidurile publicate [341]. Subdiagnosticarea (și, prin urmare, inadecvarea tratamentului) simptomelor psihotice în depresie este, de asemenea, o problemă semnificativă [558]. Cu toate acestea, unele medicamente antipsihotice precum *Quetiapinum* și *Olanzapinum* au efecte antidepressive utile (pe lângă faptul că sunt antipsihotice) și, prin urmare, există o bază empirică (pe lângă rezultatele studiilor menționate anterior) pentru utilizarea lor ca medicamente ce pot fi asociate (augmentate) la tratamentul antidepressiv.

Rezultatul pe termen lung este, în general, mai slab pentru depresia psihotică decât pentru cea non-psihotică [123, 384]. Pacienții cu depresie psihotică pot avea, de asemenea, un răspuns mai slab la tratamentul farmacologic și psihologic combinat decât cei cu depresie non-psihotică [145]. Pacienții cu depresie psihotică vs. Cei cu depresie non-psihotică sunt mai predispuși să comită suicide consumate [171].

Depresia psihotică este una dintre indicațiile pentru TEC, care este nu doar eficientă (TEC), dar poate fi mai eficientă și pentru prevenirea recăderii episoadelor de depresie psihotică, în comparație cu depresia non-psihotică. Un SRC mic (pe o perioadă de 2 ani), a demonstrat superioritatea *TEC* + *Nortriptylinum** (în calitate de tratament de întreținere) vs. *Nortriptylinum** în monoterapie [460].

Abordările noi, în curs de dezvoltare, care au inclus strategiile de utilizare a *antiglucocorticoizilor* (hiperactivitatea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale – HHA) este mai frecventă în depresia psihotică. Un mic studiu deschis a descoperit efecte rapide ale antagonistului receptorului glucocorticoizilor *Mifepristonum*, deși aceste constatări au fost criticate [561]. Răspunsul poate fi legat de nivelurile plasmatică ale *Mifepristonum* (>1800ng/mL). Un alt studiu a sugerat că, o concentrație plasmatică peste 1637ng/mL a fost intens corelată pozitiv cu răspunsul terapeutic.

Există un raport de caz clinic, privind utilizarea cu succes a *Methylfenidatum* la un pacient care nu a răspuns la doze mari de antidepressiv și antipsihotic combinate [233]. Alte studii de caz au raportat rezultate de succes după administrarea de *Lamotriginum* [267] și, a tratamentului antidepressiv combinat cu *Fenelzinum*, *Aripiprazolum* și *Quetiapinum* [415]. *Minociclinum* a demonstrat de asemenea un efect bun într-un studiu deschis [423].

Ketaminum poate fi, de asemenea, eficient în depresia psihotică. Un studiu [547] descrie utilizarea cu succes a *Ketaminum* administrat intravenos (0,5 mg/kg) la doi pacienți care nu răspundeau la tratamentele standard (unul dintre cei doi pacienți a avut un diagnostic de tulburare schizoafectivă). Un alt studio subliniază răspunsul rapid la *Esketaminum* (0,5 mg/kg administrat intravenos sau subcutanat)

la patru pacienți, dintre care doi au avut un diagnostic primar de depresie unipolară.

Nu există nicio indicație specifică pentru alte terapii sau strategii de augmentare în depresia psihotică în afară de cea pentru depresia rezistentă.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Rezumat privind tratamentul episodului depresiv cu simptome psihotice

- ADT sunt probabil medicamente de primă alegere în depresia psihotică.
- ISRS/IRSN sunt o alternativă de linia a doua atunci când ADT sunt slab tolerate.
- Se recomandă asocierea unui antidepresiv cu *Olanzapinum* sau *Quetiapinum*.
- Doza optimă și durata administrării antipsihoticului sunt necunoscute. Dacă unul dintre medicamente trebuie oprit în timpul fazei tratamentului de întreținere, acesta ar trebui să fie de obicei, antipsihoticul.
- TEC ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare acolo unde este necesar un răspuns terapeutic rapid (de ex., în caz de comportament suicidal) sau în acele cazuri, când alte tratamente au eșuat.

C.2.3.8.6. PSIHOSTIMULANTELE ÎN TRATAMENTUL DEPRESIEI

Caseta 54. Psihostimulantele în tratamentul depresiei

Psihostimulantele reduc oboseala, favorizează starea de veghe și ridică starea de spirit (spre deosebire de antidepresive). Amfetaminele au fost folosite ca tratamente pentru depresie încă din anul 1930 [576] și, mai recent, *Modafinilum* a fost evaluat ca adjuvant la tratamentul cu antidepresive [413]. Amfetaminele sunt acum rar utilizate în depresie din cauza riscului de toleranță și dependență. Utilizarea prelungită a dozelor mari de amfetamine este asociată cu psihoză paranoidă [707]. *Methylfenidatum* este acum utilizat pe scară mai largă, dar poate avea deficiențe similare. *Modafinilum* pare să nu inducă toleranță, dependență sau psihoză, dar nu are efectele euforice marcate ale amfetaminelor. *Armodafinilum*, izomerul cu acțiune de mai lungă durată al *Modafinilum*, este disponibil în unele țări.

Psihostimulantele diferă în mod important de antidepresivele standard prin faptul că efectele lor de creștere a stării de spirit sunt observate de obicei în câteva ore, dar acțiunea lor antidepresivă poate fi de scurtă durată. *Amfetaminele* și *Methylfenidatum* pot fi astfel utile acolo unde este necesar un efect rapid și, unde dependența nu ar fi problematică (de ex., în depresia asociată cu o boală terminală), deși *Ketaminum* ar putea fi, de asemenea, luat în calcul (dacă este disponibil). Utilizarea lor ar putea fi, de asemenea, justificată în depresia severă, prelungită, care nu răspunde la tratamentele standard (de ex., în cazurile luate în considerare pentru psihochirurgie). *Modafinilum* ar putea fi utilizat în mod justificat ca adjuvant la antidepresive la o gamă mai largă de pacienți (de ex., ca tratament specific pentru hipersomnie și oboseală) [170].

În general, datele referitoare la administrarea psihostimulantelor în depresie sunt puține și neconcludente [197, 407]. Ar trebui să se acorde atenție deosebită în fiecare caz de utilizare a oricărui psihostimulant în depresie, deoarece siguranța lor pe termen scurt și lung nu a fost clar stabilită.

C.2.3.8.7. TRATAMENTUL TULBURĂRII DEPRESIVE RECURENTE

Caseta 55. Tratamentul tulburării depresive recurente

Dintre pacienții care au suportat un episod de depresie majoră, 50–85% vor avea un al doilea episod, iar 80–90% dintre cei, care au dezvoltat un al doilea episod, vor avea în continuare un al treilea [126]. Este cunoscut că, mulți factori pot crește riscul de recidivă, inclusiv – antecedentele familiale de depresie, distimia recurentă, tulburările psihiatrice non-afective concomitente, sexul feminin, durata lungă a episodului, gradul de rezistență la tratament, diversele maladii somatice cu evoluție cronică, dar și factorii psiho-sociali (de ex., singurătatea, stresul, lipsa relațiilor sociale) [456]. Unele medicamente (de ex., contraceptivele hormonale, glucocorticoizii) de asemenea pot precipita depresia [456, 501].

Mai multe studii au investigat riscul de recurență la pacienții cu episoade depresive multiple (în

studii au fost incluși pacienți, care au experimentat cel puțin trei episoade de depresie, perioadele de recuperare între episoade având o durată de 3 ani sau mai puțin [130, 327]. Episoadele de depresie prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare [644]. Mortalitatea prin sinucidere la pacienții cu depresie recurentă este semnificativ crescută în comparație cu populația generală.

O meta-analiză a studiilor care au investigat tratamentul de întreținere cu antidepresive [146] a concluzionat că, continuarea tratamentului cu antidepresive reduce șansele de recidivă a depresiei cu aproximativ 66%, ceea ce ar corespunde cu reducerea la jumătate (50%) a riscului absolut de depresie. O meta-analiză ulterioară a 54 de studii a evidențiat aproximativ aceleași rezultate: șansele de recidivă au fost reduse cu 65% [162]. Este de menționat că, riscul de recidivă este cel mai mare în primele câteva luni după întreruperea tratamentului; acest lucru este valabil, indiferent de durata tratamentului anterior [282]. Beneficiile tratamentului antidepresiv persistă 36 luni și mai mult și, par a fi similare între grupuri eterogene de pacienți (primul episod, episod multiplu și evoluție cronică), deși niciunul dintre studii nu a inclus doar pacienții aflați la primul episod. Sunt necesare studii specifice la pacienții cu prim episod de depresie pentru a confirma că tratamentul cu durata de peste 6-9 luni conferă beneficii suplimentare acestui grup de pacienți. Majoritatea datelor sunt pentru adulți. *Vortioxetinum* (un antidepresiv relativ nou) s-a dovedit a fi sigur și eficient pe parcursul a 52 săptămâni de tratament [693].

Un SRC, privind tratamentul de întreținere la pacienții vârstnici, dintre care mulți au fost la primul episod, a constatat că, continuarea tratamentului cu antidepresive este benefică pe o perioadă de 2 ani, cu o mărime a efectului similară cu cea observată la adulți [545]. Un alt SRC mic (n = 22) a demonstrat beneficii ale tratamentului antidepresiv administrat în scop profilactic la adolescenți.

Mai mulți pacienți care ar putea beneficia de un tratament de întreținere cu antidepresive nu le administrează în mod sistematic [224]. Asigurarea unui management optim al depresiei pe termen lung reduce considerabil mortalitatea asociată tulburării depresive [137].

Dezavantajele potențiale ale administrării antidepresivelor pe termen lung includ un risc crescut de hemoragie gastrointestinală și cerebrală și, un risc suplimentar de interacțiune cu medicamentele prescrise concomitent pentru comorbidități, care ar putea crește riscul de sângerare sau hiponatremie.

Ghidul NICE. Recomandări generale privind tulburarea depresivă recurentă [457]

■ Pacienții care au avut două sau mai multe episoade de depresie în trecutul recent și, care au avut o afectare funcțională semnificativă în timpul acestor episoade, trebuie încurajați să continue administrarea remediilor antidepresive timp de cel puțin 2 ani.

■ Pacienții care urmează tratament de întreținere trebuie reevaluați, luând în considerare vârsta, patologiiile comorbide și alți factori de risc în cazul necesității de a continua tratamentul de întreținere peste 2 ani.

Dozele remediilor antidepresive utile pentru tratamentul de profilaxie a recidivelor.

Adulții ar trebui să primească *aceeași doză* care a fost utilizată pentru tratamentul episodului acut. Există unele dovezi care susțin utilizarea de doze mai mici la pacienții vârstnici (de ex., *Dosulepinum* în doză de 75 mg/zi, care în prezent este rar utilizat, oferă o profilaxie eficientă a recurenței depresiei) [229]. Nu există dovezi, care să susțină utilizarea de doze mai mici decât dozele standard de ISRS [129].

Ratele de recădere după TEC sunt similare cu cele după întreruperea antidepresivelor [471]. Profilaxia recidivelor depresiei, în mod ideal, ar fi necesar să se realizeze cu un medicament diferit de cel care nu a reușit să facă bine pacientul în primă etapă a terapiei, deși lipsesc date concludente în acest sens.

Lithiumum are, de asemenea, o oarecare eficacitate în profilaxia recidivelor depresiei unipolare; eficacitatea relativă a diferitor antidepresive în sens profilactic este necunoscută. Cu toate acestea, s-a demonstrat că, administrarea *Lithiumum* ca tratament profilactic a fost asociată cu cele mai bune rezultate în depresia unipolară [743]. Ghidul NICE nu recomandă *Lithiumum* ca monoterapie pentru profilaxia depresiei unipolare [457]. Există și studii, care susțin utilizarea unei combinații de *Lithium* + *Nortriptylinum* [567].

Tratamentul de întreținere cu Lithium protejează de suicid.

C.2.3.8.8. TRATAMENTUL DEPRESIEI ÎN SARCINĂ, POST-PARTUM ȘI PERIOADA ALĂPTĂRII

Caseta 56. Alegerea medicamentelor psihotrope în sarcină

Un rezultat „normal” al sarcinii nu poate fi niciodată garantat. Rata avorturilor spontane în sarcina precoce confirmată este de 10–20%, iar riscul de malformație majoră spontană este de 2–3% (aproximativ 1 din 40 de sarcini) [404].

Factorii legați de stilul de viață au o influență importantă asupra rezultatului sarcinii. Este bine stabilit că fumatul, o dietă proastă și consumul de alcool în timpul sarcinii pot avea consecințe negative asupra fătului. Consumul moderat de cofeină a fost asociat cu greutatea scăzută la naștere, iar obezitatea înainte de sarcină crește riscul de defecte ale tubului neural (femeile obeze par să necesite doze mai mari de suplimente de acid folic decât femeile sănătoase și, care au un indice de masă corporală [IMC] în limitele normei) [541].

În plus, bolile psihiatrice în timpul sarcinii sunt un factor de risc independent pentru malformațiile congenitale, nașterea pruncilor morți și decesele neonatale [583]. Tulburările mintale perinatale sunt asociate cu riscuri pentru o gamă largă de rezultate negative asupra copilului, dintre care multe pot persista până la sfârșitul adolescenței [623]. Boala afectivă, tulburările de anxietate, tulburările de alimentație și alte tulburări mintale cresc riscul de naștere prematură.

Riscurile potențiale ale consumului de medicamente psihotrope în timpul sarcinii includ malformații majore (expunerea în primul trimestru al sarcinii), toxicitatea neonatală (expunerea în trimestrul al treilea), efectele neurocomportamentale pe termen lung și riscul crescut de probleme de sănătate fizică în viața adultă [648].

Siguranța medicamentelor psihotrope în timpul sarcinii nu poate fi stabilită în mod clar, deoarece studiile robuste, prospective, sunt în mod evident lipsite de etică. Deciziile individuale privind utilizarea psihotropelor în timpul sarcinii se bazează, prin urmare, pe studii care au multe limitări (de exemplu, eșecul de a controla efectele bolii, fumatul, obezitatea, alte medicamente și alți factori de confuzie, teste statistice multiple care cresc riscul de eroare; evaluările bazate pe datele farmaciilor, date prospective limitate de la centrele de informare privind efectele teratogene și rapoarte de caz publicate despre care se știe că sunt părtinitoare față de raportarea selectivă a reacțiilor adverse. În cel mai rău caz, este posibil să nu existe deloc date valide pe subiecți umani, ci doar date pe animale din studiile preclinice timpurii. În cazul medicamentelor noi, rapoartele timpurii ale reacțiilor adverse pot fi sau nu replicate și trebuie făcută o evaluare „de bună calitate” a riscurilor și beneficiilor asociate cu întreruperea sau continuarea tratamentului medicamentos. Chiar și cu medicamentele stabilite, datele referitoare la rezultatele pe termen lung sunt rare [648].

De asemenea, este important de reținut că sarcina nu protejează împotriva bolilor mintale și poate chiar crește riscul general dacă se oprește medicația. La sfârșitul sarcinii și la începutul perioadei post-partum există un risc crescut de recidivă, indiferent de utilizarea medicamentelor [648].

Viziunea pacientului asupra riscurilor și beneficiilor va avea o importanță crucială. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de importanța prescrierii medicamentelor femeilor cu o boală mintală severă. Sinuciderile perinatale se remarcă prin faptul că sunt asociate cu lipsa tratamentului activ, în special tratamentul cu medicamente psihotrope [298].

În continuare oferim un scurt rezumat privind principiile generale de prescriere a remediilor psihotrope în timpul sarcinii.

Caseta 57. Ce trebuie de discutat cu femeile însărcinate, care necesită tratament cu remedii psihotrope? [455]

Discuțiile ar trebui să includă:

- Capacitatea femeii de a fi tratată cu intervenții non-farmacologice. Necesită a fi luat în calcul răspunsul anterior la intervențiile non-farmacologice.
- Impactul potențial al unei tulburări mintale netratate asupra fătului sau a sugarului.
- Riscurile asociate cu întreruperea bruscă a medicamentului psihotrop.

- Severitatea episoadelor anterioare, răspunsul la tratament și preferința femeii.
- Riscul de fond al malformațiilor fetale pentru gravidele fără tulburare psihică.
- Riscul crescut de vătămare asociat cu tratamentele medicamentoase în timpul sarcinii și în perioada postnatală, inclusiv riscul de supradozaj.
- Posibilitatea ca oprirea unui medicament cu risc teratogen, după sarcină poate să nu elimine riscul de malformații.
- Alăptarea.
- Acolo unde este posibil, trebuie furnizat material scris pentru a explica riscurile (de preferință individualizat). Ar trebui discutate riscurile absolute și relative. Riscurile ar trebui descrise folosind frecvențe naturale mai degrabă decât procente (de exemplu, 1 din 10 în loc de 10%) și numitori comuni (de exemplu, 1 din 100 și 25 din 100, mai degrabă decât 1% și 25%).

Riscurile de a nu trata depresia includ:

- vătămarea mamei prin autoîngrijire deficitară, lipsa de îngrijire obstetricală sau autovătămare
- vătămarea fătului sau a nou-născutului (de la neglijență până la pruncucidere).

Caseta 58. Tratamentul depresiei în timpul sarcinii și post-partum cu antidepresive

Utilizarea antidepresivelor în timpul sarcinii este frecventă; în Țările de Jos, până la 2% (2 din 10) dintre femei le sunt prescrise antidepresive în timpul primului trimestru al sarcinii [692], iar în SUA la aproximativ 10% (10 din 100) dintre femei administrează antidepresive la un moment dat în timpul sarcinii [738] și această rată este în creștere. Majoritatea prescripțiilor sunt pentru ISRS. În Marea Britanie, marea majoritate a femeilor cărora li se prescriu antidepresive încetează să le ia încă de la începutul sarcinii (<6 săptămâni de gestație) [512], cel mai probabil din cauza preocupărilor legate de efectele teratogene. Un mare studiu danez a remarcat, de asemenea, că femeilor însărcinate este considerabil mai puțin probabil să li se prescrie antidepresive în comparație cu femeile care nu sunt însărcinate [446].

Ratele de recădere sunt mai mari la femeile cu antecedente de depresie care întrerup tratamentul, comparativ cu cele, care continuă medicația. Un studiu a constatat că 68% dintre femeile care au fost compliante la tratamentul cu antidepresive, iar ulterior au întrerupt terapia de sine-stătător, în timpul sarcinii au recidivat, comparativ cu 26% care au continuat tratamentul cu antidepresive.

Unele studii sugerează date că, antidepresivele pot crește riscul de avort spontan (dar în aceste studii nu au fost luați în calcul alți factori de confuzie cum ar fi: nașterea prematură, greutatea scăzută la naștere, detresa respiratorie la nou-născut, un scor APGAR scăzut la naștere și admiterea într-un spital specializat sau într-o unitate de îngrijire a bebelușilor [250, 472, 730, 738].

Majoritatea studiilor au fost observaționale și nu au evaluat depresia maternă. Într-un studiu de cohortă mare, prezența simptomelor depresive, dar nu și utilizarea antidepresivelor a fost asociată cu nașterea prematură și nașterea unor copii care aveau greutate mai mică decât cea caracteristică pentru vârsta gestațională [688]. Un studiu finlandez amplu a constatat că, utilizarea ISRS este asociată cu un risc mai scăzut de naștere prematură și de naștere prin cezariană în comparație cu femeile neexpuse tratamentului antidepresiv, diagnosticate cu o boală psihiatrică [386], iar depresia maternă netratată, în sine este asociată cu un risc crescut atât de greutate mică la naștere, cât și cu risc de naștere prematură [249]. Administrarea ISRS nu pare să crească riscul de naștere a copiilor morți sau rata de mortalitate neonatală [253, 626].

Deși este destul de sigur că antidepresivele utilizate în mod obișnuit nu au efecte teratogene majore, unele antidepresive au fost asociate cu malformații congenitale specifice, multe dintre ele fiind rare. Majoritatea acestor asocieri potențiale rămân nerePLICATE (neconfirmate în alte studii) [738]. Există date contradictorii cu privire la problema influenței duratei utilizării antidepresivelor [480, 535].

Efectele asupra creșterii timpurii și neurodezvoltării sunt puțin studiate; datele limitate disponibile sunt liniștitoare [477, 635, 730]. Un mic studiu a raportat mișcări generale anormale la nou-născuții expuși la ISRS “in utero”[52]. O mică creștere a riscului de autism infantil a fost

sugerată de unele studii [235, 532], dar nu a fost confirmată de mai multe studii ample, ulterioare [634] și o meta-analiză a constatat că, expunerea la antidepresive înainte de concepție a fost asociată mai constant cu tulburări din spectrul autist decât orice expunere trimestrială, sugerând confuzie în funcție de indicațiile terapeutice [416]. Utilizarea ISRS poate fi asociată cu un risc mai mare de sindrom deficitar neonatal de adaptare în comparație cu inhibitorii recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN) [301]. Au fost raportate niveluri crescute ale simptomelor de anxietate la copiii expuși “in utero” tratamentului cu antidepresive.

Femeile care au luat antidepresive în timpul sarcinii pot prezenta un risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială [51], pre-eclampsie [488] și hemoragie post-partum [177, 193]. S-a sugerat că, ISRS pot provoca reducerea contracției uterine mediate de serotonină, precum și interferând cu hemostaza [489]. Un studiu ulterior mai mic nu a confirmat această asocieră, posibil pentru că nu a fost posibil acest lucru [371]. Depresia în sine poate crește riscul de pre-eclampsie [676]. Există, de asemenea, unele dovezi că, utilizarea cu succes a antidepresivelor poate fi benefică pentru rezultatele comportamentale ale copiilor, de exemplu, un studiu danez privind expunerea la antidepresive a constatat că, efectele adverse au fost mai frecvente la femeile depresive care nu au administrat antidepresive [177].

Caseta 59. Antidepresivele triciclice în sarcină și post-partum

Expunerea fetală la antidepresive triciclice (ADT) prin cordonul ombilical și lichidul amniotic este mare [361, 362].

- ATC au fost utilizate pe scară largă pe tot parcursul sarcinii, fără a afecta fătul [48, 268].
- Nu poate fi exclusă o asocieră slabă între utilizarea *Clomipraminum** și defectele cardiovasculare [150], iar rezumatul european al caracteristicilor produsului (RECP) pentru *Clomipraminum** precizează: „Nou-născuții ale căror mame au luat antidepresive triciclice până la naștere au dezvoltat dispnee, letargie, colici, iritabilitate, hipotensiune arterială sau hipertensiune, tremor sau spasme, în primele ore sau zile după naștere. Studiile pe animale au evidențiat toxicitate asupra reproducerii. *Clomipraminum** nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contracepție.” Un caz de prelungire a intervalului QT neonatal și torsadă a vârfurilor a fost raportat în urma utilizării materne de *Clomipraminum** [132] și un caz de sindrom Timothy tip 1 (o tulburare caracterizată prin prelungirea severă a intervalului QT), la un nou-născut a cărui mamă a luat *Amitriptilinum* la începutul sarcinii.
- În unele țări este recomandată utilizarea *Nortriptylinum** și *Desipraminum* (în cazul necesității tratamentului cu ADT), deoarece aceste medicamente sunt mai puțin anticolinergice și hipotensive decât *Amitriptylinum* și *Imipraminum* [648].
- Utilizarea ADT în timpul sarcinii crește riscul de naștere prematură [48, 268, 398].
- Utilizarea ADT în al treilea trimestru al sarcinii poate produce efecte de sevraj neonatal: agitație, iritabilitate, convulsii, detresă respiratorie, dar și efecte endocrine. Acestea fiind de obicei ușoare [48].
- Cu toate acestea, sunt disponibile date limitate de literatură, privind efectele ADT asupra dezvoltării ulterioare a copilului în cazul expunerii prenatale la această clasă de medicamente. Un studiu mic nu a depistat efecte adverse în acest sens [475]. Date limitate sugerează că, expunerea “in utero” la ADT nu are efecte asupra dezvoltării ulterioare a copilului [475, 476].

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 60. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în sarcină și post-partum

Sertralinum pare să aibă cea mai mică expunere placentară [210].

- ISRS par să nu producă efecte teratogene majore, majoritatea datelor susținând siguranța acestei clase de antidepresive [48, 148, 535].
Fluoxetinum, există totuși studii [48, 89, 187, 269, 475] care au evidențiat o ușoară creștere generală a ratei malformațiilor induse de administrarea ISRS [261, 732]. Studiile bazelor de date și de caz-control au raportat o asocieră între administrarea ISRS și anencefalie, craniosinostoză,

omfalocele, hipertensiune pulmonară persistentă, lungime crescută a cordonului ombilical la nou-născut [308, 737].

Paroxetine a fost asociat în mod specific cu malformații cardiace [449, 661], în special după administrarea de doze mari (>25 mg/zi) în primul trimestru al sarcinii.

Cu toate acestea, unele studii nu au reușit să reconfirme aceste constatări pentru *Paroxetine* [48, 88] implicând și alți ISRS [62, 364]. Sa raportat că, un risc mai mare de apariție a unor malformații congenitale cardiace este asociat cu *Paroxetine* și *Fluoxetine* în comparație cu alți ISRS [543]. Alte studii nu au găsit nicio asociere între ISRS și un risc crescut de defecte ale septului cardiac [395, 551] sau alte defecte ale cordului [133, 513, 705]. Un studiu al datelor publicate a raportat că, tulburările din cadrul dependenței de alcool fetal, au fost de 10 ori mai frecvente la cei expuși la ISRS “in utero” decât la copiii din lotul martor [387] și că, consumul de alcool în timpul sarcinii (care poate fi utilizat ca automedicație pentru depresie) este asociat cu un risc crescut de defecte cardiace la făt [150].

- Administrarea ISRS a fost, asociată cu scăderea vârstei gestaționale [556] (de obicei, câteva zile, ceea ce are o semnificație clinică îndoielnică), avort spontan [208] și scăderea greutății la naștere (în medie cu 175 g) [149, 187, 481]. Este posibil ca aceste efecte să fie asociate în primul rând cu depresia maternă, mai degrabă decât cu tratamentul antidepressiv. Un studiu a concluzionat: “Cu cât durata expunerii “in utero” este mai lungă, cu atât este mai mare șansa de greutate mică la naștere și de deficiență respiratorie” [480]. Trei grupuri de simptome sunt observate la nou-născuții expuși la antidepressive la sfârșitul sarcinii: cele asociate cu serotonina – toxicitate alergică, cele asociate cu simptomele de întrerupere a antidepressivelor și cele legate de nașterea timpurie. Sindromul de întrerupere (rebound) neonatal poate fi asociat cu prematuritatea [736]. Expunerea la *Sertraline* în trimestrul trei a fost asociată cu scoruri APGAR precoce reduse [187]. Utilizarea *Paroxetine* în trimestrul trei poate produce complicații neonatale, probabil legate de retragerea bruscă a medicației [183, 575]. Alți ISRS au efecte similare, posibil mai puțin severe [315, 575]. Au mai fost raportate și, instabilitatea temperaturii corpului, alimentația deficitară, detresa respiratorie, tulburări de ritm cardiac, letargie, anomalii ale tonusului muscular, nervozitate, mișcări sacadate și convulsii [150].
- Datele referitoare la rezultatul neurodezvoltării după expunerea fetală la ISRS sunt mai puțin concludente [212, 272, 475]. Depresia în sine poate avea efecte adverse mai evidente asupra neurodezvoltării [475]. Utilizarea ISRS la mamă a fost asociată cu tulburări din spectrul autismului [204]. Cu toate acestea, studii mari, fie nu au reușit să confirme această asociere după ce au luat în considerare boala maternă [634], fie au descoperit că asocierea menționată nu mai este semnificativă.
- Au fost raportate probleme cu vorbirea și limbajul [192], comportamentul [194, 258] și controlul mișcărilor fine [498], dar nu este clar dacă acest lucru se datorează sau nu confuziei datorate design-ului studiilor.
- Atunci când sunt administrați la sfârșitul sarcinii, ISRS pot crește riscul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă a nou-născutului. Riscul absolut pare a fi mai modest decât se considera anterior [234] și, se poate dezvolta doar în cazul expunerii la ISRS în ultimul trimestru al sarcinii. Acest risc crescut este comparat cu normele populației generale, nu cu femeile depresive la care riscul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă a nou-născutului încă nu a fost evaluat și cuantificat [173].
- Un studiu a raportat asocierea administrării ISRS cu riscul crescut de hemoragie post-partum [193]. Cu toate acestea, s-a demonstrat că ISRS nu cresc semnificativ riscul de sângerare la naștere [302].

Caseta 61. Alte antidepressive în sarcină și perioada post-partum

Nu au fost identificate riscuri specifice sub tratamentul cu *Duloxetine* într-un studiu care a monitorizat prospectiv 233 de femei până la sarcină și la naștere [228]. Cu toate acestea, a fost raportat un caz de suspectare a sindromului de sevraj care a necesitat spitalizare.

- Puține studii sugerează date privind absența potențialului teratogen al *Moclobemidum* [565] și *Reboxetinum** [515]. Administrarea *Venlafaxinum* a fost asociată cu defecte cardiace, anencefalie și palatum despicat [521], sindromul de sevraj neonatal și sindromul de adaptare neonatală deficitară [149]. Cu toate acestea, studii mai noi sugerează că utilizarea *Venlafaxinum* **în primul trimestru al sarcinii** pare să nu fie asociată cu un risc crescut de malformații congenitale majore [338]. Expunerea la *Venlafaxinum* **în trimestrul al doilea** a fost asociată cu nașterea unor copii mai mici pentru vârsta gestațională [534]. În mod similar, există puține date care să susțină siguranța *Trazodonm*, *Bupropionum* (Amfebutamon) și *Mirtazapinum* [87, 149, 553]. Datele sugerează că atât *Bupropionum*, cât și *Mirtazapinum* nu sunt asociate cu malformații, dar, ca și ISRS, pot crește rata de avort spontan [608]. Expunerea la *Bupropionum* **în primul trimestru al sarcinii** poate fi asociată cu un risc ușor crescut de defecte ale septului ventricular [363]. Expunerea la *Bupropionum* “in utero” a fost asociată cu un risc crescut de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD) [117, 125].
- Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) trebuie evitați în timpul sarcinii din cauza riscului crescut de malformații congenitale și din cauza riscului de criză hipertensivă [209].
- Nu există dovezi care să sugereze că terapia electroconvulsivă (TEC) provoacă prejudicii fetei, fie mamei, fie fătului în timpul sarcinii [419], deși anestezia generală nu este, desigur, lipsită de riscuri. În depresia rezistentă, Ghidul NICE recomandă ca TEC să fie utilizată înainte sau în loc de administrarea unor combinații de medicamente [455].

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 62. Rezumatul recomandărilor pentru tratamentul depresiei în timpul sarcinii [648]

Pacientele care primesc deja antidepresive și care prezintă un risc crescut de recidivă sunt cel mai bine menținute cu același antidepresiv în timpul și după sarcină.

- Femeile care dezvoltă depresie moderată-severă sau severă în timpul sarcinii trebuie tratate cu medicamente antidepresive.
- În cazul în care este necesară inițierea tratamentului cu un antidepresiv în timpul sarcinii sau în cazul în care o femeie planifică să rămână însărcinată, trebuie luat în considerare răspunsul anterior la tratament. Tratamentul ar trebui să fie inițiat cu antidepresivul care anterior a fost eficient. Pentru pacientele netratate anterior, se poate lua în considerare inițierea terapiei cu *Sertralinum*.
- Investigați și depistați/excludeți consumul de alcool și fiți vigilenți la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și a pre-eclampsiei. Femeile care iau ISRS pot prezenta un risc crescut de hemoragie post-partum.
- Atunci când sunt administrați la sfârșitul sarcinii, ISRS pot crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului. Riscul absolut este foarte mic.
- Nou-născutul poate prezenta simptome de întrerupere (rebound), care sunt de obicei ușoare, cum ar fi agitație și iritabilitate, sau rareori detresă respiratorie și convulsii (fenomen, mai frecvent asociat cu administrarea ISRS). Se presupune că riscul este deosebit de mare în cazul medicamentelor cu perioadă de semiviață scurtă, cum ar fi *Paroxetinum* și *Venlafaxinum*. Continuarea alăptării și apoi „înțărirea” prin trecerea la alăptarea mixtă (sân/biberon) poate ajuta la reducerea severității reacțiilor adverse.

Caseta 63. Alăptarea și medicația psihotropă [648]

Beneficiile pe termen lung ale alăptării asupra sănătății fizice și dezvoltării cognitive ale copilului sunt bine cunoscute. Femeile **sunt în general încurajate să alăpteze cel puțin 6 luni**. Un factor care poate influența decizia mamei de a alăpta este siguranța unui medicament luat în timpul alăptării. Cu unele excepții notabile, femeile care alăptează, ar trebui să continue administrarea majorității medicamentelor psihotrope ținând cont de beneficiile alăptării, dar și de lipsa dovezilor, privind impactul negativ asupra copilului pentru majoritatea medicamentelor. Cu toate acestea, dovezile actuale sugerează că, pentru câteva medicamente, descrise în continuare, femeia trebuie

sfătuită să nu alăpteze dacă astfel de medicamente sunt cea mai bună opțiune pentru tratamentul tulburărilor de sănătate mintală prezente. Datele privind siguranța medicamentelor psihotrope în timpul alăptării sunt în mare măsură derivate din studii mici sau rapoarte de caz și serii de cazuri. Rezultatele raportate la sugari, în cele mai multe cazuri sunt limitate la reacții adverse acute pe termen scurt. Prin urmare, siguranța pe termen lung nu poate fi garantată pentru medicamentele psihotrope menționate în continuare. Informațiile prezentate trebuie interpretate cu prudență în ceea ce privește datele limitate disponibile și necesitatea actualizării în mod regulat a acestor informații.

Expunerea sugarului la medicația psihotropă [648]

Toate medicamentele psihotrope sunt excretate în laptele matern în grade diferite. Cel mai sigur indiciu, care ar confirma expunerea sugarilor la medicația psihotropă este, desigur, măsurarea nivelului plasmatic al medicamentului la sugar, dar aceste date sunt foarte limitate și rareori disponibile. În schimb, multe publicații raportează doar concentrația medicamentului în laptele matern și în plasma maternă. Concentrațiile medicamentului din laptele matern pot fi utilizate pentru a estima doza zilnică la sugar (prin presupunerea unui aport de lapte de 150 ml/kg/zi). Doza ajustată la greutatea copilului atunci când este exprimată ca proporție din doza ajustată la greutatea maternă este cunoscută sub denumirea de *doză relativă a sugarului* (DRS). Doza relativă a sugarului ar trebui folosită doar ca ghid, deoarece valorile sunt estimări și aceste estimări variază foarte mult în literatura de specialitate fiind individuale pentru diferite medicamente.

Medicamentele cu o DRS sub 10% sunt de obicei considerate sigure în timpul alăptării. Acolo unde au fost depistate, niveluri plasmatică ale sugarilor în timpul alăptării sub 10% din nivelurile plasmatică medii materne se consideră că medicamentul ar fi unul sigur [712].

Caseta 64. Principii generale de prescriere a medicamentelor psihotrope în perioada alăptării [648]

Siguranța individuală a diferitor medicamente în timpul alăptării trebuie luată în considerare atunci, când sunt prescrise medicamente psihotrope pentru femeile care se gândesc să rămână însărcinate.

- Discuțiile despre siguranța medicamentelor în timpul alăptării ar trebui să aibă loc cât mai devreme posibil, ideal înainte de concepție sau la începutul sarcinii. Deciziile privind utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii ar trebui să includă și discuția despre alăptare. Schimbarea medicamentelor la sfârșitul sarcinii sau în primele zile de după naștere nu este recomandabilă din cauza riscului ridicat de recidivă a tulburărilor de sănătate mintală la mamă.
- În cazul în care o mamă a luat un anumit remediu psihotrop în timpul sarcinii și până la naștere, continuarea medicamentului în timpul alăptării va fi de obicei o decizie adecvată, deoarece acest lucru poate minimiza simptomele de sevraj la sugar.
- În fiecare caz, beneficiile alăptării pentru mamă și copil trebuie cântărite în raport cu riscul expunerii la medicația psihotropă a sugarului (ținând cont de posibilitatea psihotropelor de a se elimina prin laptele matern, nimerind în serul sugarului).
- Nou-născuții și sugarii nu au aceeași capacitate de eliminare a medicamentelor ca și adulții. Sugarii prematuri și sugarii cu insuficiență renală, hepatică, cardiacă sau neurologică prezintă un risc mai mare de expunere la medicamente.
- Sugarii trebuie monitorizați pentru orice efecte adverse specifice ale medicamentelor, precum și pentru anomalii în modelele de hrănire, creștere și dezvoltare.
- Nivelurile plasmatică la sugari trebuie monitorizate dacă se suspectează toxicitate.
- Femeile care primesc medicamente sedative trebuie sfătuite ferm să nu alăpteze în pat deoarece pot adormi și se pot rostogoli peste copil, cu un risc potențial de hipoxie pentru copil.
- Sedarea poate afecta capacitatea unei femei de a interacționa cu copiii ei. Femeile care primesc medicamente sedative trebuie monitorizate în acest sens.

Ori de câte ori este posibil:

- Utilizați cea mai mică doză eficientă.
- Evitați polifarmacia.

• Continuați administrarea medicamentului respectând regimul prescris în timpul sarcinii.

Caseta 65. Antidepresive în timpul alăptării

Tabelul 12 oferă informații despre medicamentele individuale în alăptare pe baza datelor disponibile publicate la sfârșitul anului 2017. Sfaturile oficiale ale producătorilor vizând administrarea medicamentelor în timpul alăptării sunt disponibile în rezumatul caracteristicilor produsului sau în Raportul public european de evaluare pentru medicamentele individuale. **Tabelul 12** nu include acest sfat (care este adesea neinformativ), ci utilizează în schimb surse de referință primare.

De obicei, este indicat să continuați antidepresivul prescris în timpul sarcinii. Schimbarea medicamentelor după naștere, în scopul alăptării nu este de obicei rațională. **Tabelul 12** trebuie utilizat ca ghid la inițierea tratamentului post-partum. În fiecare caz, trebuie luat în considerare răspunsul anterior la tratament.

Tabelul 12. Rezumatul recomandărilor privind utilizarea remediilor antidepresive în timpul alăptării [648]

Antidepresivul	Concentrațiile plasmatice la sugari	Doza relativă pentru sugari (DRS)	Reacții adverse acute raportate la sugari	Efecte raportate asupra dezvoltării la sugar
<i>Agomelatinum</i> * [186, 581]	Neevaluat	Nu sunt date disponibile	Niciuna raportată, dar nu a fost studiat	Niciunul raportat, dar nu a fost studiat
<i>Bupropionum</i> [47, 186, 462]	Nedetectabil sau nivel scăzut	0,2–2%	Două rapoarte privind reacții asemănătoare convulsiilor la copiii de 6 luni Într-unul dintre cazuri, copilul a prezentat tulburări de somn, vărsături severe și somnolență. Nivelurile plasmatice ale sugarilor au fost sub nivelul necesar pentru cuantificare. Mama lua și <i>Escitalopramum</i>	Niciunul raportat, dar nu a fost studiat
<i>Citalopramum</i> * [186, 343, 712, 713]	Nedetectabil până la 10% din nivelurile plasmatice maternelor Mai mare decât pentru <i>Fluvoxaminum</i> , <i>Sertralinum</i> , <i>Paroxetinum</i> și <i>Escitalopramum</i> , dar mai mică decât pentru <i>Fluoxetinum</i>	3-10%	Tulburări de somn (care s-au rezolvat la înjumătățirea dozei materne), colici, scăderea aportului oral, iritabilitate și neliniște Un caz de respirație neregulată, tulburări de somn, hipo- și hiper-tonie la un copil expus la <i>Citalopramum</i> * in utero. Simptome atribuite sindromului de sevraj, în ciuda faptului că mama a continuat administrarea de <i>Citalopramum</i> * postpartum	Niciunul raportat Într-un studiu pe 78 de copii ai mamelor care au luat un ISRS sau <i>Venlafaxinum</i> , nu s-a observat nicio diferență în greutate la 6 luni în comparație cu greutatea „normativă”. Într-un studiu pe 11 sugari s-a observat o neurodezvoltare normală până la 1 an. Unul dintre copii nu a putut să meargă la 1 an, totuși starea neurologică a copilului a fost considerată normală 6 luni mai târziu.
<i>Duloxetinum</i> [186]	<1% din nivelurile plasmatice maternelor	<1%	Amețeli, greață, oboseală	Niciunul raportat, dar nu a fost studiat
<i>Escitalopramum</i>	Nedetectabil sau	3-8,3%	Enterocolită necrozantă la	Niciunul raportat, dar nu

Antidepresivul	Concentrațiile plasmatice la sugari	Doza relativă pentru sugari (DRS)	Reacții adverse acute raportate la sugari	Efecte raportate asupra dezvoltării la sugar
[186, 462]	scăzut		sugarul de 5 zile (necesită internare la terapie intensivă și tratament antibiotic intravenos). Sugarul a fost expus la <i>Escitalopramum</i> in utero. Simptomele au fost letargie, scăderea aportului oral și sânge în scaune. Activitate asemănătoare convulsiilor, tulburări de somn, vărsături severe și somnolență la copilul de 6 luni. Mama lua și <i>Bupropionum</i>	a fost studiat
Fluoxetinum [186, 434, 712]	Variabil: poate fi >10% din nivelurile plasmatice materne. Cele mai ridicate niveluri raportate au fost pentru ISRS	1,6-14,6%	Colici, plâns excesiv, reducerea duratei somnului, diaree, vărsături, somnolență, scăderea aportului oral, hipotonie, gemete, mormăituri și hiperactivitate. Un caz de activitate convulsivă la 3 săptămâni, 4 luni și apoi 5 luni. Mama lua și <i>Carbamazepinum</i> Un caz de tahipnee, nervozitate, iritabilitate, febră și acidoză metabolică compensată. Nivelurile plasmatice la sugari au fost în intervalul terapeutic pentru adulți. Autorii au diagnosticat sindromul serotoninergic. Mama lua <i>Fluoxetinum</i> 60 mg	Creșterea normală în greutate și dezvoltarea neurologică conform vârstei a fost raportată pentru mulți sugari. Un studiu retrospectiv a găsit curbe de creștere mai scăzute în comparație cu sugarii neexpuși. Un caz de reducere a serotoninei trombocitelor.
Fluvoxaminum [186, 675]	Nedetectabil până la jumătate din nivelul plasmatic matern	1-2%	Icter neonatal, diaree severă, vărsături ușoare, reducerea duratei somnului și agitație.	Niciunul raportat Într-un studiu pe 78 de copii ai mamelor care au luat un ISRS sau <i>Venlafaxinum</i> , nu s-a observat nicio diferență în greutate la 6 luni în comparație cu greutatea „normativă”.
Mianserinum* [186]	Neevaluat	Neevaluat	Niciunul raportat	Niciunul raportat, dar nu a fost studiat
Mirtazapinum [186, 608, 665]	Nedetectabil sau scăzut. A fost raportat un caz de niveluri plasmatice mai mari de <i>Mirtazapinum</i> . Autorii sugerează că poate exista o diferență mare în ratele de	0,5-4,4%	Într-un studiu pe 54 de sugari expuși la <i>Mirtazapinum</i> in utero, incidența sindromului de adaptare neonatală slabă a fost semnificativ redusă la cei care au fost alăptați.	Nu au raportat anomalii. Într-un studiu pe 8 sugari, la 3 dintre ei s-a observat că greutatea a fost între 10 și 25%. S-a observat că toți cei trei au avut și o greutate mică la naștere.

Antidepresivul	Concentrațiile plasmatice la sugari	Doza relativă pentru sugari (DRS)	Reacții adverse acute raportate la sugari	Efecte raportate asupra dezvoltării la sugar
	eliminare individuale a <i>Mirtazapinum</i> între sugari.			
Moclobemidum [186, 523]	Redus	3,4%	Niciunul raportat	Niciunul raportat, dar nu a fost studiat
Paroxetinum [186, 674, 712]	Nedetectabil sau scăzut	0,5-2,8%	Vărsături și iritabilitate, care au fost atribuite hiponatremiei severe. Într-un studiu pe 72 de sugari au fost observate efecte adverse la 9 sugari. Insomnia, neliniștea și plânsul constant au fost raportate cel mai frecvent.	Niciunul raportat. Într-un studiu pe 78 copii ai mamelor care au luat un <i>ISRS</i> sau <i>Venlafaxinum</i> , nu s-a observat nicio diferență în greutate la 6 luni în comparație cu greutatea „normativă”. Sugarii alăptați de 27 de femei care administrau <i>Paroxetinum</i> au atins etapele de dezvoltare obișnuite la 3, 6 și 12 luni, similar copiilor din grupul de control.
Reboxetinum* [181, 186]	Nedetectabil sau scăzut	1-3%	Niciunul raportat	Într-un studiu pe 4 sugari, 3 au atins etapele normale. Al patrulea a avut probleme de dezvoltare care se credea că nu ar fi legate de <i>Reboxetinum</i> .
Sertralinum [186, 388, 440]	Nedetectabil sau scăzut Nedetectabil sau scăzut. Există un raport referitor la un nivel seric neobișnuit de ridicat pentru sugari (jumătate din nivelul seric matern). Copilul a fost raportat a fi „în prosperitate clinică”	0,5-3%	Suprastimularea serotonergică raportată la sugarii prematuri expuși și la <i>Sertralinum</i> in utero. Simptomele au inclus hipertermie, frisoane, mioclonie, tremor și iritabilitate, plâns, scăderea reflexului de alăptare și reactivitate. Simptomele de sevraj (agitație, neliniște, insomnie și o reacție de tresărire intensificată) s-au dezvoltat la un nou-născut alăptat după întreruperea bruscă a <i>Sertralinum</i> de către mamă. Nou-născutul a fost expus la <i>Sertralinum</i> in utero	Niciunul raportat. Într-un studiu pe 78 copii ai mamelor care au luat un <i>ISRS</i> sau <i>Venlafaxinum</i> , nu s-a observat nicio diferență în greutate la 6 luni în comparație cu greutatea „normativă”.
Trazodonum [186, 689]	Neevaluat	2,8%	Niciuna raportată, dar nu a fost evaluată.	Niciuna raportată, dar nu a fost evaluată.
Antidepresie Triciclice [186, 296, 677]	Nedetectabil sau scăzut	<i>Nortriptylinum*</i> <i>Amitriptylinum</i> , <i>Clomipraminum*</i> 1-3%	Reacții adverse nu au fost raportate la sugarii expuși la <i>Nortriptylinum</i> , <i>Clomipraminum</i> , <i>Imipraminum</i> .	Niciunul raportat. Un studiu pe 15 copii nu a arătat un rezultat negativ în ceea ce privește dezvoltarea

Antidepresivul	Concentrațiile plasmatice la sugari	Doza relativă pentru sugari (DRS)	Reacții adverse acute raportate la sugari	Efecte raportate asupra dezvoltării la sugar
			<i>Dosulepinum</i> și <i>Desipraminum</i> prin laptele matern au avut sedare severă și alimentație deficitară raportate și în cazul <i>Amitriptylinum</i> Alăptare slabă, hipotonie musculară, somnolență și depresie respiratorie raportate în cazul tratamentului cu <i>Doxepinum</i>	cognitivă la copiii alăptați la 3-5 ani după naștere.
Venlafaxinum [186, 239, 388, 463, 536]	Nedetectabil până la 37% din nivelurile plasmatice materne.	6-9%	De asemenea, letargie, nervozitate, respirație rapidă, alăptare slabă și deshidratare la un copil expus in utero. Simptomele s-au diminuat în decurs de o săptămână la alăptare. Autorii au sugerat că alăptarea ar fi putut ajuta la gestionarea simptomelor de sevraj postpartum.	Niciunul raportat. Într-un studiu pe 78 copii ai mamelor care au luat un <i>ISRS</i> sau <i>Venlafaxinum</i> , nu s-a observat nicio diferență în greutate la 6 luni în comparație cu greutatea „normativă”.
IMAO	Nu s-au găsit date publicate			
Vortioxetinum				

Notă – De obicei, este recomandabil să continuați medicamentul care a fost utilizat în timpul sarcinii. La inițierea unui antidepresiv post-partum se poate lua în considerare *Sertralinum* sau *Mirtazapinum*. Pot fi utilizate și alte medicamente.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

C.2.3.8.9. TRATAMENTUL DEPRESIEI LA VÂRSTNICI

Caseta 66. Tratamentul depresiei la vârstnici

Prevalența majorității bolilor fizice crește odată cu vârsta. Multe probleme fizice, cum ar fi bolile cardiovasculare, durerea cronică, diabetul și boala Parkinson sunt asociate cu un risc ridicat de depresie [279, 375]. Morbiditatea și mortalitatea asociate cu depresia sunt crescute la vârstnici [137], deoarece au mai multe șanse de a fi fizic slăbiți și, prin urmare, mai vulnerabili la consecințe grave ale neglijării de sine (de ex., deshidratare sau hipotermie, care pot pune viața în pericol) și imobilitate (de ex., staza venoasă). Aproximativ 20% dintre suicidele consumate au fost înregistrate la vârstnici. Mortalitatea acestei categorii de pacienți poate fi redusă prin tratamentul eficient al depresiei.

În studiile controlate cu placebo realizate pe adulți tineri, dar și în unele studii valide, care au inclus pacienți vârstnici nu au fost obținute rezultate, care să demonstreze că, tratamentul antidepresiv „activ” ar fi mai eficient decât placebo [478, 579, 589, 727], deși este perceput în mod obișnuit că vârstnicii pot avea un răspuns întârziat la tratamentul antidepresiv în comparație cu adulții tineri [503]. Cu toate acestea, și în rândul adulților tineri, pot fi totuși identificate persoane care nu răspund în 4 săptămâni la tratamentul antidepresiv [442].

Două studii realizate pe persoane în vârstă care s-au recuperat după un prim episod de depresie administrând antidepresive timp de 2 ani, au demonstrat că, 60% dintre ei au recidivat în următorii 2 ani după întreruperea tratamentului antidepresiv [122]. Această constatare a fost valabilă pentru pacienții aflați la primul episod. La persoanele în vârstă pot fi eficiente doze mai mici de antidepresive pentru profilaxia recidivelor (de ex., *Dothiepinum* 75 mg/zi s-a dovedit a fi eficient în acest sens) [229]. Ghidul NICE recomandă ca *Dosulepinum* să nu fie utilizat la vârstnici, deoarece este deosebit de cardiotoxic în cazul supradozării [457]. Nu există dovezi care să sugereze că răspunsul la

antidepresive ar fi redus la bolnavii cu patologii somatice [100], deși rezultatul terapiei la vârstnici, în general, este uneori sub-optimal [68, 653] (fenomenul poate să nu fie prezent la toți pacienții cu depresie) [624].

Nu există un antidepresiv ideal la vârstnici. Toate sunt asociate cu probleme. ISRS sunt, în general, mai bine tolerați decât ADT [436], totuși, ele pot crește riscul de sângerare gastrointestinală, în special la pacienții foarte în vârstă și la cei, cu factori de risc hemoragic, cum ar fi antecedentele de sângerare sau administrarea de *antiinflamatoare nesteroidiene* (AINS), *steroizi* sau *Warfarinum*. Riscul altor tipuri de sângerare (de ex., accidentul vascular cerebral hemoragic), poate fi, de asemenea, crescut [336, 612]. Vârstnicii care administrează ISRS, sunt, de asemenea, în mod deosebit predispuși să dezvolte hiponatremie, hipotensiune arterială și căderi (ale căror consecințe clinice pot fi crescute de osteopenia indusă de ISRS [724]).

Pentru a crește eficiența antidepresivelor, la pacienții vârstnici se recomandă augmentarea acestora cu Fosfolipide hipotalamice lipozomale. În cazuri particulare fosfolipidele hipotalamice lipozomale pot fi utilizate și ca monoterapie la categoria de pacienți menționată.

*Agomelatinum** este eficient, bine tolerat de pacienții în vârstă și nu a fost asociat cu hiponatremie [216, 339]. Utilizarea *Agomelatinum* la vârstnici este totuși limitată de necesitatea testării frecvente a funcției hepatice (TFH). *Vortioxetinum* și *Duloxetinum* s-au dovedit, de asemenea, eficiente și rezonabil de bine tolerate la vârstnici [278], dar pot provoca hiponatremie la fel ca și ISRS. Un studiu observațional din practica medicală generală a constatat că, în comparație cu ISRS, „alte antidepresive” (*Venlafaxinum*, *Mirtazapinum* etc.) au fost asociate cu risc mai mare de apariție a unui număr de reacții adverse potențial grave la vârstnici (accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu, fractură de col femural, convulsii, tentativă de suicid/autovătămare), precum cu și creșterea mortalității de toate cauzele); studiul a fost observațional și, prin urmare, nu a putut separa efectul antidepresivelor de orice risc crescut asociat cu administrarea acestora. Probabil că, acizii grași polinesaturați (uleiul de pește) nu sunt eficienți la pacienții cu depresie [605].

Efectul îndepărtat (în timp) al antidepresivelor asupra cogniției este încă în proces de deliberare – unele studii constată că antidepresivele agravează tulburările cognitive [349], altele nu găsesc niciun efect negativ asupra cogniției. Alegerea antidepresivului poate asocia riscul diminuării cogniției (de ex., este cunoscut că, antidepresivele cu efect anticolinergic cresc probabilitatea dezvoltării demenței) [213].

În cele din urmă, alegerea antidepresivului este determinată de circumstanțele clinice individuale ale fiecărui pacient, în special de comorbiditatea somatică și de medicația concomitentă (atât prescrisă, cât și „fără prescripție medicală”). Selecția antidepresivelor pentru pacienții vârstnici este rezumată în Tabelul 13.

Tabelul 13. Antidepresivele la vârstnici

Medicament	ADT mai vechi [73]	Lofepraminum	ISRS [73]	Alte antidepresive [257, 540]
Efecte				
Efect advers anticolinergic (retenție urinară, gură uscată, vedere încețoșată, constipație)	Variabil: Moderat – la <i>Nortriptilinum</i> , <i>Imipraminum</i> și <i>Dosulepinum</i> (dotiepină). Pronunțat – la alte ADT.	Moderat, deși constipația / transpirația pot fi severe.	Gura uscată poate fi o problemă în cazul administrării <i>Paroxetinum</i> .	Minim cu <i>Mirtazapinum</i> și <i>Venlafaxinum</i> * Rareori poate fi o problemă în cazul utilizării <i>Reboxetinum</i> *. <i>Duloxetinum</i> * – efecte reduse. Incidență foarte scăzută cu <i>Agomelatinum</i> .
Hipotensiune arterială posturală	Toate pot provoca hipotensiune posturală.	Poate fi o problemă, dar în general este mai bine tolerat decât	Mult mai puțină sedare, dar un risc crescut de cădere a	<i>Venlafaxinum</i> poate provoca hipotensiune

Efecte	Medicament	ADT mai vechi [73]	Lofepraminum	ISRS [73]	Alte antidepresive [257, 540]
		Este necesară titrarea dozei.	<i>ADT mai vechi.</i>	fost documentat în cazul utilizării ISRS.	arterială la doze mici, dar poate crește TA la doze mai mari, la fel ca și <i>Duloxetine</i> . Amețeli frecvente cu <i>Agomelatinum</i> .
Sedare		Variabilă: de la minimă cu <i>Imipraminum</i> , la pronunțată cu <i>Trimipraminum</i> .	Minimă	Poate fi o problemă în cazul administrării <i>Paroxetinum</i> și <i>Fluvoxaminum</i> . Puțin probabilă în cazul celorlalți ISRS.	<i>Mirtazapinum</i> , <i>Mianserinum</i> și <i>Trazodonum</i> sunt sedative. <i>Venlafaxinum</i> , <i>Duloxetine</i> au efecte neutre. <i>Agomelatinum</i> eficient în cazul tulburărilor de somn.
Creștere în greutate		Toate ADT pot provoca creștere în greutate.	Puține date, dar lipsa rapoartelor spontane poate indica un potențial mai mic decât cel al <i>ADT mai vechi</i> .	<i>Paroxetinum</i> și <i>Citalopramum</i> pot determina creșterea în greutate. Altele sunt neutre în sensul adaosului ponderal.	Cea mai mare problemă este în cazul administrării <i>Mirtazapinum</i> , deși vârstnicii nu sunt deosebit de predispuși la creșterea în greutate. Incidență scăzută cu <i>Agomelatinum</i> .
Siguranța în supradozaj		<i>Dothiepinum</i> și <i>Amitriptylinum</i> sunt cele mai toxice (crize convulsive și aritmie cardiacă)	Relativ sigur	ISRS sunt siguri, cu excepția <i>Citalopramum</i> ; un metabolit activ al căruia poate determina prelungirea intervalului QTc.	<i>Venlafaxinum</i> este mai toxic în caz de supradozaj decât ISRS, dar mai sigur decât ADT. Alte antidepresive sunt relativ sigure.
Alte efecte adverse		Convulsii, tulburări cognitive induse de efectul anticolinergic. Risc crescut de sângerare la asocierea ADT cu medicamente serotonergice (ISRS/IRSN).	Necesitatea testării frecvente a funcției hepatice (TFH).	Efecte gastro-intestinale și cefalee, hiponatremie, risc crescut de sângerare la vârstnici (adăugați gastroprotectoare dacă se administrează și AINS sau Aspirinum); diskinezie orofacială în cazul utilizării <i>Paroxetinum</i> ; tulburări cognitive [349]; boală pulmonară interstițială [555].	Insomnie și hipokaliemie în cazul utilizării <i>Reboxetinum</i> . Greață cu <i>Venlafaxinum</i> , <i>Duloxetine</i> . Scădere în greutate și greață cu <i>Duloxetine</i> . Posibil hepatotoxicitate cu <i>Agomelatinum</i> (monitorizați TFH). Tulburări cognitive cu <i>Trazodonum</i> . [349] Boală pulmonară interstițială cu <i>IRSN</i> [555].
Interacțiuni		În principal	În principal	<i>Fluvoxaminum</i> ,	<i>Duloxetine</i> inhibă

Efecte / Medicament	ADT mai vechi [73]	Lofepraminum	ISRS [73]	Alte antidepresive [257, 540]
medicamentoase	<i>farmacodinamice:</i> sedare crescută la asocierea cu <i>Benzodiazepinele</i> , hipotensiune arterială cu <i>Diureticele</i> , constipație cu alte medicamente anticolinergice, etc.	farmacodinamice: sedare crescută în asociere cu benzodiazepinele, risc de hipotensiune arterială în asociere cu diuretice, constipație în asociere cu alte medicamente anticolinergice etc.	<i>Fluoxetinum</i> și <i>Paroxetinum</i> sunt inhibitori puternici ai mai multor enzime ale citocromului hepatic. <i>Sertralinum</i> este mai sigur, iar <i>Citalopramum</i> , <i>Escitalopramum</i> și <i>Vortioxetinum</i> sunt cele mai sigure.	CYP2D6 <i>Moclobemidum</i> și <i>Venlafaxinum</i> inhibă enzimele CYP450. Verificați posibilele interacțiuni. <i>Reboxetinum</i> este sigur. <i>Agomelatinum</i> trebuie evitat la pacienții, care iau inhibitori puternici ai CYP1A2.

Notă: * Medicamentele noradrenergice pot produce efecte „anticolinergice” prin inhibarea recaptării norepinefrinei.

TA – tensiunea arterială; GI – gastrointestinal; TFH – teste ale funcției hepatice; AINS – antiinflamator nesteroidian; ADT – antidepresive triciclice; IRSN – inhibitor al recaptării serotoninei-noradrenalinei; ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei.

C.2.3.8.10. TRATAMENTUL DEPRESIEI LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Caseta 67. Tratamentul depresiei la copii și adolescenți

Farmacoterapia depresiei la copii și adolescenți

În cazul copiilor și adolescenților, farmacoterapia este indicată în Depresia majoră, Distimie (moderată până la severă), Simptomele depresive cu afectare funcțională, lipsa de răspuns la psihoterapie. Alte indicații pentru medicamente includ depresia cu diagnostice coexistente adaptabile la antidepresive. În general, medicamentele nu sunt utilizate pentru pacienții care prezintă simptome depresive subsindromale [330, 585].

Abordarea pacientului [585]

În cazul în care se inițiază tratamentul cu antidepresive la copiii și adolescenții depresivi trebuie luate în calcul următoarele momente importante:

- 1) Diagnosticul de depresie unipolară majoră trebuie confirmat.
- 2) Farmacoterapia **nu este** un tratament medical **de urgență** pentru copiii și adolescenții deprimați. În cazul copiilor și adolescenților cu depresie este necesar ca clinicienii să discute cu pacienți și membrii familiei acestora despre utilizarea medicamentelor, deoarece pacienții și familiile trebuie să revizuiască informațiile pentru a lua decizii informate. Deși **comportamentul suicidar este o urgență medicală**, administrarea urgentă de antidepresive nu are niciun rol în managementul acut al tinerilor cu intenții autolitice, deoarece, în general, antidepresivele nu își fac efectul timp de cel puțin 2 (două) până la 4 (patru) săptămâni.
- 3) Contactul frecvent față în față (de exemplu, o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni) la începutul tratamentului favorizează formarea unei relații medic-pacient bazate pe încredere și susținere.
- 4) Administrarea de antidepresive ar trebui să înceapă doar dacă medicul și familia pot monitoriza pacientul.
- 5) Clinicienii pot ajuta la motivarea pacienților și a familiilor să accepte farmacoterapia explicând beneficiile și riscurile acesteia, precum și riscurile în cazul absenței tratamentului [16]

Educația – Înainte de a începe farmacoterapia pentru depresia pediatrică, clinicienii, pacienții și familiile ar trebui să discute despre beneficiile medicației, riscurile de siguranță și potențialele efecte secundare; întârzierea apariției efectelor terapeutice; și riscurile asociate cu întreruperea terapiei. Educația face parte din obținerea consimțământului informat de la pacienți și a consimțământului informat din partea părinților sau a tutorilor [585].

Educația privind farmacoterapia ar trebui să fie adecvată din punct de vedere al dezvoltării și nivelului de înțelegere al pacientului. În plus, educația implică familiile ca parteneri ai echipei de

tratament și le ajută să înțeleagă simptomele, cauzele și tratamentul depresiei; identificarea și gestionarea disforiei posibile la pacient; abordarea deficitelor psihosociale; și învață importanța aderenței la tratament [16].

Discuțiile privind siguranța antidepresivelor ar trebui să includă avertismentele din prospectele medicamentelor, inclusiv cele ce vizează ideeația și comportamentul suicidar. Astfel de discuții trebuie efectuate înainte de a prescrie medicamentul [185, 330].

Pacienții și familiile acestora ar trebui, de asemenea, să fie informați despre riscul ridicat de morbiditate și mortalitate din cauza depresiei netratate. Studiile vizând ideeația și comportamentul suicidar, asociate cu administrarea antidepresivelor la copii și adolescenți au concluzionat că beneficiile antidepresivelor în circumstanțe clinice obișnuite depășesc riscul potențial de ideeație și comportament suicidar, iar efectele adverse ale depresiei netratate includ riscul de sinucidere [23, 585].

Evaluarea pre-tratament — Evaluarea inițială a pacienților pediatrici depresivi care sunt candidați pentru farmacoterapie include următoarele elemente:

- Examenul psihiatric
- Examinarea stării mintale
- Istoricul medical general
- Examinarea fizică
- Teste de laborator pentru confirmarea/infirmarea modificărilor depistate la examinarea stării somatice

Istoricul psihiatric ar trebui să abordeze simptomele depresive inițiale, inclusiv suicidalitatea, homiciditatea, psihoza, anxietatea (în special atacurile de panică), iritabilitatea, neliniștea, agitația și impulsivitatea. Medicii trebuie să confirme diagnosticul de depresie majoră unipolară sau tulburare depresivă persistentă (distimie) prin asigurarea faptului că sunt îndeplinite criteriile de diagnostic (inclusiv afectarea funcțională) și că sunt excluse alte tulburări psihice (de exemplu, tulburarea bipolară sau prodromul psihotic) [4, 657]. În plus, pacienții au adesea simptome semnificative de depresie cu afectare funcțională care justifică farmacoterapia, dar nu reușesc să îndeplinească toate criteriile pentru depresia majoră. Termenul „Altă tulburare depresivă specificată” este folosit pentru a descrie această afecțiune.

Confirmarea diagnosticului de tulburări depresive unipolare include excluderea tulburării bipolare prin verificarea antecedentelor de manie și hipomanie, precum și a antecedentelor familiale de tulburare bipolară. Episoadele de depresie majoră preced de obicei debutul episoadelor maniacale și hipomaniacale în tulburarea bipolară; astfel, tinerii care se prezintă inițial la medic cu un sindrom depresiv pot avea de fapt tulburare bipolară. Pacienții cu tulburare bipolară cunoscută nu trebuie să primească monoterapie cu antidepresive. În plus, evaluarea ar trebui să abordeze comorbiditatea, cum ar fi tulburările legate de consumul de substanțe [585].

Evaluarea ulterioară depinde de alegerea antidepresivului. Pentru pacienții copii și adolescenți care sunt candidați pentru un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), nu este necesară nicio evaluare de laborator pre-tratament, cu excepția unui test de sarcină în urină la femeile post-puberate care nu utilizează contracepție [585].

Ghidul clinic 281 NICE [453] susține utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), dar numai în combinație cu terapia psihologică. TORDIA) [20], studiu, care a constatat că, psihoterapia cognitiv-comportamentală (PCC) conferă beneficii atunci, când este utilizată în combinație cu medicamente. Un studiu mare din Regatul Unit nu a confirmat beneficiul suplimentar al terapiei combinate (*Fluoxetinum plus PCC*) și o revizuire ulterioară, a demonstrat că, utilizarea *Fluoxetinum ca și monoterapie*, în plus față de îngrijirea clinică de rutină, a fost eficientă în tratamentul depresiei moderate până la severă [74, 76, 168]. Un studiu Cochrane, efectuat în a. 2014 [44] nu a evidențiat nicio dovadă pentru terapia combinată (*Fluoxetinum plus PCC*), demonstrând că, terapia combinată nu a fost mai eficientă decât doar intervențiile psihologice (ca și monoterapie) sau tratamentul antidepresiv (ca și monoterapie). Grupul de Supraveghere NICE a sugerat, de asemenea, că beneficiul suplimentar al combinării PCC cu tratament antidepresiv, în comparație cu administrarea de antidepresive ca și monoterapie poate să nu fie atât de semnificativă pe cât se credea anterior [454]. Este de dorit ca administrarea de *Fluoxetinum*, în cazul unei depresii moderate până la severă, să fie

efectuată pe cât posibil mai devreme [459]. Cu cât episodul depresiv este mai sever, cu atât este mai probabil ca medicația, în combinație cu intervențiile de ordin psihologic sau antidepresivele ca monoterapie, să fie mai eficiente [214, 391]. Răspunsul inițial la terapie bun este un semn de pronostic favorabil în sensul obținerii remisiunii și recuperării pacientului [20, 392].

Rata de răspuns la placebo în studiile randomizate controlate (SRC) este mare la tinerii care suferă de depresie [214, 266, 696], deși aceasta este cea mai răspândită în studiile mari multicentrice sponsorizate de companiile farmaceutice [703]. În medie, ratele de răspuns la medicamente și placebo la copii și adolescenți diferă doar cu 10%, iar beneficiile tratamentului activ par a fi modeste [672]. Într-o meta-analiză, rata răspunsului la antidepresive a fost de 61% comparativ cu 50% la placebo. Numărul necesar de cazuri tratate (NNT) este de 9–10 în general și, iar la adolescenți este și mai mic [672]. Acest NNT se referă la numărul necesar pentru ca o persoană să răspundă la tratamentul activ. Ratele generale de răspuns sunt mult mai mari decât sugerează NNT-urile. Există unele dovezi care sugerează că creșterea dozei poate îmbunătăți răspunsul la terapie [206].

Fluoxetinum este tratamentul farmacologic de **primă linie** recomandat la copii și adolescenți, demonstrând eficiență superioară intervențiilor placebo [36, 380, 410, 459]. În Marea Britanie, este autorizat pentru utilizare la copii și tineri între 8 și 18 ani pentru tratamentul depresiei majore moderate până la severă, care nu răspunde la intervențiile psihologice [410]. Studiul Cochrane confirmă că, *Fluoxetinum* este medicamentul de elecție pentru acest grup de pacienți [214]. Meta-analize de rețea recente au confirmat superioritatea *Fluoxetinum* față de PCC [378] și alte medicamente [36, 378].

Fluoxetinum și *Escitalopramum* sunt singurele antidepresive aprobate de FDA pentru adolescenți, iar *Fluoxetinum* este singurul medicament aprobat de FDA pentru copii de la vârsta de 8 ani. Agenția Europeană a Medicamentului recomandă ca utilizarea ISRS la copii și adolescenți să fie limitată la indicațiile aprobate [98].

Studiile efectuate la adulți au arătat că perioada de semiviață a *Fluoxetinum* este de 1-4 zile și 7-15 zile pentru metabolitul său principal (norfluoxetina), ceea ce îl face un ISRS preferabil pentru adolescenții care sunt mai puțin susceptibili de a experimenta efecte de rebound/sevraj atunci, când omit o doză sau în cazul întreruperii bruște a medicației [118, 721]. Greutatea corporală influențează concentrațiile *Fluoxetinum* și, dozele inițiale de medicație trebuie să fie mai reduse la copii. Cu toate acestea, în timpul tratamentului, perioada de semiviață a majorității antidepresivelor este mult mai mică la copii decât la adolescenți (datorită metabolizării mai rapide a medicamentului) și poate fi necesar să se administreze doze mai mari pentru a obține o concentrație sanguină adecvată și efecte terapeutice [118, 569].

Administrarea *Fluoxetinum* trebuie începută cu o doză mică de 10 mg pe zi, care poate fi crescută după 1 săptămână pentru a obține o doză minimă eficientă de 20 mg pe zi [453]. Pacienții și părinții/îngrijitorii lor trebuie să fie informați despre potențialele efecte adverse asociate tratamentului cu ISRS și să cunoască unde să se adreseze în caz de urgență. Trebuie remarcate orice simptome preexistente care ar putea fi interpretate ca efecte secundare (de exemplu, agitație, anxietate, suicidalitate).

ISRS alternative și alte antidepresive

Dacă nu există niciun răspuns la *Fluoxetinum*, iar farmacoterapia este totuși considerată a fi cea mai favorabilă opțiune, un ISRS alternativ, cum ar fi *Sertralinum* sau *Citalopramum** [453], poate fi utilizat cu prudență de către specialiști. Dovezile sugerează o anumită eficacitate pentru *Sertralinum* [69, 453, 566], dar un SRC a arătat că, eficiența lui a fost inferioară PCC [412]. Există dovezi limitate pentru eficacitatea antidepresivă a *Citalopramum** [214, 410, 699, 701]. *Citalopramum** Nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții cu boli congenitale, intervalul QTc prelungit și se recomandă prudență la cei cu boală cardiacă congenitală sau insuficiență hepatică [351]. *Citalopramum** este mai toxic în supradozaj [310].

Escitalopramum este izomerul activ din punct de vedere terapeutic al citalopramului racemic [237]. Sa dovedit a fi eficient în două SRC [92, 700] și este aprobat de FDA la copiii depresivi cu vârsta de 12 ani și peste.

Sertralinum, *Citalopramum** și *Escitalopramum* sunt metabolizate rapid de către copii și ar trebui luată în considerare administrarea de două ori pe zi [12, 568]. *Sertralinum*, *Citalopramum* și

Escitalopramum trebuie, de asemenea, începute cu doze mici și titrate săptămânal până la dozele minime eficiente: *Sertralinum* 50–100 mg, *Citalopramum** 20 mg și *Escitalopramum* 10 mg.

Paroxetinum este considerată a fi o opțiune nepotrivită [410, 453].

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Antidepresivele triciclice (ADT)

Nu sunt eficiente la copiii prepubertali, dar pot avea o eficacitate marginală la adolescenți [202, 672]. În practică ADT **nu sunt recomandate** la copii și adolescenți [453]. *Amitriptilinum* (până la 200 mg/zi), *Imipraminum* (până la 300 mg/zi) și *Nortriptilinum** au fost toate investigate în studii clinice randomizate. Din cauza unui metabolism mai extins, tinerii necesită doze mai mari de **mg/kg masă corp** decât adulții. Povara efectelor secundare asociată cu ADT este considerabilă. Vertijul, hipotensiunea ortostatică, tremurul și gura uscată limitează tolerabilitatea [202]. ADT sunt, de asemenea, mai cardiotoxice la tineri decât la adulți. Trebuie efectuate electrocardiografe (EKG) inițiale și în timpul tratamentului. Trebuie evitată prescrierea concomitentă cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc. Nu există dovezi că, adolescenții care nu răspund la ISRS vor răspunde la ADT [648].

Există puține dovezi pentru utilizarea *Mirtazapinum*, dar acesta, uneori este folosit în practica clinică în cazul pacienților depresivi cu tulburări de somn [180].

Acizii grași Omega-3 pot fi eficienți în depresia la copii, dar dovezile sunt minime [461]. Suplimentarea cu vitamina D poate fi eficientă în ameliorarea simptomelor depresive la tinerii cu deficit de vitamina D, dar dovezile sunt minime [223].

Sunătoarea trebuie evitată din cauza riscului de interacțiune.

Depresia severă care pune viața în pericol sau care nu răspunde la alte tratamente poate răspunde la terapia electroconvulsivă (TEC) [151, 409, 744]. TEC nu trebuie utilizată la copiii sub 12 ani [453]. Efectele TEC asupra creierului în curs de dezvoltare sunt necunoscute [648].

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Siguranța antidepresivelor.

Tabelul 14. Efectele secundare ale medicamentelor antidepresive [4, 16, 185, 330, 657, 748]

Medicament	Anticolinergic	Somnolență	Insomnie/agitație	Hipotensiune arterială ortostatică
ISRS				
<i>Citalopramum</i>	0	0	1+	1+
<i>Escitalopramum</i>	0	0	1+	1+
<i>Fluoxetinum</i>	0	0	2+	1+
<i>Fluvoxaminum</i>	0	1+	1+	1+
<i>Paroxetinum</i>	1+	1+	1+	2+
<i>Sertralinum</i>	0	0	2+	1+
Antidepresive atipice				
<i>Agomelatinum</i> ^{S*}	0	1+	1+	0
<i>Bupropionum</i>	0	0	2+ (eliberare imediată) 1+ (eliberare susținută)	0
<i>Mirtazapinum</i>	1+	4+	0	0
IRSN (Inhibitori ai Recaptării Serotoninei și Noradrenalinei)				
<i>Desvenlafaxinum</i> [‡]	0	0	1+	0
<i>Duloxetinum</i>	0	0	1+	0
<i>Levomilnacipranum</i> [‡]	0 [†]	0	0 până la 1+	0 până la 1+
<i>Milnacipranum</i> [‡]	0	1+	0	0
<i>Venlafaxinum</i> [‡]	0	1+	1+	0
Modulatori serotoninergici				
<i>Nefazodonum</i> **	1+	2+	0	1+
<i>Trazodonum</i>	0	4+	0	1+ (doză hipnotică)

				3+ (doză antidepresivă)
<i>Vilazodonum</i>	0	0	2+	0
<i>Vortioxetinum</i>	0	0	0	0
Antidepresive tri- și tetra-ciclice				
<i>Amitriptylinum</i>	4+	4+	0	3+
<i>Amoxapinum</i>	2+	2+	2+	2+
<i>Clomipraminum</i>	4+	4+	1+	2+
<i>Desipraminum</i>	1+	2+	1+	2+
<i>Doxepinum</i>	3+	3+	0	2+
<i>Imipraminum</i>	3+	3+	1+	4+
<i>Maprotilinum</i>	2+	3+	0	2+
<i>Nortriptylinum</i>	2+	2+	0	1+
<i>Protriptylinum</i>	2+	1+	1+	2+
<i>Trimipraminum</i>	4+	4+	1+	3+
Inhibitori de MAO				
<i>Isocarboxazidum</i>	1+	1+	2+	2+
<i>Phenelzinum</i>	1+	2+	1+	3+
<i>Selegilinum</i>	1+	0	1+	1+
<i>Tranlycyprominum</i>	1+	1+	2+	2+

Notă: * Prelungirea medie relativă a intervalului QTc la doze terapeutice; Potențialul aritmogen poate fi crescut semnificativ în caz de supradozaj (de exemplu, pentru ADT, Bupropionum, Citalopramum, Duloxetine, Venlafaxinum și altele).

¶ Toți ISRS și IRSN = pot provoca greață tranzitorie și disconfort gastro-intestinal la începerea terapiei sau la creșterea dozei.

Δ Pe baza raportărilor privind prelungirea intervalului QTc și aritmie în funcție de doză, doza maximă recomandată de Citalopramum este de 40 mg/zi la majoritatea pacienților; pentru pacienții cu risc crescut de concentrații serice crescute (de exemplu, vârsta > 60 de ani, insuficiență hepatică semnificativă, care primesc medicamente care interacționează), doza zilnică maximă este de 20 mg.

◇ Sertralinum = poate provoca rate mai mari de diaree.

§ Agomelatinum = poate fi hepatotoxic și este contraindicat în orice grad de insuficiență hepatică.

Este necesară monitorizarea transaminazelor.

¥ IRSN nu au efecte anticolinergice semnificative. Cu toate acestea, IRSN pot produce efecte de tip anticolinergic (care par a fi mediate de stimularea noradrenergică), cum ar fi uscăciunea gurii și constipația și ar trebui să fie utilizate cu prudență în glaucomul cu unghi îngust. Levomilnacipranul este asociat cu ezitarea urinară.

‡ Poate provoca creșteri persistente ale tensiunii arteriale (în principal diastolică) și ale frecvenței cardiace în funcție de doză. Monitorizați regulat tensiunea arterială.

† Levomilnacipranum = poate provoca ezitare urinară dependentă de doză.

** Atenție: poate provoca insuficiență hepatică; este necesară monitorizarea transaminazelor. Retras de pe piață din cauza hepatotoxicității în multe țări.

¶¶ Trazodonum = este asociat rar cu priapismul, care este considerat o urgență medicală.

ΔΔ Efectele gastrointestinale includ greață, vărsături și diaree.

◇◇ Formele gastrointestinale ale efectelor secundare anticolinergice includ: uscăciunea gurii, constipația, dureri epigastrice, scăderea tonusului esofagogastric.

Tabelul 15. Monitorizarea și evaluarea efectelor adverse la inițierea terapiei cu antidepresive

	Risc de Suicid	Akatisia*	Virajul spre manie ¶	Sindromul de întrerupere (rebound)	Sindromul serotoninergic
Simptome	Gânduri sau acte de autovătămare	Neliniște interioară; sentimentul de a fi „condus”: ritm sau mișcări de obicei bilaterale, simetrice, adesea în grupe musculare specifice	Comportamentul bizar, chicoteala, izbucnirile de furie, lipsa somnului	Frică, amețeli, letargie, parastezii, greață, vise vii, insomnie, iritabilitate crescută sau depresie	Confuzie, agitație agitație, hipertonus diaforeză hipertermie/ (de obicei tremor simetric), hiperreflexie
Incidență	2%	5-25%	2-70% în	4-18% în cazul	Rare (<1%)

			depresia bipolară și, doar 1-10% în depresia unipolară (ADT>ISRS)	antidepresivelor cu perioadă de semiviată mai scurtă > agenți cu timp de înjumătățire mai lung	
Când se întâmplă cel mai frecvent	Primele 1-4 săptămâni	În săptămânile 2-6	2-4 săptămâni sau în câteva săptămâni de la creșterea dozei	În 1-7 zile de la oprirea ori reducerea dozei antidepresivului	Când se asociază medicamente cu mecanism serotonergic de acțiune (opioizi sintetici, triptane ș.a.)
Răspunsul la terapie	Întrerupeți, monitorizați riscul de suicid, luați în considerare un antidepresiv alternativ	Luați în considerare trecerea la un agent alternativ; dacă răspunsul este foarte pozitiv la depresie, luați în considerare <i>Propranololom</i> sau asociați timp de <4 săptămâni cu <i>Clonazepamum</i>	Întrerupeți administrarea de antidepresive; luați în considerare stabilizatorii de dispoziție dacă există riscul de viraj spre manie (comparativ cu simptomele hipomaniacale mai ușoare); după dispariția simptomelor maniacale, dacă depresia este proeminentă, luați în calcul antidepresive alternative, dar titrați doza lent începând cu doze mici.	Reluați antidepresivul și titrați doza încet; luați în considerare schimbarea/adăugarea unui antidepresiv cu perioadă de semiviată lungă (<i>Fluoxetinum</i>) pentru a obține o diminuare mai graduală a dozei, dar titrați încet și încercați reducerea cu mai puțin de 25% din doza terapeutică eficientă.	În caz de hipertermie, managementul se va efectua în condiții de spital. Benzodiazepine, în caz de convulsii, hipertonus muscular. Antagoniști ai serotoninei, așa ca <i>Ciproheptadinum</i> 8 mg/zi

Notă: (*) Hansek L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behavior. Hum Psychopharm Clin Exp 2001; 16:495-505.; (¶) – Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:773-780. ; (Δ) – Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

Caseta 68. Antidepresivele și riscul suicidal.

Pacienții tratați cu antidepresive, care manifestă comportament suicidal sau ideatie suicidală bruscă sau severă ar trebui să fie îndrumați pentru evaluarea de urgență pentru a determina dacă este necesară spitalizarea. În plus, sugerăm ca clinicienii să ajusteze doza sau să treacă la un alt ISRS sau la un medicament dintr-o clasă diferită de antidepresive, în conformitate cu ghidurile Academiei Americane de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului [3].

Când sunt prescriși ISRS, este important ca doza să fie crescută lent pentru a minimiza riscul de agitație, care poate să apară în timpul tratamentului, iar pacienții trebuie să fie monitorizați meticolos în sensul dezvoltării gândurilor și actelor suicidale asociate cu inițierea tratamentului antidepresiv. Pacienții trebuie consultați **cel puțin o dată pe săptămână** în primele etape ale tratamentului. Efectele adverse legate de ISRS includ sedarea, insomnia și simptomele gastrointestinale; rareori ISRS pot induce sângerare, sindrom serotonergic, activare excesivă și manie [648].

Există dovezi din meta-analizele studiilor grupate că, antidepresivele cresc riscul de comportament suicidal [75, 392, 396, 435] și de agresiune [595] pe termen scurt, deși nu au fost raportate sinucideri finalizate în niciunul dintre studiile efectuate la copii și adolescenți. Riscul de ideatie suicidală și comportament suicidal raportat spontan la adolescenții tratați cu medicamente

antidepresive este de 1–3 din 100 de copii [191]. În schimb, unele studii indică riscul înalt de sinucidere asociat cu depresia netratată [155].

Studiul TADS, care a comparat PCC cu *Fluoxetinum*, placebo și PCC asociată cu *Fluoxetinum*, a demonstrat eficiența tratamentului antidepresiv (în toate brațele studiului) în reducerea ideilor suicidale, dar și că tratamentul combinat (*Fluoxetinum* plus PCC) a redus riscul de evenimente suicidale în cea mai mare măsură [392]. Un studiu efectuat de Kratochvil C.J. et al. În a. 2006, a concluzionat că, în general, ISRS au un rol important în terapia depresiei la copii și adolescenți, și că beneficiile potențiale ale tratamentului cu antidepresive depășesc riscurile în legătură cu comportamentele suicidale [320].

Inițierea terapiei și titrarea dozei de ISRS și medicamente alternative

Administrarea tuturor ISRS trebuie monitorizată în sensul apariției reacțiilor adverse și, **doza trebuie redusă dacă efectele adverse persistă peste o săptămână**. În acest caz, doza de medicament trebuie redusă până la cea mai mare doză tolerabilă. ISRS trebuie administrați timp de **minim 4-6 săptămâni** și, dacă copilul sau adolescentul nu răspunde la terapie, trebuie luată în considerare o **creștere a dozei**. O meta-analiză recentă raportează că, o mare parte din **ameliorarea generală cu ISRS** în comparație cu placebo are loc **în săptămâna a 2-ua de tratament** și că, beneficiile tratamentului în depresia la tineri sunt cele mai mari în perioada inițială a terapiei. În cazul în care, este o **ameliorare insuficientă după aproximativ 10-12 săptămâni** trebuie schimbat medicamentul (*treceți mult mai devreme dacă nu există semne de îmbunătățire*). Eficacitatea medicamentelor trebuie monitorizată inițial la intervale săptămânale și **reevaluată la fiecare 4-6 săptămâni** [648].

Durata tratamentului

Există puține dovezi cu privire la durata optimă a tratamentului [291]. Adăugarea PCC la tratamentul cu *Fluoxetinum* în timpul terapiei de continuare s-a soldat cu rate mai scăzute de recădere în comparație cu monoterapia cu *Fluoxetinum* [91, 290]. Pentru a consolida răspunsul la tratament în faza acută, dar și pentru a evita recidivă, tratamentul cu *Fluoxetinum* trebuie continuat timp de **cel puțin 6** și până la **12 luni** [93, 94]. Studiile au demonstrat o reducere semnificativă a riscului de recidivă în cazul continuării farmacoterapiei cu antidepresive după obținerea răspunsului la tratament pentru o perioadă de încă **6 luni** [93, 568].

Un trial terapeutic adecvat cu un antidepresiv la copii și adolescenți durează **6 până la 12 săptămâni**, care include timpul de titrare de la doza inițială până la doza terapeutică minimă, precum și **4 până la 6 săptămâni** la doza terapeutică minimă [23]. Pentru pacienții depresivi care se ameliorează, dar nu obțin remisiune la doza terapeutică minimă, este indicată o creștere a dozei în intervalul terapeutic, cu condiția ca medicamentul să fie bine tolerat. Dacă **ameliorarea este insuficientă după 4 săptămâni la doza terapeutică maximă**, este indicată schimbarea medicamentului [31]. Dovezile care susțin această abordare includ o meta-analiză a 13 studii randomizate care au comparat ISRS (*Citalopramum*, *Escitalopramum*, *Fluoxetinum*, *Paroxetinum* și *Sertralinum*) cu placebo în depresia majoră unipolară pediatrică ($n > 3000$). Aproximativ 70% din ameliorări au avut loc în primele două săptămâni de tratament, iar îmbunătățiri minime ale tratamentului au fost observate după patru săptămâni de tratament [3].

Tratamentul de întreținere

După o **perioadă asimptomatică de aproximativ 6-12 luni**, poate fi adecvat să se ia în considerare un tratament de întreținere, în special dacă există antecedente de episoade depresive recurente, prelungite sau severe, comorbiditate, suicidalitate sau factori de mediu [18].

Întreruperea tratamentului antidepresiv

La sfârșitul tratamentului, **doza de antidepresiv trebuie redusă treptat** pentru a minimiza simptomele de întrerupere. În mod ideal, acest lucru ar trebui făcut **în decurs de 6-12 săptămâni** [453, 568]. Datorită duratei lungi de acțiune a *Fluoxetinum*, doza acestuia *poate fi probabil redusă în 2 săptămâni*. Durata reducerii dozei trebuie selectată individual ținând cont de perioada de semiviață ($T_{1/2}$) a antidepresivului.

Depresia refractară

Nu există ghiduri clinice clare pentru gestionarea depresiei rezistente la tratament la adolescenți [18, 453], dar există dovezi (în studiile publicate TORDIA) [20] că, starea generală a adolescenților

care nu au răspuns la tratamentul cu un ISRS se poate ameliora atunci, când se trece la un alt ISRS sau la *Venlafaxinum* și, în cazul, în care farmacoterapia a fost combinată cu PCC. Trecerea la un alt ISRS a fost la fel de eficientă ca o trecere la *Venlafaxinum* cu efecte adverse mai puțin severe. Rezultatele TORDIA demonstrează că, tratamentul continuu al depresiei în rândul adolescenților rezistenți la terapie, a permis obținerea remisiunii în aproximativ o treime (33%) din cazuri [21]. O meta-analiză recentă a constatat un risc semnificativ crescut de suicid pentru tinerii cărora li s-a administrat *Venlafaxinum* [36], deși un studiu de cohortă mare a sugerat că nu există un risc crescut de suicid în cazul tratamentului cu *Venlafaxinum* [39]. Ghidul NICE recomandă ca *Venlafaxinum* să nu fie utilizat pentru tratamentul depresiei la copii și adolescenți [459].

Predictorii unui răspuns slab la tratament pot include o severitate mai mare a depresiei, durata mai mare a episodului depresiv, simptome maniacale sub-sindromale, auto-vătămare, abuz de droguri și alcool, deznădejde, ideea suicidă inițială și prezența conflictelor familiale [379, 695]. Moderatorii răspunsului la tratament pot include comorbiditatea și antecedentele de abuz [695].

Tratament de Augmentare

Creșterea eficienței terapiei cu o a doua medicație asociată nu a fost studiată în SCR la copiii și adolescenții depresivi, care fie nu au răspuns la tratament, fie au prezentat doar o ameliorare parțială. Studiile de caz și studiile post-hoc TORDIA au demonstrat unele beneficii ale adăugării la tratamentul antidepresiv a antipsihoticelor atipice sau Lithiumum [95, 500].

Rezumat privind farmacoterapia depresiei la copii și adolescenți [92, 95, 98, 180, 453, 454, 459]

Prima alegere	<i>Fluoxetinum</i> (aprobat de FDA la copii cu vârsta de 8 ani și peste în SUA)
A doua alegere	<i>Sertralinum</i> sau <i>Citalopramum</i> *
A treia alegere	<i>Escitalopramum</i> (aprobat de FDA la copii cu vârsta de 12 ani și peste în SUA)
A patra alegere	Luați în calcul creșterea treptată a dozelor de antidepresive în cazul asocierii cu antipsihotice de a doua generație sau <i>Litiumum</i> ** Luați în considerare <i>Mirtazapinum</i> ** (acolo unde este necesară sedarea)

Notă: * Se recomandă prudență în cazul bolilor cardiace sau hepatice (atenție la cele descrise în text). **Nu sunt disponibile Studii Randomizate Controlate.

Tabelul 16. Dozarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pentru depresia adolescenților[585]

Medicamentul	Doza inițială	Doza medie eficientă	Doza maximă
<i>Fluoxetinum</i>	10 mg matinal *	20 mg matinal	60 mg matinal
<i>Citalopramum</i>	10 mg matinal *	20 mg e matinal	40 mg matinal
<i>Fluvoxaminum</i>	50 mg matinal *	100 – 150 mg zilnic	100 mg de 2 ori pe zi
<i>Paroxetinum</i>	10 mg matinal *	20 mg matinal	60 mg matinal
<i>Sertralinum</i>	25 mg matinal *	50 to 100 mg matinal	150 mg matinal
<i>Escitalopramum</i>	5 mg matinal	10 mg matinal	20 mg matinal

Notă: * Dacă medicamentele determină o sedare continuă, acestea se vor administra nu dimineața (matinal), ci seara.

Caseta 69. Doza antidepresivului în cazul copiilor și adolescenților [585]

Pentru adolescenți, tratamentul cu ISRS se va iniția cu aproximativ jumătate din doza obișnuită pentru adulți în prima săptămână de tratament. Pentru copii, se utilizează doze mai mici atunci când este prescris *Fluoxetinum*. În schimb, dozele de *Citalopramum**, *Escitalopramum* și *Sertralinum* sunt similare pentru copii și adolescenți, deoarece copiii mai mici metabolizează aceste medicamente mai repede decât *Fluoxetinum*. Atât pentru copii, cât și pentru adolescenți, dozele sunt crescute, în funcție de răspunsul la terapie și tolerabilitate:

- *Fluoxetinum* –Pentru adolescenți, va începe cu o doză de 10 mg/zi, apoi, în **săptămâna a doua**, doza va fi crescută până la doza țintă de 20 mg/zi. După trei săptămâni, **dacă răspunsul este insuficient** și medicamentul este tolerat bine, doza poate fi crescută la 40 mg/zi și, o menținem pe toată perioada terapiei. Cu toate acestea, dacă apare un răspuns parțial în decurs de patru săptămâni de la

prescrierea a 40 mg/zi, doza va fi crescută la 60 mg/zi.

Pentru copii, începem cu 5 mg/zi timp de o săptămână și apoi titram până la o doză țintă de 10 mg/zi. După trei săptămâni, dacă răspunsul este inadecvat, creștem doza la 20 mg/zi și, o menținem pe toată perioada terapiei.

- *Citalopramum** – tratamentul va inițiat cu 10 mg/zi în prima săptămână, ulterior, doza va fi crescută până la 20 mg/zi. După trei săptămâni, dacă răspunsul este insuficient și medicamentul este tolerat bine, doza este crescută la 40 mg/zi și, o menținem pe toată perioada terapiei. Cu toate acestea, dacă apare un răspuns parțial în decurs de patru săptămâni de la prescrierea a 40 mg/zi, discutăm cu pacientul și familia atât posibilitatea de a crește doza în continuare, cât și îngrijorarea că, dozele de peste 40 mg/zi pot provoca prelungirea intervalului QT. Dacă pacientul și familia doresc să continue administrarea *Citalopramum**, obținem o electrocardiogramă (EKG) la 40 mg/zi, înainte de a crește doza, iar dacă EKG este normală, creștem doza la 60 mg/zi. La o săptămână după creșterea dozei la 60 mg/zi, repetăm examenul electrocardiografic (EKG).

- *Escitalopramum* – terapia va începe cu 5 mg/zi în prima săptămână, apoi doza va fi crescută până la 10 mg/zi. După trei săptămâni, dacă răspunsul este insuficient și medicamentul este tolerat bine, doza este crescută la 20 mg/zi și, menținută pe toată perioada terapiei. Cu toate acestea, dacă apare un răspuns parțial în decurs de patru săptămâni de la prescrierea a 20 mg/zi, discutăm cu pacientul și familia atât posibilitatea de a crește doza în continuare, cât și îngrijorarea că, dozele de peste 20 mg/zi pot provoca prelungirea intervalului QT. Dacă pacientul și familia doresc să continue administrarea *Escitalopramum*, efectuăm examen electrocardiografic (EKG), înainte de a crește doza, iar dacă EKG este normal, creștem doza la 30 mg/zi. La o săptămână după creșterea dozei la 30 mg/zi, repetăm EKG.

- *Sertralinum* – tratamentul este inițiat cu o doză de 25 mg/zi în prima săptămână, apoi doza este crescută până la o doză țintă de 50 mg/zi. După trei săptămâni, dacă răspunsul este insuficient și medicamentul este bine tolerat, doza este crescută la 100 mg/zi pentru restul terapiei. Cu toate acestea, dacă apare un răspuns parțial în decurs de patru săptămâni de la prescrierea a 100 mg/zi, doza poate fi crescută cu 25 până la 50 mg/zi la fiecare câteva (de exemplu, trei) săptămâni până la o doză maximă de 200 mg/zi.

De obicei, **nu folosim** *Paroxetinum* pentru depresia pediatrică din cauza lipsei eficacității demonstrate [215, 340].

Simptomele încep de obicei să se amelioreze în două până la patru săptămâni după atingerea dozei țintă [3, 16]. Deși o meta-analiză a 13 studii randomizate a comparat ISRS (*Citalopramum**, *Escitalopramum*, *Fluoxetinum*, *Paroxetinum* și *Sertralinum*) cu placebo la copii și adolescenți cu depresie majoră unipolară ($n > 3000$) **nu a găsit niciun avantaj pentru doza maximă de ISRS**. Niciunul dintre studiile citate nu a fost studiu cu doză fixă [3]. În plus, studiile privind depresia pediatrică rezistentă la tratament sugerează că dozele mai mari de ISRS pot fi superioare dozelor mici continue [259, 549].

REZUMAT [585]

- *Farmacoterapia* este indicată copiilor și adolescenților cu depresie majoră moderată până la severă, tulburare depresivă persistentă (distimie) sau celor cu simptome depresive cu afectare funcțională, precum și în cazul lipsei de răspuns la psihoterapie.

- *Farmacoterapia nu este* un tratament medical **de urgență** pentru copiii și adolescenții deprimați. Deși comportamentul suicidal este o urgență medicală, administrarea urgentă de antidepressive nu are niciun rol în managementul acut al tinerilor cu intenții suicidale.

- Înainte de a începe utilizarea antidepressivelor, este necesară psihoeducația pacienților și familiilor acestora privind depresia, inclusiv despre simptomele acesteia și despre tratamentele disponibile. Medicii ar trebui să discute, de asemenea, beneficiile și efectele secundare ale farmacoterapiei, inclusiv opiniile vizând riscul comportamentului suicidal, riscurile ce țin de siguranță și, riscurile datorate depresiei netratate.

- Evaluarea inițială a pacienților pediatrici depresivi care sunt candidați pentru farmacoterapie include antecedentele psihiatrice și medicale generale, starea mintală, examenul fizic și teste de laborator argumentate de constatările din anamnezic și examenul fizic.

- Pentru copii și adolescenți, dozele de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în prima săptămână de tratament, vor constitui jumătate din doza obișnuită pentru adulți.
- Un trial terapeutic adecvat de tratament antidepresiv la copii și adolescenți durează 6 până la 12 săptămâni (*include timpul de titrare a dozei inițiale până la doza terapeutică minimă eficientă, precum și 4 până la 6 săptămâni de tratament cu doza terapeutică minimă eficientă*).
- Clinicienii și aparținătorii ar trebui să monitorizeze pacienții care au fost tratați cu farmacoterapie prin evaluarea simptomelor, inclusiv a ideții și comportamentului suicidal sau/și tendințelor de omucidere, anxietate și atacuri de panică, agitație, iritabilitate sau ostilitate, impulsivitate, akatisie (adică neliniște și incapacitatea de a sta așezat), și insomnie. Pacienții trebuie, de asemenea, monitorizați pentru hipomanie sau manie, efectele secundare ale medicamentelor precum și pentru aderența la terapie; funcționarea psihosocială și satisfacția față de tratament.
- Dacă pacientul tratat cu antidepresive prezintă un comportament suicidal sau o idee de sinucidere bruscă sau severă, în general, ajustam doza de antidepresiv sau trecem la un alt ISRS sau la un medicament dintr-o clasă diferită de antidepresive.
- Înainte de a întrerupe administrarea antidepresivelor, doza este în general redusă cu 25 până la 50% săptămânal pentru a evita simptomele de întrerupere, excepție fiind *Fluoxetinum*, care poate fi întrerupt brusc.

Tabelul 17. Monitorizarea și evaluarea efectelor adverse la inițierea terapiei cu antidepresive

	Risc de Suicid	Akatisia*	Virajul spre manie¶	Sindromul de întrerupere (rebound)	Sindromul serotoninergic
Simptome	Gânduri sau acte de autovătămare	Neliniște interioară; sentimentul de a fi „condus”: ritm sau mișcări de obicei bilaterale, simetrice, adesea în grupe musculare specifice	Comportamentul bizar, chicoteala, izbucnirile de furie, lipsa somnului	Frică, amețeli, letargie, parastezii, greață, vise vii, insomnie, iritabilitate crescută sau depresie	Confuzie, agitație, hipertonus diaforeză hipertermie/ (de obicei tremor simetric), hiperreflexie
Incidență	2%	5-25%	2-70% în depresia bipolară și, doar 1-10% în depresia unipolară (ADT>ISRS)	4-18% în cazul antidepresivelor cu perioadă de semivita mai scurtă > agenți cu timp de înjumătățire mai lung	Rare (<1%)
Când se întâmplă cel mai frecvent	Primele 1-4 săptămâni	În săptămânile 2-6	2-4 săptămâni sau în câteva săptămâni de la creșterea dozei	În 1-7 zile de la oprirea ori reducerea dozei antidepresivului	Când se asociază medicamente cu mecanism serotoninergic de acțiune (opioizi sintetici, triptane ș.a.)
Răspunsul la terapie	Întrerupeți, monitorizați riscul de suicid, luați în considerare un antidepresiv alternativ	Luați în considerare trecerea la un agent alternativ; dacă răspunsul este foarte pozitiv la depresie, luați în considerare	Întrerupeți administrarea de antidepresive; luați în considerare stabilizatorii de dispoziție dacă există riscul de viraj spre manie (comparativ cu	Reluați antidepresivul și titrați doza încet; luați în considerare schimbarea/adăugarea unui antidepresiv cu perioadă de semivita lungă (<i>Fluoxetinum</i>) pentru a obține o diminuare mai graduală a dozei, dar titrați încet	În caz de hipertermie, managementul se va efectua în condiții de spital. Benzodiazepine, în caz de convulsii, hipertonus muscular. Antagoniști ai

		<i>Propranololum</i> sau asociați timp de <4 săptămâni cu <i>Clonazepamum</i>	simptomele hipomaniacale mai ușoare); după dispariția simptomelor maniacale, dacă depresia este proeminentă, luați în calcul antidepresive alternative, dar titrați doza lent începând cu doze mici.	și încercați reducerea cu mai puțin de 25% din doza terapeutică eficientă.	serotoninei, așa ca <i>Ciproheptadinum</i> 8 mg/zi
--	--	---	--	--	--

Notă: * Hansek L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behavior. Hum Psychopharm Clin Exp 2001; 16:495-505.

¶ Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:773-780.

Δ Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

Tabelul 18. Efectele secundare ale medicamentelor antidepresive [585]

Medicament	Anticolinergic	Somnolență	Insomnie/agitație	Hipotensiune arterială ortostatică
ISRS				
Citalopramum	0	0	1+	1+
Escitalopramum	0	0	1+	1+
Fluoxetinum	0	0	2+	1+
Fluvoxaminum	0	1+	1+	1+
Paroxetinum	1+	1+	1+	2+
Sertralinum	0	0	2+	1+
Antidepresive atipice				
Agomelatinum [§]	0	1+	1+	0
Bupropionum	0	0	2+ (eliberare imediată) 1+ (eliberare susținută)	0
Mirtazapinum	1+	4+	0	0
IRSN (Inhibitori ai Recaptării Serotoninei și Noradrenalinei)				
Desvenlafaxinum [‡]	0	0	1+	0
Duloxetinum	0	0	1+	0
Levomilnacipranum [‡]	0 [†]	0	0 până la 1+	0 până la 1+
Milnacipranum [‡]	0	1+	0	0
Venlafaxinum [‡]	0	1+	1+	0
Modulatori serotoninergici				
Nefazodonum**	1+	2+	0	1+
Trazodonum	0	4+	0	1+ (doză hipnotică) 3+ (doză antidepresivă)
Vilazodonum	0	0	2+	0
Vortioxetinum	0	0	0	0
Antidepresive tri- și tetra-ciclice				
Amitriptylinum	4+	4+	0	3+
Amoxapinum	2+	2+	2+	2+
Clomipraminum	4+	4+	1+	2+
Desipraminum	1+	2+	1+	2+
Doxepinum	3+	3+	0	2+
Imipraminum	3+	3+	1+	4+

Maprotilinum	2+	3+	0	2+
Nortriptylinum	2+	2+	0	1+
Protriptylinum	2+	1+	1+	2+
Trimipraminum	4+	4+	1+	3+
Inhibitori de MAO				
Isocarboxazidum	1+	1+	2+	2+
Phenelzinum	1+	2+	1+	3+
Selegilinum	1+	0	1+	1+
Tranylcyprominum	1+	1+	2+	2+

Notă: * Prelungirea medie relativă a intervalului QTc la doze terapeutice; Potențialul aritmogen poate fi crescut semnificativ în caz de supradozaj (de exemplu, pentru ADT, Bupropionum, Citalopramum, Duloxetine, Venlafaxinum și altele).

¶ Toți ISRS și IRSN = pot provoca greață tranzitorie și disconfort gastro-intestinal la începerea terapiei sau la creșterea dozei.

Δ Pe baza raportărilor privind prelungirea intervalului QTc și aritmie în funcție de doză, doza maximă recomandată de Citalopramum este de 40 mg/zi la majoritatea pacienților; pentru pacienții cu risc crescut de concentrații serice crescute (de exemplu, vârsta > 60 de ani, insuficiență hepatică semnificativă, care primesc medicamente care interacționează), doza zilnică maximă este de 20 mg.

◇ Sertralinum = poate provoca rate mai mari de diaree.

§ Agomelatinum = poate fi hepatotoxic și este contraindicat în orice grad de insuficiență hepatică.

Este necesară monitorizarea transaminazelor.

¥ IRSN nu au efecte anticolinergice semnificative. Cu toate acestea, IRSN pot produce efecte de tip anticolinergic (care par a fi mediate de stimularea noradrenergică), cum ar fi uscăciunea gurii și constipația și ar trebui să fie utilizate cu prudență în glaucomul cu unghi îngust. Levomilnacipranul este asociat cu ezitarea urinară.

‡ Poate provoca creșteri persistente ale tensiunii arteriale (în principal diastolică) și ale frecvenței cardiace în funcție de doză. Monitorizați regulat tensiunea arterială.

† Levomilnacipranum = poate provoca ezitare urinară dependentă de doză.

** Atenție: poate provoca insuficiență hepatică; este necesară monitorizarea transaminazelor. Retras de pe piață din cauza hepatotoxicității în multe țări.

¶¶ Trazodonum = este asociat rar cu priapismul, care este considerat o urgență medicală.

ΔΔ Efectele gastrointestinale includ greață, vărsături și diaree.

◇◇ Formele gastrointestinale ale efectelor secundare anticolinergice includ: uscăciunea gurii, constipația, dureri epigastrice, scăderea tonusului esofagogastric.

Evaluarea riscului de suicid provocat de antidepresive (revizuire din 2007) indică o tendință de sinucidere crescută la adulții tineri și subliniază că, depresia în sine este cel mai mare factor de risc pentru sinucidere

Caseta 70. Antidepresivele și riscul de suicid

Antidepresivele au crescut riscul de gândire și comportament autolitic (suicidalitate) la copii, adolescenți și adulți tineri în comparație cu placebo, în studiile pe termen scurt privind tulburarea depresivă majoră (TDM) și alte tulburări psihiatrice. Oricine are în vedere utilizarea oricărui antidepresiv la un copil, adolescent sau adult tânăr trebuie să evalueze acest risc în raport cu necesitatea clinică. Studiile pe termen scurt nu au arătat o creștere a riscului de suicid în urma tratamentului cu antidepresive în comparație cu placebo. La adulții peste 24 de ani a existat o reducere a riscului suicidal la cei tratați cu antidepresive în comparație cu placebo, dar și în cazul adulților depresivi cu vârsta de 65 de ani și peste.

Depresia și alte tulburări de sănătate mintală sunt ele însele asociate cu creșterea riscului de sinucidere. Pacienții de toate vârstele care au început tratamentul cu antidepresive trebuie monitorizați meticolos în sensul evaluării stării clinice generale, riscului de suicid sau modificărilor neobișnuite de comportament. Familiile și persoanele care îngrijesc de pacient, trebuie informate cu privire la necesitatea unei monitorizări atente și a unei comunicări strânse cu medicul curant.

[Inserați numele medicamentului] nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți. [Propoziția anterioară va fi înlocuită cu propoziția, de mai jos, pentru următoarele medicamente:

Fluoxetinum: este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți cu tulburare depresivă majoră (TDM) și tulburare obsesiv-compulsivă (TOC).

Sertralinum: nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți, cu excepția pacienților cu tulburare obsesiv-compulsivă (TOC).

Fluvoxaminum: nu este aprobat pentru utilizare la copii și adolescenți, cu excepția pacienților cu tulburare obsesiv-compulsivă (TOC).]

Avertismente: agravare clinică și risc de sinucidere

... Analizele grupate ale studiilor controlate cu placebo la copii și adolescenți cu TDM, tulburare obsesiv-compulsivă (TOC) sau alte tulburări psihiatrice au inclus un total de 24 de studii pe termen scurt cu 9 medicamente antidepresive la peste 4400 de pacienți. Analizele grupate ale studiilor controlate cu placebo la adulți cu TDM sau alte tulburări psihiatrice au inclus un total de 295 de studii pe termen scurt (durata medie de 2 luni) cu 11 medicamente antidepresive la peste 77.000 de pacienți. A existat o variație considerabilă a riscului de suicid între medicamente, dar o tendință spre o creștere a numărului de pacienți tineri pentru aproape toate medicamentele studiate. Au existat diferențe în ceea ce privește riscul absolut de suicid la diferitele indicații, cu cea mai mare incidență în TDM.

Tabelul 19. Dozarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pentru depresia adolescenților

Medicamentul	Doza inițială	Doza medie eficientă	Doza maximă
<i>Fluoxetinum</i>	10 mg matinal *	20 mg matinal	60 mg matinal
<i>Citalopramum</i>	10 mg matinal *	20 mg e matinal	40 mg matinal
<i>Fluvoxaminum</i>	50 mg matinal *	100 – 150 mg zilnic	100 mg de 2 ori pe zi
<i>Paroxetinum</i>	10 mg matinal *	20 mg matinal	60 mg matinal
<i>Sertralinum</i>	25 mg matinal *	50 to 100 mg matinal	150 mg matinal
<i>Escitalopramum</i>	5 mg matinal	10 mg matinal	20 mg matinal

Notă: * Dacă medicamentele determină o sedare continuă, acestea se vor administra nu dimineața (matinal), ci seara.

C.2.3.8.11. TRATAMENTUL ANTIDEPRESIV. TRECEREA DE LA UN ANTIDEPRESIV LA ALTUL ȘI OPRIREA TRATAMENTULUI.

Caseta 71. Orientări generale privind trecerea de la un antidepresiv la altul și oprirea tratamentului

- Toate antidepresivele au potențialul de a provoca fenomene de rebound [645]. Atunci când sunt luate continuu timp de 6 săptămâni sau mai mult, antidepresivele nu trebuie întrerupte brusc decât dacă au apărut efecte adverse grave (de ex., aritmie cardiacă, hiponatremie, sindrom serotoninergic).
- Toți pacienții trebuie informați cu privire la riscul apariției simptomelor de întrerupere posibile după administrarea tuturor antidepresivelor, în special a celor asociate cu o probabilitate mai mare de a provoca astfel de simptome (de ex., *Paroxetinum* și *Venlafaxinum*) [457].
- Simptomele de întrerupere pot dura între 1 și 2 săptămâni, sunt de obicei ușoare și dispar rapid la readministrarea medicamentului [726], dar sunt posibile multe variații, inclusiv debut tardiv și/sau persistență în timp [108].
- Deși întreruperea bruscă nu este, în general, recomandată, reducerea lentă poate să nu reducă întotdeauna incidența sau severitatea simptomelor de întrerupere [663]. Prin urmare, unii pacienți pot prefera întreruperea bruscă și un sindrom de rebound mai scurt. Cu toate acestea, oprirea bruscă a antidepresivelor poate crește riscul de recidivă.
- La trecerea de la un antidepresiv la altul, se va evita, de obicei, retragerea bruscă. Se preferă trecerea încrucișată, în care doza de medicament inefficient sau slab tolerat este redusă lent, în timp ce noul medicament este introdus lent [648]. (vezi în **C.2.5.3 Sindromul de întrerupere (rebound, discontinuare)**).
- Viteza de transfer încrucișat este cel mai bine apreciată prin monitorizarea tolerabilității pacientului. Au fost făcute puține studii în acest sens, așa că este necesară prudență.
- Administrarea concomitentă a unor antidepresive, chiar și în doze mici, este absolut contraindicată. Întotdeauna se va tinde spre monoterapie.

- Strategia de schimbare depinde nu doar de motivul schimbării – răspuns terapeutic insuficient sau non-răspuns, tolerabilitate slabă sau efecte adverse, ci și de proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale antidepresivelor implicate [198, 385].
 - În unele cazuri, trecerea încrucișată de la un antidepresiv la altul poate să nu fie necesară. Un exemplu este atunci când se trece de la un ISRS la un alt ISRS: efectele lor sunt atât de similare, încât administrarea celui de-al doilea medicament va ameliora efectele de întrerupere ale primului. De fapt, trecerea de la alt ISRS la *Fluoxetinum* a fost susținută ca tratament de schimbare bruscă pentru a evita dezvoltarea simptomelor de întrerupere a ISRS. Întreruperea bruscă poate fi, de asemenea, acceptabilă atunci, când se trece la un medicament cu un mecanism de acțiune similar, dar nu identic [507]. Astfel, în unele cazuri, întreruperea bruscă a unui antidepresiv și începerea unui alt antidepresiv în doză terapeutică medie poate fi nu numai bine tolerată, dar poate, de asemenea, să reducă riscul și severitatea simptomelor de întrerupere.
 - Pericolele potențiale ale administrării simultane a două antidepresive includ interacțiuni farmacodinamice (sindrom serotoninergic, hipotensiune arterială, somnolență; în funcție de medicamentele administrate) și interacțiuni farmacocinetice (de ex., creșterea nivelurilor plasmaticice ale ADT de către unii ISRS).
 - *Agomelatinum** trebuie oprit complet înainte de a începe un alt antidepresiv. Întreruperea bruscă a *Agomelatinum* pare să nu fie asociată cu sindrom de rebound [167], dar se recomandă totuși întreruperea lentă. Având în vedere modul de acțiune al *Agomelatinum** (agonismul melatoninei; antagonismul 5-HT_{2C}), nu este de așteptat să atenueze reacțiile de întrerupere ale altor antidepresive. Nu există dovezi științifice, care să sugereze că ar putea apărea interacțiuni între *Agomelatinum* și alte antidepresive administrate concomitent, deci este necesară prudență în absența dovezilor științifice.
 - Sindromul serotoninergic (**Tabelul 20.** Pentru detalii, vezi compartimentul **C.2.5.2 Sindromul serotoninergic.**) poate apărea în cazul administrării unui singur medicament serotoninergic în doză terapeutică sau mai frecvent, în cazul unor combinații de medicamente serotoninergice sau în supradozarea remediilor serotoninergice. Cel mai mare risc de sindrom serotoninergic sever este asociat cu administrarea concomitentă a unui IMAO (inclusiv Moclobemidum) și a unui ISRS. Se recomandă prudență în cazul trecerii de la un antidepresiv la altul prin strategia de administrare “încrucișată”, dar și în cazul combinării diferitor medicamente serotoninergice.
- *Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 72. Principii de transfer de la un antidepresiv la altul [648].

Administrarea “încrucișată” trebuie făcută cu atenție – de obicei se va face după o pauză de 1-2 săptămâni (de ex., trecerea de la un IMAO (*Moclobemidum*) la un ISRS (*Fluoxetinum*) va necesita o pauză de cel puțin 2 săptămâni)

Comutarea directă – oprirea dozei standard a unui antidepresiv (de ex., *Escitalopramum* 20 mg) și începerea dozei standard a altuia (de ex., *Duloxetinum* 60 mg)

(a) *Agomelatinum** nu are nici un efect asupra captării monoaminelor și nicio afinitate pentru receptorii α , β adrenergici, histaminergici, colinergici, dopaminergici și benzodiazepinici. Potențialul de interacțiuni între *Agomelatinum* și alte antidepresive este scăzut și nu este de așteptat să atenueze reacțiile de întrerupere ale altor antidepresive.

(b) *Bupropionum* este autorizat pentru renunțarea la fumat, dar neautorizat pentru tratamentul depresiei în Marea Britanie. Este un inhibitor al CYP2D6 și este necesară o atenție deosebită atunci, când se dorește trecerea treptată la medicamentele metabolizate de această enzimă (de ex., Paroxetinum, Sertralinum, ADT).

(c) **Atenție!** *Interacțiunile cu Fluoxetinum* pot apărea în continuare timp de 5 săptămâni după oprirea Fluoxetinum, din cauza timpului său de înjumătățire lung.

(d) *Fluvoxaminum* este un inhibitor puternic al CYP1A2 și, într-o măsură mai mică, al CYP2C și CYP3A4 și are un potențial ridicat de interacțiuni, de aceea este necesară precauție suplimentară.

(e) *Trecerea la Reboxetinum** ca monoterapie antidepresivă nu mai este recomandată.

(f) *Experiență limitată cu Vortioxetinum* și este necesară precauție suplimentară. O atenție deosebită

atunci când treceți la sau de la Bupropionum și alți inhibitori ai CYP2D6, cum ar fi Fluoxetinum și Paroxetinum.

(g) *Așteptați 3 săptămâni în cazul trecerii de la sau la Vortioxetinum.*

(h) *Trecerea bruscă de la ISRS și Venlafaxinum la Duloxetinum este posibilă începând cu doza de 60 mg/zi [507].*

(i) *Așteptați 3 săptămâni în cazul Imipraminum.*

(j) *Vortioxetinum – reduceți doza la 10 mg/zi și peste 1 săptămână se poate de oprit administrarea.*

** Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor*

C.2.3.8.12. ANTIDEPRESIVELE. INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE.

Caseta 73. Antidepresive. Interacțiuni medicamentoase.

Medicamentele pot interacționa între ele în două moduri diferite: **a) farmacocinetic și b) farmacodinamic.**

■ **Interacțiuni farmacocinetice** sunt acelea, în care *un medicament interferează cu absorbția, distribuția, metabolismul sau eliminarea altui medicament.* Acest tip de interacțiune poate provoca: **a) efect subterapeutic** sau **b) toxicitate.** Cel mai mare grup de interacțiuni farmacocinetice implică medicamente care inhibă sau induc enzimele hepatice CYP450. Alte sisteme enzimatice implicate, pot fi monooxigenaza ce conține flavină (MOF) și glucuronoziltransferază (GUT). În timp ce ambele sisteme enzimatice menționate (MOF și GUT) sunt implicate în metabolismul medicamentelor psihotrope, potențialul medicamentelor de a inhiba sau activa aceste sisteme enzimatice este posibil, dar a fost mai puțin studiat.

Este dificil de prezis care vor fi consecințele clinice ale interacțiunilor farmacocinetice specifice (individuale) pentru fiecare pacient. Unele sunt foarte semnificative clinic (de ex., atunci când *Paroxetinum* este administrat împreună cu *Tamoxifenum*, posibil ca 1 din 20 femei să moară într-o perioadă de 5 ani după întreruperea *Tamoxifenum*) [285]. Drept factori cu potențial de a genera interacțiuni farmacocinetice pot fi menționați: **1)** gradul de inhibare sau inducție enzimatică, **2)** proprietățile farmacocinetice ale medicamentului psihotrop și altor medicamente administrate concomitent, **3)** relația între nivelul plasmatic și efectul farmacodinamic pentru medicamentul utilizat, dar și **4)** factorii specifici pacientului, cum ar fi variabilitatea rolului căilor metabolice primare și secundare, prezența maladiilor somatice co-morbide [59].

■ **Interacțiuni farmacodinamice** reprezintă acele cazuri, în care *efectele unui medicament sunt modificate de un alt medicament prin mecanisme fiziologice, cum ar fi competiția directă pentru receptori* (de ex., agonistii dopaminergici administrați concomitent cu blocanții dopaminergici pot anula orice efect terapeutic), *creșterea aceluiași tip de neurotransmisie cerebrală* (de ex., *Fluoxetinum* luat împreună cu *Tramadolum* sau un *antimigrenos* (triptane, sumatriptane) pot duce la sindrom serotoninergic) sau *acțiunea asupra funcționării fiziologice a unui organ/sistem de organe în moduri diferite* (de ex., ISRS afectează coagularea și AINS irită mucoasa gastrică și, atunci când ele sunt utilizate împreună, va crește riscul de sângerări gastrointestinale). Majoritatea acestor interacțiuni pot fi prezise cu ușurință printr-o cunoaștere solidă a farmacologiei, iar tabelele de interacțiuni actualizate, sunt ușor disponibile on-line și, cele mai cunoscute interacțiuni sunt descrise în literatura de specialitate, dar și în instrucțiunile medicamentelor emise de producător.

Interacțiuni farmacodinamice

Antidepresivele triciclice [709]

■ Sunt blocante al r.r. H1 (sedative). Acest efect poate fi exacerbat de alte medicamente sedative sau de alcool. Atenție la riscul de detresă respiratorie.

■ Sunt remedii anticolinergice (pot provoca gură uscată, vedere încețoșată, constipație). Acest efect poate fi exacerbat de alte medicamente anticolinergice, cum ar fi remediile antihistaminice sau antipsihotice. Atenție la afectarea cognitivă și la obstrucția gastrointestinală.

■ Sunt blocante adrenergice $\alpha 1$ (pot induce hipotensiune arterială posturală). Acest efect poate fi exacerbat de alte medicamente care blochează receptorii $\alpha 1$ adrenergici și de medicamentele antihipertensive în general. Atenție la căderi. Adrenalina în combinație cu blocanții $\alpha 1$ poate duce la hipertensiune arterială.

- Sunt aritmogene. Este necesară prudență în cazul asocierii cu alte medicamente care pot modifica conductibilitatea cardiacă direct (de ex., asocierea ADT cu antiaritmice sau fenotiazine) sau indirect prin potențialul de a provoca tulburări electrolitice (de ex., asocierea ADT cu remedii diuretice).
- Scad pragul de convulsii. Este necesară prudență cu alte medicamente proconvulsivante (de ex., antipsihotice) și în special dacă pacientul urmează tratament pentru epilepsie (pot fi necesare doze mai mari de anticonvulsivante).
- Sunt pro-serotonergice (de ex., *Amitriptylinum*, *Imipraminum*, *Clomipraminum*). Există probabilitatea de interacțiune cu alte medicamente serotonergice (de ex., *Tramadolum*, *ISRS*, *Selegilinum*, *triptanele*) și, pot provoca sindrom serotonergic.

ISRS / IRSN [85, 359, 422, 428, 619, 724]

- Cresc neurotransmisia serotonergică. Principala preocupare apare atunci, când sunt prescrise împreună cu alte medicamente serotonergice, datorită riscului de sindrom serotonergic.
- Inhibă agregarea trombocitelor și cresc riscul de sângerare, în special, la nivelul tractului gastrointestinal superior. Acest efect este exacerbat de Aspirină și AINS.
- Mai probabil decât alte antidepresive pot provoca hiponatremie. Acest lucru poate exacerba tulburările electrolitice cauzate de alte medicamente, cum ar fi diureticele.
- În asociere cu medicamentele care induc hiperprolactinemie (de ex., antipsihoticele “atipice”) influențează asupra densității minerale osoase și, pot provoca osteopenie/osteoporoză, asociată cu risc de căderi, vătămare corporală, fracturi de col femural.

IMAO [358, 729]:

- Previne distrugerea neurotransmițătorilor monoaminici (noradrenalină, dopamină). Astfel, medicamentele simpatomimetice și dopaminergice pot conduce la supraîncărcare cu monoamine și criză hipertensivă. Petidina și alimentele fermentate pot avea același efect.
- Pot interacționa cu medicamentele serotonergice crescând considerabil riscul de sindrom serotonergic. Evitați/minimizați problemele prin: **(a)** în caz polipragmazie cu antidepresive, vor fi selectate medicamente ținând cont de interacțiuni și, vor fi monitorizate cu atenție efectele adverse atunci, când este adăugat al doilea antidepresiv; **(b)** se va evita prescrierea concomitentă a altor medicamente cu o proprietăți farmacologice similare, dar care nu sunt comercializate ca antidepresive (de ex., *Atomoxetine*, *Bupropionum*).

C.2.3.9. EVOLUȚIA

Caseta 74. Evoluția tulburărilor depresive

Evoluția tulburării depresive majore este relativ variabilă. Unele persoane prezintă foarte rar sau deloc remisiune (o perioadă de 2 sau mai multe luni fără simptomatologie, sau cu numai unul sau două simptome de intensitate ușoară), în timp ce alții au episoade multiple separate de perioade de mulți ani fără simptome sau cu simptome puține. Este important să se facă distincția între persoanele care solicită tratament în timpul unei exacerbări a unei afecțiuni depresive cronice și cei ale căror simptome au apărut recent. Cronicitatea simptomatologiei depresive crește în mod semnificativ probabilitatea prezenței comorbide a tulburărilor de personalitate, anxioase și ale consumului de substanțe, și scade probabilitatea ca tratamentul să fie urmat de dispariția completă a simptomelor. De aceea, este util ca persoanelor care prezintă simptome depresive să li se solicite să identifice ultima perioadă cu durată de cel puțin 2 luni în cursul căreia nu au manifestat niciun simptom depresiv.

Recuperarea începe în mod tipic în 3 luni de la debut la doi din cinci indivizi cu depresie majoră și în decurs de 1 an la patru din cinci indivizi. Caracterul recent al debutului este un determinant puternic al probabilității de recuperare într-un interval de timp scurt, și multe persoane care au depresie numai de câteva luni pot prezenta o remisiune spontană. Factorii asociați cu rate de recuperare mai reduse, alții decât durata episodului actual, includ elementele psihotice, anxietatea marcată, tulburările de personalitate și severitatea simptomelor.

Riscul de recurență scade progresiv în timp pe măsură ce durata remisiunii crește. Riscul este mai ridicat la persoanele al căror episod anterior a fost sever, la persoanele tinere și la cei care au prezentat deja episoade multiple. Persistența chiar și a simptomelor depresive ușoare în timpul remisiunii reprezintă un factor predictiv puternic pentru recurență.

Multe afecțiuni bipolare debutează cu unul sau mai multe episoade depresive, și un procent semnificativ de persoane care inițial par a avea tulburare depresivă majoră au de fapt tulburare bipolară. Această situație este mai probabilă la persoanele cu debut al afecțiunii în adolescență, la cei care prezintă elemente psihotice, precum și la cei cu istoric familial de tulburare bipolară. Prezența unui specificator „cu elemente mixte” crește de asemenea riscul de diagnosticare ulterioară cu manie sau hipomanie. Tulburarea depresivă majoră, în special dacă este însoțită de elemente psihotice, poate evolua și spre schizofrenie, evoluție care este mult mai frecventă decât situația inversă.

În ciuda diferențelor importante între sexe în ceea ce privește ratele prevalenței tulburărilor depresive, nu par a exista diferențe clare între sexe în ceea ce privește fenomenologia, evoluția sau răspunsul la tratament. În mod similar, nu există efecte evidente ale vârstei actuale asupra evoluției tulburării depresive majore sau răspunsului la tratament. Există însă unele diferențe în ceea ce privește simptomatologia, hipersomnia și hiperfagia fiind mai probabile la persoanele tinere, iar simptomele de melancolie, în special tulburările psihomotorii, fiind mai frecvente la persoanele vârstnice. Probabilitatea tentativelor de suicid este mai redusă la persoanele de vârstă mijlocie și la persoanele vârstnice, dar nu și riscul de înfăptuire a suicidului. Depresia cu debut la vârste mai tinere are un caracter familial mai pronunțat și se asociază mai frecvent cu tulburări de personalitate. Evoluția tulburării depresive majore la o persoană nu se modifică în general odată cu înaintarea în vârstă. Durata medie de timp până la remisiune pare să fie stabilă pe perioade lungi de timp, iar în general probabilitatea de a fi într-un episod nu crește sau scade cu timpul.

Studiile preliminare sugerează că cursul bolii poate fi asociat cu modificări structurale ale creierului. De exemplu, un studiu prospectiv de imagistică magnetică de un an a urmărit pacienți cu depresie majoră unipolară rezistentă la tratament (n = 26) care au fost tratați cu farmacoterapie și a constatat că remisiunea a fost asociată cu creșteri subtile ale volumului hipocampului și ale grosimii corticale, în timp ce neremisiunea. A fost asociată cu scăderea volumului și a grosimii [516].

Cursul bolii pentru tulburarea depresivă majoră (depresia majoră unipolară) este eterogen, ceea ce poate reflecta faptul că tulburarea reprezintă o varietate de boli care diferă în patogeneza, prezentarea clinică și răspunsul la tratament [30, 158]. Pacienții pot prezenta un singur episod depresiv major, pot urma un curs foarte recurent, cu rezoluția completă a simptomelor între episoade sau își pot petrece o mare parte din viață luptă cu simptome persistente, fluctuante. Episoadele depresive pot varia în intensitate de la stări care produc o afectare limitată și sunt puțin observate de ceilalți, până la stări catatonice sau psihotice care fac pacientul incapabil de auto-îngrijire.

Deși marea majoritate a episoadelor depresive majore se termină în cele din urmă [40, 82, 294, 614], unii pacienți sunt bolnavi o mare parte a vieții din cauza recurențelor și/sau a episoadelor îndelungate. Un studiu observațional prospectiv de 12 ani pe 431 de pacienți cu tulburare depresivă majoră, care au căutat tratament la aportul studiului, a constatat că aceștia au fost depresivi pentru 59% (media medie) din timpul de urmărire [263]. Într-un studiu observațional prospectiv de șase ani, pe 903 pacienți cu tulburare depresivă majoră, dintre care majoritatea au fost tratați în instituții de îngrijire primară, simptomele au fost prezente pentru 50 până la 100% din timpul de urmărire la 36% dintre pacienți [690].

Recuperare — Timpul mediu până la recuperarea după un episod depresiv major în studiile observaționale prospective este de aproximativ 20 de săptămâni [40, 614]. Această constatare este consecventă la pacienții tratați cu mai multe episoade recurente (până la cinci) și pentru persoanele din comunitate care nu au căutat tratament.

Studiile observaționale prospective au descoperit că probabilitatea de recuperare după depresia majoră scade progresiv pe măsură ce durata episodului crește [40, 614].

Episoadele depresive majore pot remite rapid. Studiile observaționale prospective au constatat că episoadele (dintre care unele netratate) s-au remis adesea la scurt timp după debut (de exemplu, <8 săptămâni), într-o manieră reproductibilă la diferite populații de pacienți [40, 618]. În plus, remiterea episoadelor depresive care apare în timpul tratamentului care este început la scurt timp după debutul episodului pare adesea a fi rezultatul unui efect placebo [299, 531]. Astfel, pentru depresia ușoară până la moderată cu debut recent și fără suicid sau psihoză, reasigurarea și așteptarea atentă cu urmărire pe termen scurt (de exemplu, două săptămâni) pot fi o alternativă rezonabilă la tratamentul antidepresiv.

Există mai mulți factori de risc pentru o perioadă mai lungă de recuperare după depresia majoră, care au fost identificați în cel puțin două studii observaționale prospective separate care au inclus cel puțin doi ani de urmărire și nu s-au limitat la o anumită vârstă sau subgrup de diagnostic:

- Durată mai lungă a episodului la momentul inițial
- Severitate mai mare a simptomelor de bază
- Caracteristici psihotice (de exemplu, iluzii și/sau halucinații)
- Niveluri mai ridicate de anxietate
- Tulburări comorbide preexistente, inclusiv tulburări de personalitate
- Niveluri ridicate de nevroticism
- Funcționare psihosocială mai slabă
- Maltratare în copilărie [8, 9, 25, 41, 42, 43, 104, 163, 174, 225, 283, 286, 334, 572, 607, 636,

639]

Recidivă — Tulburarea depresivă majoră este foarte recurentă [26, 55, 82, 528]:

• Într-un studiu prospectiv al indivizilor din populația generală olandeză care și-au revenit după un episod de depresie majoră (n = 687), rata cumulativă a recurenței la:

- 5 ani a fost 13 la sută
- 10 ani a fost 23 la sută
- 20 de ani a fost 42 la sută

• Într-un studiu prospectiv pe 318 pacienți care s-au recuperat după un episod depresiv major și au fost evaluați semestrial sau anual timp de până la 10 ani, 64% au suferit cel puțin un episod ulterior. Timpul median până la recidivă pentru primul episod recurent a fost de aproximativ 3 ani, iar pentru episoadele ulterioare a fost de 1 până la 1,5 ani.

Riscul de recidivă pare să fie cel mai mare în primele câteva luni după recuperarea după un episod depresiv major. Ulterior, probabilitatea de recidivă scade progresiv pe măsură ce durata recuperării (bunăstarea) crește. De exemplu, un studiu prospectiv a constatat că printre 318 pacienți care s-au recuperat după un episod depresiv major, aproximativ:

- 15% în lunile 13 până la 18
- 13% în lunile 19 până la 24
- 11 la sută în lunile 25 până la 30
- 9% în lunile 31 până la 36 [196]

Există mai mulți factori de risc pentru o viață lungă de recuperare după depresia majoră, care au fost identificate în cele două studii observaționale prospective separate care au inclus cel puțin doi ani de urmărire și nu s-au limitat la o anumită vârstă sau subgrup. De diagnostic:

- Durată mai lungă a episodului la momentul inițial
- Severitate mai mare a simptomelor de bază
- Caracteristici psihotice (de exemplu, iluzii și/sau halucinații)
- Niveluri mai ridicate de anxietate
- Tulburări comorbide preexistente, inclusiv tulburări de personalitate
- Niveluri ridicate de nevroticism
- Funcționare psihosocială mai slabă

• Maltratare în copilărie [9, 25, 41, 42, 43, 104, 140, 160, 163, 174, 221, 222, 283, 286, 334, 451, 572, 587, 596, 607, 615, 618, 622, 629, 636, 639]

Cursul pe termen lung al bolii — Pentru orice pacient individual care suferă mai mult de un episod de depresie majoră, timpul până la recuperare și timpul până la reapariție sunt inconsecvente în mai multe episoade [292, 613, 614]. Cu toate acestea, studiile prospective pe termen lung ale pacienților cu depresie majoră, care primesc diferite niveluri de tratament sau deloc, au descoperit că cursul bolii rămâne același pentru cohortă în timp, inclusiv [7, 40, 292, 613, 614]:

- Timpul mediu până la recuperarea după un episod de depresie majoră
- Probabilitatea de recidivă
- Cantitatea de timp bolnavă cu depresie majoră

De exemplu, un studiu a urmărit prospectiv 220 de pacienți cu tulburare depresivă majoră timp de 20 de ani și a examinat proporția de săptămâni bolnave cu depresie majoră. Cei 20 de ani de urmărire

au fost grupați în perioade de cinci ani pentru a determina dacă proporția de săptămâni bolnave de depresie s-a schimbat cu timpul suplimentar, iar pacienții au fost împărțiți în trei grupuri în funcție de vârsta lor la momentul studiului (vârsta medie 25, 36 și 55 de ani). Ani). Cantitatea de timp bolnav de depresie nu s-a schimbat pe măsură ce pacienții au trecut de la a treia decadă de viață la a cincea decadă, de la a patra la a șasea decadă sau a șasea la a opta decadă de viață.

Caracteristicile clinice care sunt prezente în timpul episodului inițial de depresie majoră unipolară pot fi asociate cu o povară mai mare a simptomelor depresive pe parcursul vieții. De exemplu, un studiu retrospectiv, multinațional, bazat pe comunitate asupra indivizilor ($n > 8000$) a constatat că vârsta timpurie de debut, ideea și comportamentul suicidar, disforia severă și anxietatea în timpul primului episod de depresie majoră unipolară au fost asociate cu o persistență mai mare și severitate a simptomelor depresive ulterioare [684].

Clinicienii pot concluziona că evoluția bolii tinde să se înrăutățească în depresia majoră (de exemplu, episoadele par să devină progresiv mai lungi sau mai frecvente), când de fapt nu este, deoarece pacienții care prezintă mai multe simptome au mai multe șanse să continue să viziteze clinicienii decât cei care rămân eutimic pentru perioade lungi.

Cursul bolii — Depresia postpartum netratată se poate rezolva spontan sau cu tratament sau se poate dezvolta într-o tulburare depresivă persistentă (cronică). O analiză a eșantioanelor clinice și comunitare de pacienți tratați și netratați a concluzionat că episoadele de depresie majoră postpartum durează cel puțin un an la 30 până la 50% dintre pacienți [697]. Acest lucru pare să fie aproximativ comparabil cu ceea ce se observă pentru episoadele de depresie majoră care apar în afara puerperiului.

Pacienții care se recuperează după un episod de depresie postpartum sunt expuși riscului de recidivă [13, 262]. Evaluările estimează că printre femeile cu depresie postnatală, recurența depresiei postpartum și/sau non-postpartum apare în aproximativ 40 până la 50 la sută [303]. Cu toate acestea, riscul de recurență la femeile cu un episod de depresie majoră postnatală și la femeile cu un episod de depresie majoră nonpuerperală pare a fi comparabil [590].

C.2.3.10. SUPRAVEGHEREA

Scopul de bază al supravegherii clinice prospective constă în menținerea remisiunii și prevenirea recidivei. Când starea unui pacient se îmbunătățește, frecvența consultărilor poate fi redusă la una la fiecare trei luni (eventual prin telefon), până când plângerile dispar. Pacienții sunt încurajați să monitorizeze simptomele sau declanșarea lor și să contacteze medicul generalist când există o șansă de recidivă. În caz că un pacient a început să folosească un antidepresiv și are efecte benefice, utilizarea medicamentelor trebuie să continue pe o perioadă de cel puțin șase până la douăsprezece luni după remisie. Ulterior, utilizarea preparatelor medicale poate fi terminată treptat, cu grijă la orientare și la simptomele de sevraj.

C.2.3.11. REABILITAREA

Caseta 75. Reabilitarea/supraveghere

Consultații de follow-up – supraveghere

Pacienții cu simptome de depresie au consulturi de follow-up în termen de 1 – 2 săptămâni de la prima consultație pentru a li se monitoriza simptomele, sau mai devreme, atunci când este necesar. În cazul când, plângerile se reduc sau încetează, nu este necesară o consultație suplimentară. În cazul când, simptomele nu se reduc, Medicul de Familie poate investiga în continuare o posibilă depresie și/sau decide să intensifice tratamentul.

Pacienții cu depresie, care sunt tratați în practica generală trebuie examinați în fiecare săptămână sau o dată la 2 săptămâni. În cadrul acestor ședințe sunt discutate plângerile, funcționarea, obiectivele de tratament și tratamentul medicamentos.

Psihoeducație sau biblioterapie

Psihoeducația sau biblioterapia furnizează informații vizând simptomele depresiei; cauzele posibile ale depresiei; evoluția în timp a acestora și sfaturile individuale privind stilul de viață (în special în contextul abuzului de alcool sau substanțe); auto-managementul; auto-suportul ghidat și posibilitățile de tratament prin intermediul internet-ului. Medicul de familie poate utiliza un prospect

pentru pacienți, link-uri către site-urile relevante sau grupuri de pacienți. Medicul de familie le explică tuturor pacienților cu depresie proveniența simptomelor de depresie și că acestea sunt un fenomen trecător. Necesită a fi discutate problemele relevante, ce țin de serviciu, familie, relaționarea cu alte persoane. Sunt analizate și soluțiile posibile ale problemelor discutate. Medicul generalist le explică tuturor pacienților cu depresie că ele nu prezintă pericol, iar tratamentul poate reduce simptomele. Psihoeducația constă în evidențierea împreună cu pacientul a “cercului vicios” al depresiei, încurajează pacientul spre un mod activ de viață și, asigură consiliere pentru reducerea comportamentelor de izolare.

C.2.4. STĂRILE DE URGENȚĂ

În cadrul tulburărilor depresive pot fi prezente următoarele stări de urgență:

- Comportament suicidal (vezi protocolul separat)
- Sindrom serotoninergic (vezi C.2.5.2)
- Sindromul de întrerupere (vezi C.2.5.3)
- Hiponatremie (vezi C.2.5.6)
- Cardiotoxicitate (vezi C.2.5.4)
- Hiperprolactinemie (vezi C.2.5.5)

C.2.5. COMPLICAȚIILE BOLII, TERAPIEI LA PACIENȚII CU TULBURĂRI DEPRESIVE

C.2.5.1. COMPLICAȚIILE DEPRESIEI POSTPARTUM

Caseta 76. Complicațiile depresiei postpartum ⁵

Depresia postpartum afectează funcționarea mamei, este asociată cu alimentația și sănătatea proastă a nou-născuților și poate interfera cu alăptarea, legătura dintre mamă și sugar, îngrijirea sugarului și a altor copii și relația femeii cu partenerul ei. În plus, depresia postpartum este asociată cu dezvoltarea anormală, tulburări cognitive și psihopatologie la copii.

Alăptarea — Depresia postpartum pare să fie asociată cu un risc crescut de a nu alăpta:

Deteriorarea legăturii cu sugarul — Depresia maternă postpartum poate interfera cu legătura maternă-sugar.

Îngrijirea sănătății copiilor — Depresia postnatală pare să fie asociată cu îngrijirea sănătății mai proastă a copiilor:

- **Somnul sugarilor** – Mamele cu depresie postnatală pot avea mai puține șanse să își poziționeze copiii în mod corespunzător pentru somn.
- **Vaccinările copiilor** – Copiii mamelor deprimate pot fi mai puțin probabil să primească vaccinări.

Depresia postnatală poate compromite, de asemenea, practicile de siguranță, cum ar fi utilizarea scaunelor de mașină pentru sugari și a huselor pentru prize electrice.

Dezvoltare anormală a sugarului și a copilului — Depresia maternă postpartum pare să fie asociată cu dezvoltarea anormală a sugarului.

Tulburări cognitive și psihopatologie la copil — Depresia postpartum pare să fie asociată cu deficiențe cognitive și psihopatologie la copii.

Discordia conjugală — Depresia postpartum poate tensiona relația conjugală. La rândul său, tensiunea conjugală poate explica parțial efectele adverse ale depresiei materne postpartum asupra sănătății copilului.

Sinuciderea — Deși sinuciderea este o cauză principală de deces la femeile postnatale, rata absolută a sinuciderilor în perioada postpartum este foarte scăzută și variază de la aproximativ 1 la 5 la 100.000 de născuți vii.

Infanticid — Ruminarea despre a vătăma copilul poate apărea în depresia postpartum. Pacienții pot descrie aceste gânduri ca fiind „înfricoșătoare” sau înspăimântătoare și, de obicei, nu exprimă nicio intenție de a dori să-și rănească copilul. Gândurile de a răni copilul sunt, în general, experimentate

⁵ Adele Viguera, Postpartum unipolar major depression: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis preluat dinUpToDate ianuarie 2023

ca nedorite, inacceptabile (ego-distonice) și intruzive și, de obicei, nu sunt dezvăluite decât dacă pacienții sunt chestionați direct.

Ruminația despre vătămarea copilului se poate datora psihozei postpartum și ar trebui să determine o evaluare a simptomelor psihotice, cum ar fi ideile delirante sau halucinațiile. Ca parte a evaluării, clinicienii trebuie să distingă ruminația despre rănirea copilului fără intenție (un gând intruziv nedorit), de ruminația cu intenție, care este adesea observată în psihoza postpartum.

C.2.5.2. SINDROMUL SEROTONINERGIC.

Caseta 77. Sindromul serotoninergic. Definiție.

Sindromul Serotoninergic reprezintă totalitatea simptomelor provocate de surplusul serotoninei în organism, ca urmare a utilizării iraționale a remediilor serotoninergice sau ca urmare a interacțiunii diverselor grupe de medicamente care pot induce acest sindrom [352].

Cauzele excesului de serotonină sunt reprezentate de utilizarea în scop terapeutic sau recreațional a substanțelor cu efect serotoninergic. Dintre medicamentele implicate mai frecvent în declanșarea sindromului serotoninergic sunt citate antidepresivele (în special cele cu efect de inhibiție a recaptării sau metabolizării serotoninei), derivații opioizi, agoniștii selectivi ai receptorilor serotoninergici 5-HT₁, utilizați în tratamentul migrenei (triptane) și stimulantele centrale cu efect anorexigen. Alte substanțe implicate mai rar, includ buspironum, derivații sărurilor de litium, antiparkinsonienele, anticonvulsivantele, antiemeticele, antitusivele, antihistaminicele, unele antibiotice și antivirale. De asemenea pot induce sindromul serotoninergic derivații morfinei, opioidele sintetice, cocaina, amfetamina și unele halucinogene [465].

Caseta 78. Sindromul Serotoninergic. Simptome clinice.

Simptomele tind să se dezvolte rapid după expunerea la asocierea de medicamente cu acțiune de potențare a transmisiei serotoninergice sau a medicamentului precipitant. În 30% cazuri sindromul se dezvoltă în aproximativ o oră, în 60% cazuri – în decurs de 6 ore. În majoritatea situațiilor clinice de toxicitate serotoninică simptomele se instalează pe parcursul primelor 24 de ore de la expunere. Spectrul simptomatic poate varia de la tremurături abia perceptibile până la hipertermie și șoc care pun viața în pericol.

Tabloul clinic poate include **tulburări psihice** (agitație, confuzie, hipomanie, halucinații); **neurologice** (cefalee, mioclonii, tremor, hiperkinezie, hiperreflexie, convulsii, comă); **cardiovasculare** (tahicardie, hipertensiune arterială); **digestive** (greață, vome, diaree, dureri abdominale); **vegetative** (transpirații, frisoane, febră înaltă, midriază). Evoluția către exitus poate fi determinată de instalarea unei hipertermii cu rabdomioliză, insuficiență renală acută, acidoză metabolică, coagulare intravasculară diseminată și stare de șoc [465].

Cazurile clinice de sindrom serotoninergic au fost examinate de până la 12 investigatori diferiți, iar cele mai frecvente simptome raportate în diferite studii, au inclus: (1) confuzie ($n = 16$), (2) hipomanie ($n = 8$), (3) neliniște ($n = 17$) și (4) mioclonie ($n = 13$) [627].

Criteriile de diagnostic elaborate de Sternbach H., (1991) s-au bazat pe includerea a trei sau mai multe dintre cele mai frecvent observate simptome la cei 38 pacienți investigați. Principala deficiență a criteriilor Sternbach a fost includerea a patru simptome separate cu referință la alterarea stării de sănătate mintală (confuzie/hipomanie, agitație și incoordonare), care au făcut posibilă diagnosticarea sindromului serotoninergic doar în baza modificărilor statusului psihic [78].

Cele mai recente criterii de diagnostic au fost dezvoltate de Dunkley și colab. În anul 2003 [78].

Criteriile lui Dunkley au fost elaborate în baza datelor din domeniul toxicologiei (*Hunter Area Toxicology Service*), incluzând pacienți care au supradozat cel puțin un medicament serotoninergic. Un arbore decizional a fost construit prin includerea simptomelor ce demonstau o frecvență semnificativă statistic la pacienții cu sindrom serotoninergic și care, au fost diagnosticați de un toxicolog medical. Acest algoritm de diagnostic a fost mai sensibil (84% vs. 75%), dar și mai specific (97% vs. 96%) pentru diagnosticarea sindromului serotoninergic în comparație cu criteriile elaborate de Sternbach H [78].

Criteriile Hunter privind toxicitatea serotoninei sunt considerate “standardul de aur” pentru diagnosticarea acestei patologii. Ele includ următoarea triadă: (1) status psihic alterat, (2) excitație neuromusculară și (3) disfuncția sistemului nervos autonom (vegetativ). Simptomele apar de obicei în decurs de 1 oră de la expunerea la medicamentele declanșante la 30% dintre pacienți și în decurs de șase ore la 60% dintre pacienți [399].

Pericolele potențiale ale administrării simultane a două antidepresive serotonergice includ interacțiuni farmacodinamice (sindrom serotoninic, hipotensiune, somnolență, datorate creșterii nivelurilor plasmatiche ale antidepresivelor triciclice, *de ex.*, în cazul asocierii acestora cu unele dintre ISRS) [649].

Simptomele clinice ale sindromului serotoninic (expuse în ordinea creșterii severității acestora) sunt: (1) *Neliniște*, (2) *Diaforeză (transpirații abundente)*, (3) *Tremor*, (4) *Frison*, (5) *Mioclonus*, (6) *Confuzie*, (7) *Convulsii*, (8) *Deces* [421, 628].

Severitatea sindromului serotonergic poate fi diferită.

În **cazurile ușoare**, caracteristicile predominante sunt: (1) hipertensiunea arterială ușoară și tahicardia; (2) midriaza, diaforeza, frisonul, tremorul; (3) mioclonia și hiperreflexia. Pacienții cu un *sindrom de severitate ușoară* sunt de obicei febrili.

La pacienții cu *sindrom de severitate moderată*, de obicei sunt prezente simptomele descrise anterior, la care se pot asocia: (4) hipertermia (în limitele a 40°C), (5) zgomotele intestinale hiperactive, (6) clonusul ocular orizontal sau/și plantar, (7) agitația psihomotorie ușoară, (8) hipervigilența și vorbirea presată.

În **cazurile severe**, pacienții au toate simptomele de mai sus, plus: (9) hipertermia peste 41,1°C, (10) modificările evidente ale pulsului și presiunii arteriale, (11) rigiditatea musculară, (12) delirul, (13) conștiința confuză, care alternează între oneiroid, delirium și amenție.

Cazurile severe pot induce **complicații**, de genul: *convulsiilor, rabdomiolizei, mioglobinuriei, acidozei metabolice, insuficienței renale, sindromului de detresă respiratorie acută, insuficienței respiratorii, coagulării intravasculare diseminate, comei și decesului*.

Caseta 79. Sindromul Serotonergic. Management terapeutic.

Managementul sindromului menționat, constă în:

- întreruperea imediată a administrării agenților serotonergici;
- decontaminare gastrointestinală (lavaj gastric, administrarea de cărbune activat);
- rehidratarea organismului prin administrarea de fluide intravenoase;
- tratament simptomatic privind: gestionarea tensiunii arteriale (*asigurarea monitorizării cardiace continue*); reducerea rigidității musculare și hiperpirexie; menținerea funcțiilor vital importante (respiratorii, cardiace, renale);
- administrarea de oxigen pentru a menține saturația cu oxigen peste limita de 93%;
- sedarea cu benzodiazepine sau barbiturice (în caz de necesitate);
- administrarea de antagoniști ai receptorilor serotoninei (Ciproheptadinum, Metisrgid, Chlorpromazinum, Propranololum) [465].

Cazurile refractare pot răspunde la **antidot**, *Ciproheptadinum*, care trebuie administrat per os sau prin sonda naso-gastrală. Eficacitatea *Ciproheptadinum* nu este dovedită, dar mai multe rapoarte de caz susțin utilitatea acestuia la pacienții, care nu răspund la sedare și îngrijirile de susținere [352].

Tratamentul poate ameliora starea generală de sănătate a pacientului cu sindrom serotoninergic în aproximativ 24 de ore. În Tabelul 20 sunt expuse intervențiile terapeutice pentru sindromul serotoninergic în funcție de severitatea simptomelor.

Tabelul 20. Managementul sindromului serotonergic în funcție de severitatea simptomelor

<i>Simptome clinice</i>	<i>Management terapeutic</i>
Ușoare: hipertensiune arterială ușoară, tahicardie, midriază, diaforeză, tremor, mioclonus, hiperreflexie.	Întreruperea agentului serotonergic, stabilizarea funcțiilor vitale. În cazul unei ușoare agitații asociate cu hipertensiune, tahicardie și subfebrilitate, se administrează

	benzodiazepine (<i>Diazepamum</i>) Monitorizare la fiecare 6 ore.
Moderate: Cele enumerate mai sus plus hipertermie de cel puțin 40°C, zgomote intestinale hiperactive, clonus ocular, plantar, agitație, hipervigilență, vorbire îngreunată.	Toate cele de mai sus, plus: În cazul agitației severe și hipertermiei: antagonist 5-HT (<i>Ciproheptadinum</i> , <i>Chlorpromazinum</i>) Internare în staționar pentru monitorizarea parametrilor cardiaci și supraveghere.
Severe: hipertermie peste 41,1°C, variații dramatice de puls și tensiune arterială, delirium, oneiroid, amnezie, rigiditate musculară marcată.	Toate cele de mai sus, plus: Internare în departamentul ATI. În cazul hipertensiunii sau tahicardiei severe: <i>Esmololum</i> sau <i>Nitroprusiat de sodiu</i> Sedare și miorelaxare, utilizând un miorelaxant nedepolarizant și intubare/ventilație artificială prin respirație dirijată.

Tratamentul hipertensiunii ușoare și al tahicardiei include administrarea de benzodiazepine. Diazepamul, un GABA-mimetic, a fost studiat cel mai mult în acest sens și, s-a dovedit a fi eficient pentru diminuarea simptomelor hiperadrenergice ale sindromului serotoninergic [81, 469]. Prin urmare, diazepamul nu numai că funcționează pentru a sedea pacientul, dar poate, de asemenea, asigura controlul hipertensiunii arteriale ușoare și a tahicardiei, în plus, poate reduce febra [469].

În caz de hipertensiune arterială severă și tahicardie, trebuie utilizat *Esmolol* sau *Nitroprusiat de sodiu* cu acțiune de scurtă durată. Agenții cu acțiune prelungită precum *Propranololum* **nu trebuie utilizați** deoarece pot provoca hipotensiune arterială și pot masca tahicardia. Mascarea tahicardiei este un fenomen nedorit, deoarece tahicardia poate fi utilizată pentru a urmări răspunsul la tratament și pentru a evalua ameliorarea/agravarea stării generale a pacientului. Dacă pacientul rămâne încă agitat după utilizarea benzodiazepinelor și stabilizarea semnelor vitale, pot fi administrați *antagoniști ai serotoninei*. Antagoniștii receptorilor 5HT-2A s-au dovedit a fi cei mai eficienți. Studiile pe animale au arătat că, din cauza antagonismului receptorilor 5-HT_{2A}, atât *Ciproheptadinum*, cât și *Chlorpromazinum* în doze mari pot fi utilizate pentru a preveni hipertermia și letalitatea în sindromul serotoninergic. *Ciproheptadinum* este cel mai puternic antagonist al receptorului 5HT-2A și, prin urmare, poate fi mai eficient decât *Chlorpromazinum* [470].

Ciproheptadinum este recomandat în doză inițială de 12 mg, cu adăugarea a câte 2 mg la fiecare 2 ore dacă simptomele persistă. O doză de întreținere de 8 mg trebuie utilizată la fiecare 6 ore odată ce starea de sănătate a pacientului s-a stabilizat.

Chlorpromazinum poate provoca hipotensiune ortostatică severă și, prin urmare, nu trebuie utilizat la pacienții care sunt deja hipotensivi.

Minimizarea activității musculare în exces și măsurile de răcire corporală (împachetări reci, pungi de gheață pe vasele magistrale, etc.) pot fi utilizate pentru a reduce hipertermia. Antipireticele nu sunt utile pentru tratamentul hipertermiei în sindromul serotoninergic, deoarece temperatura corporală ridicată este secundară creșterii activității musculare și nu se datorează unei modificări a punctului de referință al temperaturii hipotalamice [81].

În cazul în care, hipertermia este peste 41,1°C, pacientul trebuie sedat, relaxat cu un agent miorelaxant nedepolarizant, cum ar fi *Vecuronium*, și intubat (transferat la respirație artificială). *Succinilcolinum* nu trebuie utilizat din cauza riscului de hiperkaliemie și a posibilei agravări a rabdomiolizei.

Olanzapinum și *Risperidonum* (antipsihotice atipice) au fost raportate, în mod paradoxal, drept remedii care, pot induce sindromul serotoninergic, dar și că medicamentele utile în tratamentul acestui sindrom [81]. Un raport de caz, prezentat în literatură de Haslett și Kumar, 2005 a remarcat dezvoltarea sindromului serotoninergic la un pacient cu tulburare afectivă bipolară, după ce *Olanzapinum* a fost adăugat la tratamentul cu derivați ai sărurilor de Litium și Citalopramum. Se crede că mecanismul este explicat de antagonismul exercitat pe receptorii 5-HT_{2A} și 5-HT_{3A} de către acest antipsihotic atipic, rezultând acumularea serotoninei și activarea cumulativă a receptorilor 5-HT_{1A}. De asemenea, se crede că, acest mecanism se află în spatele sindromului

serotonergic cauzat de Mirtazapinum și Fentanilum [189, 200].

Bromocriptinum, un agonist al dopaminei utilizat în tratamentul sindromului de împregnare malignă cu neuroleptice, poate exacerba sindromul serotonergic prin creșterea nivelului de serotonină, astfel, *Bromocriptinum* ar fi un medicament contraindicat în tratamentul sindromului serotonergic [81].

C.2.5.3. SINDROMUL DE ÎNTRERUPERE (REBOUND, DISCONTINUARE)

Caseta 80. Simptomele sindromului de întrerupere (rebound, discontinuare)

Termenul „simptome de întrerupere” (simptome rebound) este folosit pentru a descrie simptomele experimentate de pacienți la întreruperea medicamentelor prescrise și, care nu sunt medicamente asociate cu risc de dependență. Există o diferență semantică importantă între simptomele „întreruperii” și „sevrăjului” – acesta din urmă implicând dependență, primul nu. Deși această distincție este importantă pentru terminologia medicală precisă, poate fi irelevantă pentru experiența pacientului. Simptomele de întrerupere pot apărea după întreruperea multor clase de medicamente, inclusiv antidepresive și, uneori pot fi explicate în contextul „rebound-ului receptor” [53] (de ex., un antidepresiv cu efecte adverse anticolinergice puternice poate fi asociat cu diaree la întreruperea tratamentului).

Simptomele de întrerupere pot fi complet noi sau similare cu unele dintre simptomele maladiei și, prin urmare, nu pot fi atribuite altor cauze. De asemenea, este mai probabil să aibă un debut mai devreme, în timp ce simptomele recurente ale tulburării inițiale, prezintă în general, o revenire treptată [108]. Simptomele rebound pot fi divizate în **șase categorii**: (1) afective (de ex., iritabilitate); (2) gastro-intestinale (de ex., greață); (4) neuromotorii (de ex., ataxie); (5) vasomotorii (de ex., diaforeză); (6) neurosenzoriale (de ex., parestezie); și altele (de ex., creșterea intensității și frecvenței viselor)[53]. Rareori, poate apărea agitația maniacală [452]. Prevalența raportată a simptomelor de întrerupere variază foarte mult [108], dar simptomele, sunt probabil experimentate de cel puțin 33% dintre pacienți [107, 508, 663, 682] și sunt observate într-o oarecare măsură după administrarea tuturor antidepresivelor [108, 645], cu posibilele excepții în cazul utilizării *Agomelatinum* [167] și *Vortioxetinum*.

Debutul simptomelor are loc, de obicei, în câteva zile de la întreruperea tratamentului (în funcție de perioada de semiviață ($T_{1/2}$) a antidepresivului) sau ocazional în timpul reducerii treptate a dozei, sau după oprirea bruscă a medicamentului (fenomenul fiind mai frecvent în cazul medicamentelor cu durată scurtă de înjumătățire). Simptomele pot varia ca durată, formă și intensitate și pot apărea în orice combinație [108]. Ele sunt de obicei ușoare, dar uneori pot fi severe și prelungite. Percepția severității simptomelor este probabil agravată de absența avertizărilor prealabile în acest sens din partea personalului medical [457].

Agomelatinum pare să fie asociat cu un risc foarte scăzut, de simptome de întrerupere [167]. Simptomele de întrerupere a *Mirtazapinum* par a fi caracterizate prin anxietate, atacuri de panică, insomnie, iritabilitate și greață. Simptomele întreruperii a *Bupropionum* sunt documentate în puține studii de caz, dar par în general similare cu cele observate la întreruperea ISRS. *Vortioxetinum* la întreruperea bruscă a administrării, a prezentat simptome de întrerupere similare cu placebo, posibil din cauza timpului de înjumătățire relativ lung. Rezumatul caracteristicilor produsului sugerează că este posibilă retragerea bruscă a *Vortioxetinum* [369], în timp ce informațiile de prescriere din SUA recomandă reducerea treptată a dozelor mai mari la 10 mg/zi (timp de minimum o săptămână) înainte de oprirea administrării [642].

Afectarea funcționării zilnice, datorată simptomelor de întrerupere, experimentată de pacienții ce au administrat anterior antidepresive, le pot crea impresia că, antidepresivele conduc la dependență, motiv pentru care, în cazul episoadelor depresive repetate, pacienții nu acceptă tratamentul. Există, de asemenea, dovezi privind apariția gândurilor suicidale la întreruperea tratamentului cu *Paroxetine* [663].

Caseta 81. Cine este cel mai expus riscului să dezvolte sindromul rebound? [182, 184, 348, 484]

Deși oricine poate prezenta simptome de întrerupere, riscul este crescut în cazul antidepresivelor cu timp de înjumătățire scurt [108] (de ex., *Paroxetinum*, *Venlafaxinum*), în special în cazul, în care nu sunt administrate în mod regulat. Două treimi (33%) dintre pacienții cărora le-au fost prescrise antidepresive periodice (timp de câteva zile) omit administrarea unor doze [411], iar mulți pacienți opresc antidepresivele brusc [682]. Riscul este, de asemenea crescut la pacienții, care întrerup brusc antidepresivul după o perioadă de 8 săptămâni sau mai mult administrare sistematică [319], la cei care iau doze mari de antidepresive, cei care au dezvoltat simptome de anxietate la începutul terapiei cu antidepresive (în special cu ISRS), cei care primesc alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central (de ex., antihipertensive, antihistaminice, antipsihotice), la copii și adolescenți [108].

Simptomele întreruperii antidepresivelor sunt frecvente la nou-născuții din femeile care iau antidepresive.

Caseta 82. Cum pot fi evitate simptomele de întrerupere (rebound) ale terapiei cu antidepresive? [182, 184, 348, 484]

În general, terapia antidepresivă trebuie întreruptă timp de cel puțin 4 săptămâni (această perioadă de timp nu este necesară în cazul *Fluoxetinum*) [457]. Cu cât perioada de semivie (T_{1/2}) a medicamentului este mai scurtă, cu atât este mai important ca această regulă să fie respectată. Pacienții care au administrat *IMAO* ar putea necesita reducerea treptată a dozei pe o perioadă mai lungă. *Tranilciprominum* poate fi deosebit de dificil de oprit [135]. Pacienții cu risc în sensul instalării simptomelor de întrerupere (vezi datele expuse mai sus în această secțiune) pot avea nevoie de o reducere mai lentă. *Agomelatinum* și *Vortioxetinum* pot fi probabil, oprite brusc.

Mulți oameni suferă de simptome de întrerupere în ciuda reducerii lente chiar și în cazurile, când au fost adecvat informați cu privire la simptomele de întrerupere [108, 663]. Pentru acești pacienți ar trebui discutată opțiunea opririi bruște a medicației. Unii pot prefera să se confrunte cu 1-2 săptămâni de simptome intense, mai degrabă decât să experimenteze simptome mai puțin severe timp de câteva luni. De notat că, deși reducerea graduală ca abordare standard are sens intuitiv, un avantaj semnificativ pentru reducerea treptată în comparație cu întreruperea bruscă nu este susținută de o revizuire sistematică a surselor de literatură disponibile [108].

Caseta 83. Tratamentul simptomelor sindromului de întrerupere (rebound) [182, 184, 348, 457]

Există puține studii sistematice în acest domeniu. Tratamentul este pragmatic. Dacă simptomele sunt ușoare, asigurați-vă pacientul că aceste simptome sunt frecvente după întreruperea unui antidepresiv și vor trece în câteva zile. Dacă simptomele sunt severe, reluați administrarea antidepresivului (sau prescrieți altul cu un timp de înjumătățire mai mare din aceeași clasă) și, reduceți treptat doza în timp ce monitorizați simptomele [457].

Unele dovezi susțin **utilizarea remediilor anticolinergice** în sindromul rebound provocat de ADT [64] și *Fluoxetinum* pentru simptomele asociate cu întreruperea *Paroxetinum*, *Sertralinum*, *Clomipraminum* sau *Venlafaxinum* [153] – *Fluoxetinum*, având un timp de înjumătățire plasmatică mai lung, pare să fie asociat cu o incidență mai mică a simptomelor sindromului de întrerupere decât alte medicamente similare [108].

Tabelul 21. Stoparea terapiei cu antidepresive [457].

Medicament	Principiul de stopare a terapiei
Agomelatinum*	Poate fi oprit brusc
Fluoxetinum	Doza de 20 mg/zi poate fi oprită brusc. Dozele mai mari se vor reduce în peste 2 săptămâni.
Fluvoxaminum	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.
Alți ISRS și Vortioxetinum	Reduceți doza în peste 4 săptămâni sau și mai mult dacă este necesar.

Medicament	Principiul de stopare a terapiei
Bupropionum	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.
IMAO (<i>Phenelizinum</i> , <i>Tranylcyprominum</i> , <i>Selegelinum</i>)	Reduceți doza în peste 4 săptămâni sau și mai mult dacă este necesar.
Moclobemidum	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.
Mirtazapinum	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.
Reboxetinum*	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.
Trazodonum	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.
IRSN (<i>Duloxetinum</i> , <i>Venlafaxinum</i> , <i>Desvenlafaxinum</i>)	Reduceți doza în peste 4 săptămâni sau și mai mult dacă este necesar.
ADT [385] (<i>Amitriptylinum</i> , <i>Imipraminum</i> , <i>Clomipraminum</i>)	Reduceți doza în minimum 4 săptămâni.

Notă: *Recomandările oferite în acest tabel sunt parțial derivate din informațiile producătorilor și din datele teoretice publicate. Există mai mulți factori ce țin de abordarea individuală în cazul prescrierii antidepresivelor și, este necesară prudență în fiecare caz.

* Nu sunt înregistrate în NSM

C.2.5.4. ANTIDEPRESIVELE. EFECTELE CARDIACE.

Caseta 84. Antidepresivele. Efectele cardiace.

ISRS sunt în general recomandați în bolile cardiace, dar este necesară prudență în caz de modificări ale activității antiplachetare și atunci, când pacientul administrează concomitent medicamente cardiace mediate de citocromul P450. *Mirtazapinum* poate fi o alternativă potrivită [227], dar publicații recente, semnalează risc crescut de tulburări de sângerare asociat cu administrarea *Mirtazapinum* [450].

ISRS pot proteja împotriva infarctului miocardic (IM) [577, 578] și, este deja cunoscut că, depresia netratată înrăutățește prognosticul bolilor cardiovasculare. ISRS și *Mirtazapinum* au demonstrat un efect, fie neutru, fie benefic asupra mortalității la pacienții, care au suportat infarct miocardic [646]. Tratamentul depresiei cu ISRS nu trebuie, prin urmare, întrerupt după infarct miocardic. Efectele protectoare ale tratamentului depresiei post-infarct miocardic par să fie asigurate de tratamentul antidepresiv, posibil datorită efectului anticoagulant sau datorită reducerii indirecte a frecvenței aritmiilor [347]. PCC poate fi inefficientă în acest sens. Efectul antiplachetar al ISRS poate avea și consecințe adverse (de ex., sângerarea gastrointestinală superioară este mai frecventă la cei care administrează ISRS).

Caseta 85. Antidepresivele. Riscul de aritmie.

Depresia conferă un risc crescut de boli cardiovasculare [644] și moarte subită cardiacă [715], care poate să survină din cauza activării trombocitelor [745], reducerii variabilității ritmului cardiac [161], hipodinamiei, asocierii cu un risc crescut de diabet și/sau alți factori [716].

Antidepresivele triciclice (ADT) au demonstrat activitate aritmogenă, care apare ca urmare a blocării canalelor de sodiu și activității variabile a canalelor de potasiu [654]. Modificările ECG produse de antidepresive includ: prelungirea intervalelor PR, QRS și QTc și tahicardii ventriculare susținute (sindromul Brugada) [598]. Utilizarea clinică a *Nortriptylinum* * a fost asociată cu un risc crescut de stop cardiac [710], deși un studiu de cohortă mare nu a confirmat această constatare [350]. La pacienții care iau ADT, monitorizarea ECG este o măsură mai semnificativă și utilă clinic, în comparație cu monitorizarea nivelului plasmatic al antidepresivului. *Lofepraminum*, în ciuda metabolitului său activ – desipramina, blocant puternic al canalelor de potasiu, din motive necunoscute, pare să nu provoace aritmii cardiace în caz de supradozaj, fenomen observat la supradozarea altor ADT [226]. Un studiu, care a vizat utilizarea clinică a *Lofepraminum* a scos în evidență un risc crescut de infarct miocardic, în timp ce alte antidepresive nu au fost studiate în acest

studiu.

Există dovezi limitate că *Venlafaxinum* este un antagonist al canalelor de sodiu [297] și un antagonist slab la canalelor de potasiu (hERG -subunitatea α a canalului de potasiu). Aritmia este o complicație rară chiar și în caz de supradozaj masiv al *Venlafaxinum* [244] și, modificările ECG nu sunt mai frecvente decât în cazul administrării ISRS [717]. Nu au fost înregistrate modificări ECG în dozarea terapeutică [111] și moartea subită cardiacă în uz clinic nu este mai frecventă decât în cazul *Fluoxetinum* sau *Citalopramum** [350, 397]. *Moclobemidum*[72], *Citalopramum** [176, 284], *Escitalopramum* [424], *Bupropionum** [245], *Trazodonum* [591] și *Sertralinum* [49]. Într-un studiu [644], a fost raportat că, în caz de supradozaj, antidepresivele prelungesc intervalul QTc, dar consecințele clinice ale acestui fenomen sunt incerte. Modificările QTc nu sunt de obicei observate la doze terapeutice medii [683, 686]. Cu toate acestea, poate fi demonstrată o asociere între ISRS (ca grupă farmacologică) și modificările QTc administrate în doze terapeutice, dar acest lucru pare să fie determinat în mare parte de efectele *Citalopramum** și *Escitalopramum*. Efectul aritmogen al acestora pare să depindă de doză, dar este unul modest. Nici un studiu mare [350], nici un studiu de cohortă mare [747] nu au scos în evidență vre-o asociere între tratamentul cu *Citalopramum** și aritmie sau mortalitate cardiacă în practica clinică de rutină; de fapt, dozele mari de *Citalopramum** (peste >40 mg/zi) au fost asociate cu mai puține efecte adverse decât dozele mai mici (sub <40 mg/zi) [747]. Cel mai recent studiu nu a constatat un risc excesiv de stop cardiac și moarte subită pentru *Citalopramum* sau *Escitalopramum* [542]. *Vortioxetinum* pare să nu aibă efect asupra intervalului QTc [77, 706], în mod similar, *Agomelatinum** nu are efect, chiar și în caz de supradozare [67]. *Vilazodonum* nu provoacă aritmii cardiace [84].

* Nu sunt înregistrate în NSM

Caseta 86. Rezumat. Antidepresivele. Cardiotoxicitate.

- Triciclicele (dar nu *Lofepraminum*) au o legătură (demonstrată de studiile clinice) cu blocarea canalelor ionice și aritmia cardiacă.
- Non-triciclicele au, în general, un risc foarte scăzut de a induce aritmie.
- Se recomandă *Sertralinum* la pacienții ce au suportat infarct miocardic, dar pot fi siguri, de asemenea, și alți ISRS sau *Mirtazapinum*.
- *Bupropionum*, *Citalopramum*, *Escitalopramum*, *Moclobemidum*, *Lofepraminum* și *Venlafaxinum* trebuie utilizate cu prudență sau evitate, la pacienții cu risc de aritmie gravă (cei cu insuficiență cardiacă, hipertrofia ventriculului stâng, aritmie anterioară sau IM). În cazul în care, oricare dintre aceste medicamente este utilizat la pacienții cu risc, este necesară o investigație ECG la momentul inițierii terapiei și la interval de 1 săptămână după fiecare creștere a dozei.
- ADT (cu excepția *Lofepraminum*) mai bine să fie evitate complet la pacienții cu risc de aritmie gravă. Dacă utilizarea unui ADT nu poate fi evitată, trebuie efectuat un examen ECG în momentul inițierii terapiei, la interval de 1 săptămână după fiecare creștere a dozei și, periodic pe tot parcursul tratamentului. Frecvența investigațiilor ECG va fi determinată de stabilitatea tulburării cardiace și de doza de ADT utilizată; în asemenea cazuri, ar trebui solicitat consultul medicului cardiolog.
- Potențialul aritmogen al ADT și al altor antidepresive este legat de doză. Ar trebui să fie monitorizați ECG (electrocardiografic) toți pacienții care urmează doze, ce se apropie de cele maxime recomandate (autorizate) în ghiduri și, pacienții cu medicație concomitentă, care, prin interacțiuni farmacocinetice (de ex., *Fluoxetinum*) sau farmacodinamice (de ex., diuretice) pot crește riscul reprezentat de ADT.

C.2.5.5. ANTIDEPRESIVELE ȘI HIPERPROLACTINEMIA.

Caseta 87. Antidepresivele și hiperprolactinemia.

Eliberarea de prolactină este controlată de dopamina endogenă, dar este, de asemenea, modulată indirect de serotonină prin stimularea receptorilor 5-HT_{1C} și 5-HT₂ [666]. În cazurile în care apare hiperprolactinemie indusă de antidepresive, creșterea nivelului prolactinei este de obicei neesențială și de scurtă durată [698] astfel, simptomele datorate hiperprolactinemiei sunt foarte rare. Nu există o asociere între utilizarea ISRS și cancerul de sân. Monitorizarea de rutină a nivelului prolactinei nu este

recomandată, dar atunci când simptomele sugerează posibilitatea prezenței hiperprolactinemiei, măsurarea prolactinei plasmatică este esențială. Acolo unde se confirmă hiperprolactinemia simptomatică, se recomandă trecerea la *Mirtazapinum*, deși există dovezi că, trecerea la un alt ISRS poate rezolva simptomele [427, 633].

C.2.5.6. HIPONATREMIA INDUSĂ DE ANTIDEPRESIVE

Caseta 88. Hiponatremia indusă de antidepresive

Simptomele Hiponatremiei includ dureri de cap, greață, vărsături, crampe musculare, neliniște, letargie, confuzie și dezorientare. Luați în considerare retragerea antidepresivului.

Majoritatea cazurilor de administrare a antidepresivelor au fost asociate cu *hiponatremie*. Debutul este de obicei în termen de cca. 30 de zile de la începerea tratamentului (media fiind de 11 zile) [86, 353, 357]. Efectul pare să nu fie legat de doză [86, 325]. Mecanismul cel mai probabil al acestui efect advers este sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIHAD). Riscul de spitalizare din cauza hiponatremiei este de 1 : 1600 cazuri în populația generală și, 1 la 300 pentru pacienții tratați cu orice antidepresiv [138]. Hiponatraemia este un efect advers potențial grav al terapiei cu antidepresive și, necesită o monitorizare atentă [425], în special la acei pacienții cu risc înalt de patologii cardiace. Hiponatraemia de orice grad de severitate este asociată cu creșterea mortalității datorită tratamentului cu Antidepresive. Aproape toate antidepresivele pot induce hiponatremie [659]. S-a sugerat că remediile serotoninergice sunt relativ mai susceptibile de a provoca hiponatremie decât cele noradrenergice [437, 438], deși acest lucru este contestat [305]. O revizuire a literaturii sugerează că ISRS sunt asociate cu un risc mai mare de a induce hiponatremie în comparație cu ADT sau *Mirtazapinum* [50], Femeile în vârstă, care administrează alte medicamente pentru a reduce sodiul plasmatic, prezintă cel mai mare risc în acest sens [65] Niciunul dintre medicamentele serotoninergice elaborate mai recent nu este lipsit de acest efect: cazuri de hiponatremie au fost descrise și la administrarea de *Mirtazapinum* [332] (deși incidența raportată în general este foarte scăzută), *Escitalopramum* [175] și *Duloxetine* [325]. Tratamentul cu *Vortioxetinum*, de asemenea, a provocat hiponatremie [369], la fel ca și *Desvenlafaxinum* [346]. Antidepresivele noradrenergice, în mod clar pot induce hiponatraemie [274, 313, 420, 479, 537, 735] (deși mai puțin frecvent decât ISRS). Există puține studii, care au vizat impactul IMAO asupra hiponatremiei [414, 514], și niciunul pentru *Agomelatinum*. Metabolizatorii slabi ai CYP2D6 pot prezenta un risc crescut [331] de inducere a hiponatremiei, deși dovezile sunt oarecum inconsistente [621].

Factorii de risc pentru hipo-Na-emie:

- Vârsta înaintată
- Sexul feminin
- Persoanele după intervenții chirurgicale majore
- Istoric de hiponatremie sau o concentrație de bază scăzută a Na
- Co-terapie cu alte medicamente despre care se știe că sunt asociate cu hiponatremie (*de exemplu diuretice, AINS, antipsihotice, carbamazepină, chimioterapie pentru cancer, antagoniști ai calciului, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [AEC] și laxative*)
- Funcția renală redusă (rata de filtrare glomerulară [RFG] <50 mL / min)
- Comorbiditatea medicală (de ex. Hipotiroidism, diabet, boală pulmonară obstructivă cronică [BPOC], hipertensiune arterială, leziuni cerebrale, insuficiență cardiacă congestivă [ICC], accident cerebrovascular [AVC], diferite tipuri de cancer)
- Greutatea corporală redusă

Vârsta este probabil cel mai important factor de risc, deci, persoanele în vârstă vor fi monitorizate esențial [65, 102, 594]. Hiponatraemia ușoară poate fi gestionată prin restricție de lichide [559]. Unele studii sugerează creșterea aportului de sodiu [325], deși este probabil să nu fie practic. Dacă simptomele persistă, antidepresivul trebuie întrerupt.

Monitorizare [50, 65, 86, 248, 389]

Toți pacienții care iau antidepresive ar trebui să fie informați și monitorizați pentru semne de

hiponatremie (amețeli, greață, letargie, confuzie, crampe, convulsii). La pacienții cu risc crescut de hiponatremie indusă de medicamente, nivelul de Sodiu seric trebuie evaluat (în momentul inițierii terapiei și la 2 și 4 săptămâni, apoi la 3 luni de tratament).

Tabelul 22. Rezumat, privind riscul de hiponatremie indusă de antidepresive.

Medicamentul/ Grupul de medicamente	Riscul de ↓Na-emie	Nivel de support și evidență
ISRS	Înalt	Intens
IRSN	Înalt	Inten
Triciclice	Moderat	Intens
IMAO	Redus	Slab
AnaSS (Mirtazapinum, Mianserinum)	Redus	Intens
Bupropionum	Redus	Moderat
Agomelatinum	Redus	Slab

Notă: IMAO – inhibitori de monoamine-oxidază; AnaSS – antidepresiv noradrenergic și specific serotonergic; IRSN, inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei; ISRS – inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

Tabelul 23. Recomandări privind nivelul seric de Na+

Nivelul seric de Na+	Recomandări
Nivelul seric considerat normal pentru Na+ seric este în limitele – 136-145 mmol / L	
Dacă seric al Na+ este peste > 125 mmol / L	Monitorizați zilnic sodiul până acesta va reveni în coridorul limitei fiziologice (136-145 mmol / L)
Dacă seric al Na+ este sub <125 mmol / L	Există o creștere a riscului de apariție a simptomelor care pun viața în pericol – convulsii, comă și stop respirator. Antidepresivul trebuie întrerupt imediat !
Rețineți, de asemenea că, corectarea rapidă a hiponatremiei poate fi periculoasă.	

C.2.5.7. ANTIDEPRESIVELE ȘI DIABETUL ZAHARAT

Caseta 89. Depresia și diabetul

Există studii, care au demonstrat legătura între diabet și depresie [277]. Ratele de prevalență a simptomelor depresive comorbide la pacienții cu diabet variază între 9% și 60%, în funcție de designul studiului și metoda de screening utilizată. În plus, diabetul dublează șansele de depresie comorbidă și, un diagnostic de diabet presupune o probabilitate crescută de prescripție a antidepresivelor [311, 448]. Pacienții cu depresie și diabet au un număr mare de factori de risc cardiovascular, riscul de mortalitate în aceste cazuri fiind cu aproximativ 50% mai mare, în comparație cu populația generală [276, 681]. Prezența depresiei are un impact negativ asupra controlului metabolic și, de asemenea, controlul metabolic deficitar poate agrava depresia [372]. Ținând cont de toate cele relatate anterior, tratamentul depresiei comorbide la pacienții cu diabet este de o importanță vitală, iar alegerea medicamentului ar trebui să ia în considerare efectele probabile asupra controlului metabolic (vezi **Tabelul 24**). Un studiu Cochrane sugerează că, antidepresivele sunt eficiente și ameliorează moderat controlul glicemic. În cazul comorbidității diabet-depresie, trebuie de luat în calcul și faptul că, administrarea antidepresivelor poate reduce aderența la tratamentul antidiabetic [370].

Recomandare: toți pacienții cu diagnostic de depresie ar trebui să fie testați pentru diabet.

La pacienții diagnosticați cu diabet:

- ISRS sunt medicamentele de prima linie; datele de literatură orientează spre utilitatea în aceste cazuri a *Sertralinum*, *Escitalopramum* și *Fluoxetinum*.
- IRSN probabil, de asemenea să fie sigure, dar există mai puține dovezi științifice în acest sens.
- *Agomelatinum* pare a fi o alternativă promițătoare la pacienții cu diabet, dar datele de literatură sunt limitate.
- Evitați utilizarea ADT și IMAO, datorită efectelor acestora asupra masei corporale și glicemiei.
- Monitorizați cu atenție glicemia și HbA1c (**a**) până a iniția tratamentul antidepresiv, (**b**) în momentul modificării dozei și, (**c**) după întreruperea tratamentului.

Tabelul 24. Efectul antidepresivelor asupra homeostaziei glucozei și masei corporale

Antidepresive	Efectul antidepresivelor asupra homeostaziei glucozei și masei corporale
ISRS [56, 60, 83, 147, 172, 179, 270, 307, 312, 374, 381, 426, 560, 570]	<ul style="list-style-type: none"> ■ Studiile au demonstrat că, ISRS au un efect favorabil asupra parametrilor homeostaziei generale și glicemiei la pacienții cu diabet de tip 2. Necesarul de insulină poate fi redus. ■ <i>Fluoxetine</i> a fost asociat cu ameliorarea nivelului de HbA1c, reducerea necesarului de insulină, pierderea în greutate și sensibilitatea crescută la insulină. Efectul <i>Floxedine</i> asupra sensibilității la insulină este independent de efectul lui asupra pierderii în greutate. De asemenea, <i>Sertraline</i> poate reduce nivelul HbA1C. ■ <i>Escitalopram</i> pare să amelioreze controlul glicemic. ■ Există unele dovezi că, ISRS fiind administrați pe termen lung pot crește ușor riscul de diabet, dar și dovezi ale lipsei de efect diabetogen.
ADT [307, 373, 406, 443]	<ul style="list-style-type: none"> ■ ADT sunt asociate cu creșterea apetitului, creșterea în greutate și creșterea glicemiei. ■ Într-un studiu, <i>Nortriptyline</i> a diminuat simptomele depresive, dar a agravat hiperglicemia la pacienții cu diabet. Reducerea simptomelor depresiei a avut un efect benefic asupra HbA1c. ■ S-a raportat că <i>Clomipramine</i> a precipitat diabetul. ■ Utilizarea pe termen lung a ADT pare să crească riscul de diabet
IMAO [166, 408]	<ul style="list-style-type: none"> ■ IMAO ireversibili pot provoca episoade hipoglicemice extreme și adaos ponderal. ■ Nu se cunosc efectele <i>Moclobemidum</i> în același sens.
IRSN [406, 539]	<ul style="list-style-type: none"> ■ IRSN pare să nu perturbe controlul glicemic și să aibă un impact minim asupra masei corporale. ■ Studiile cu <i>Duloxetine</i> în tratamentul neuropatiei diabetice arată că acesta puțin influențează asupra controlului glicemic. Nu există date privind utilizarea <i>Duloxetine</i> la pacienții cu depresie și diabet. ■ Datele privind utilizarea <i>Venlafaxine</i> la pacienții cu diabet și depresie sunt limitate.
Mirtazapinum [616, 617]	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Mirtazapinum</i> nu pare să afecteze toleranța la glucoză la pacienții depresivi fără diabet. ■ S-a observat o ameliorare a nivelului HbA1c la utilizarea <i>Mirtazapinum</i> pe termen scurt, dar a crescut nivelul HbA1c în timpul terapiei cu durata de 1 an. ■ <i>Mirtazapinum</i> a fost asociat cu creșterea indicelui de masă corporală (IMC) la pacienții cu diabet atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.
Agomelatinum [270, 273, 570, 687]	<ul style="list-style-type: none"> ■ Câteva studii sugerează că <i>Agomelatinum</i> ameliorează nesemnificativ sau nu crește glicemia. ■ <i>Agomelatinum</i> a demonstrat, de asemenea, un efect minim asupra masei corporale.
Reboxetinum, Trazodonum și Vortioxetinum	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nu există date la pacienții cu diabet.

Notă: IMAO – inhibitor de monoaminoxidază; IRSN – inhibitor al recaptării serotoninei-noradrenalinei; ISRS – inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ADT – antidepresiv triciclic.

Antidepresivele. Efecte adverse – orientare generală.
(citată după Taylor D.M., Barnes Th.R.E., Young A.H., 2018)

Tabelul 25 oferă o imagine foarte aproximativă a riscului absolut și relativ al unei game mici de efecte adverse asociate cu administrarea antidepresivelor.

Tabelul 25. Antidepresivele. Efecte adverse comune. (citată după Taylor D.M., Barnes Th.R.E., Young A.H., 2018)

Medicament	Sedare	Hipotensiune posturală	Modificări de conductibilitate cardiacă	Efecte anticolinergice	Grețuri/vomă	Disfuncții sexuale
ADT						
<i>Amitriptyline</i>	+++	+++	+++	+++	+	+++
<i>Clomipramine</i>	++	+++	+++	++	++	+++
<i>Dosulepine</i>	+++	+++	+++	++	+	+

Medicament	Sedare	Hipotensiune posturală	Modificări de conductibilitate cardiacă	Efecte anticolinergice	Grețuri/vomă	Disfuncții sexuale
<i>Doxepinum</i>	+++	++	+++	+++	+	+
<i>Imipraminum</i>	++	+++	+++	+++	+	+
<i>Lofepraminum</i>	+	+	+	++	+	+
<i>Nortriptylinum</i>	+	++	++	+	+	+
<i>Trimipraminum</i>	+++	+++	++	++	+	+
Alte Antidepresive						
<i>Agomelatinum</i>	+	-	-	-	-	-
<i>Duloxetinum (IRSN)</i>	-	-*	-	-	++	++
<i>Venlafaxinum (IRSN)</i>	-	-*	+	-	+++	+++
<i>Levomilnacipranum (IRSN)</i>	-	-*	-	-	++	++
<i>Mianserinum</i>	++	-	-	-	-	-
<i>Mirtazapinum</i>	+++	+	-	+	+	-
<i>Reboxetinum</i>	+	-	-	+	+	+
<i>Trazodonum</i>	+++	+	+	+	+	+
ISRS						
<i>Citalopramum</i>	-	-	+	-	++	+++
<i>Escitalopramum</i>	-	-	+	-	++	+++
<i>Fluoxetinum</i>	-	-	-	-	++	+++
<i>Fluoxaminum</i>	+	-	-	-	+++	+++
<i>Paroxetinum</i>	+	-	-	+	++	+++
<i>Sertralinum</i>	-	-	-	-	++	+++
<i>Vilazodonum</i>	-	-	-?	-	++	++
<i>Vortioxetinum</i>	-	+	-	-	++	+
IMAO						
<i>Isocarboxazidum</i>	+	++	+	++	+	+
<i>Phenelzinum</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Tranylcyprominum</i>	-	+	+	+	+	+
IMAO reversibili (IMAOR)						
<i>Moclobemidum</i>	-	-	-	-	+	+

Notă: (+++) – severitate/incidență mare; (++) – severitate/incidență moderată; (+) – severitate/incidență redusă; (-) severitate/incidență foarte redusă/absentă. *Hipertensiune arterială raportată.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. PENTRU INSTITUȚIILE DE AMP	
Asistența medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistentă medicală.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • stetofonendoscop; • electrocardiograf • glucometru portabil
	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie, asistentul medicului de familie
D.2. PENTRU ECHEPELE DE AMUP	
Asistența Medicală de Urgență	Medicamente (vezi casetele 38-42): <ul style="list-style-type: none"> • ADT (Clomipraminum, Imipraminum) • ISRS (Sertralinum, Escitalopramum, Paroxetinum, Fluoxetinum, Fluvoxaminum*, Venlafaxinum); • Beta blocante (Propranololum*); • Tranchilizante/anxiolitice benzodiazepinice (Alprazolamum, Oxazepamum, Diazepamum, Chlordiazepoxidum etc.). • Tranchilizante/anxiolitice non-benzodiazepinice (Hidroxizinum*, Buspironum*)
	<ul style="list-style-type: none"> • Medic urgentist, felser
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • stetofonendoscop.
D.3. PENTRU INSTITUȚIILE CONSULTATIV-DIAGNOSTICE	
CCSM	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • psihiatru (la 25 mii de populație); • psihoterapeut (la 25 mii de populație); • psiholog (la 25 mii de populație); • asistent social / ergoterapeut (la 25 mii de populație); • nursa psihiatrică (la 10 mii de populație).
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • stetofonendoscop.
	Medicamente (vezi casetele 38-42): <ul style="list-style-type: none"> • ADT (Clomipraminum, Imipraminum) • ISRS (Sertralinum, Escitalopramum, Paroxetinum, Fluoxetinum, Fluvoxaminum*, Venlafaxinum); • Beta blocante (Propranololum*); • Tranchilizante/anxiolitice benzodiazepinice (Alprazolamum, Oxazepamum, Diazepamum, Chlordiazepoxidum etc.). • Tranchilizante/anxiolitice non-benzodiazepinice (Hidroxizinum*, Buspironum*)

D.4. SECȚIILE DE PROFIL GENERAL ALE SPITALELOR RAIONALE ȘI MUNICIPALE, UPU	
Secțiile psihiatrice în spitalele generale	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • psihiatru (la 25 mii de populație); • nursa psihiatrică (la 10 mii de populație).
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • stetofonendoscop.
	Medicamente (vezi casetele 38-42): <ul style="list-style-type: none"> • ADT (Clomipraminum, Imipraminum) • ISRS (Sertralinum, Escitalopramum, Paroxetinum, Fluoxetinum, Fluvoxaminum*, Venlafaxinum); • Beta blocante (Propranololum*); • Tranchilizante/anxiolitice benzodiazepinice (Alprazolamum, Oxazepamum, Diazepamum, Chlordiazepoxidum etc.). • Tranchilizante/anxiolitice non-benzodiazepinice (Hidroxizinum*, Buspironum*) • Antipsihotice atipice (Olanzapinum, Quetiapinum, Amisulpiridum)
D.5. SECȚIILE SPECIALIZATE ALE SPITALELOR (RAIONALE, DACĂ EXISTĂ), MUNICIPALE ȘI REPUBLICANE	
Spitalul de psihiatrie	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • psihiatru; • psihoterapeut; • laborant; • asistent serviciul social; • ergoterapeut; • asistente medicale; • consultații calificate (chirurg, terapeut, neurolog, endocrinolog).
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • glucometru portabil; • laborator clinic standard pentru realizarea de: hemoleucogramă, sumar al urinei, indici biochimici serici (glicemie, lactat dehidrogenaza (LDH), transaminaze, ionograma, creatinina și urea);
	Medicamente (vezi casetele 38-42): <ul style="list-style-type: none"> • ADT (Clomipraminum, Imipraminum) • ISRS (Sertralinum, Escitalopramum, Paroxetinum, Fluoxetinum, Fluvoxaminum*, Venlafaxinum); • Beta blocante (Propranololum*); • Tranchilizante/anxiolitice benzodiazepinice (Alprazolamum, Oxazepamum, Diazepamum, Chlordiazepoxidum etc.). • Tranchilizante/anxiolitice non-benzodiazepinice (Hidroxizinum*, Buspironum*) • Antipsihotice atipice (Olanzapinum, Quetiapinum, Amisulpiridum)

* Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

E. INDICATORI DE PERFORMANȚĂ CONFORM SCOPURILOR PROTOCOLULUI

No	Obiectivele protocolului	Măsurarea atingerii obiectivului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Depistarea precoce a pacienților cu depresie.	1.1. Ponderea pacienților suspecți de depresie, la care diagnosticul s-a confirmat pe parcursul ultimului an.	Numărul de pacienți suspecți cu depresie, la care diagnosticul s-a confirmat pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți suspecți cu depresie, care se află la evidența psihiatrului, pe parcursul ultimului an.
2.	Îmbunătățirea procesului de diagnosticare a depresiei.	2.1. Ponderea pacienților suspecți de depresie, la care s-a aplicat screening-ul de către medicul de familie și s-a confirmat diagnosticul pe parcursul ultimului an.	Numărul de pacienți suspecți cu depresie, la care s-a aplicat screening-ul de către medicul de familie și s-a confirmat diagnosticul pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți suspecți cu depresie la care s-a aplicat screening-ul de către medicul de familie și s-a confirmat diagnosticul pe parcursul ultimului an.
3.	Managementul calității tratamentului și sporirea calității vieții pacientului cu depresie.	3.1. Ponderea pacienților cu depresie tratați în condiții de ambulator în CCSM, conform recomandărilor din protocolul clinic național, pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu depresie tratați în condiții de ambulator în CCSM, conform recomandărilor din protocolul clinic național, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu depresie tratați în condiții de ambulator în CCSM, pe parcursul ultimului an.
		3.2. Ponderea pacienților cu depresie tratați în spital general, conform recomandărilor din protocolul clinic național, pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu depresie tratați în spital general, conform recomandărilor din protocolul clinic național, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți tratați în spital general, cu diagnosticul de depresie, pe parcursul ultimului an.
4.	Reducerea numărului de sinucideri și tentative de suicid la pacienții cu depresie.	4.3. Ponderea pacienților cu depresie care au efectuat tentative și/sau sinucidere, pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu depresie care au efectuat tentative și/sau sinucidere, pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți supravegheați de către psihiatru, cu diagnosticul de depresie, pe parcursul ultimului an.

ANEXE

ANEXA 1. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL

Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru Tulburări Depresive

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Consultarea	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Centrul Comunitar de Sanatate Mintala	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Aplicarea Chestionarelor:	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
in AMP - Scala din 9 elemente – Cheltionarul Pacientului Sănătos (PHQ9)	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
in CCSM - Chestionarul Hamilton, Inventarul de Evaluare a Depresiei Beck	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște
Psihoeducatia pacienților	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
psihoterapii de scurta durata	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
- depreie de nivel psihotic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- stări grave după tentative de suicid	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- lipsa răspunsului sau răspuns insuficient la tratament după 8 - 12 săptămâni	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Evaluarea factorilor declanșatori pentru examinarea posibilității de diagnosticare a unei tulburări depresive	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Ereditatea compromisă	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul clinic psihiatric	nu = 0; da = 1;
Examenul clinic somatic	nu = 0; da = 1;
Examenul clinic neurologic complet	nu = 0; da = 1;
Examenul paraclinic.	nu = 0; da = 1;
TRATAMENTUL	
Tratamentul in trepte	nu=0; treapta I=1; treapta II = 2; treapta III = 3; treapta IV= 4.
Administrarea preparatelor antidepressive	nu = 0; da = 1;
Benzodiazepine	nu = 0; da = 1;
Timostabilizatoare	nu = 0; da = 1;
Psihoterapie	nu = 0; da = 1;
Terapia cognitiv-comportamentală	nu = 0; da = 1;
Recuperarea psiho-socială	nu = 0; da = 1;
MONITORIZAREA ȘI MEDICAȚIA	
Prescrierea tratamentului de lunga durata	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la psihiatru din CCSM	0= da; 1= nu;
DECESUL PACIENTULUI	
Decesul în spital	0= da; 1= nu;

ANEXA 2. GHIDUL PENTRU PACIENT ȘI APARTINĂTORI

Depresia nu înseamnă pur și simplu a te simți nefericit sau plictisit de toate pe parcursul a câtorva zile.

Toți noi trecem prin perioade de deprimare, însă atunci ești în depresie, te simți trist permanent pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni, nu doar a câtorva zile.

Unele persoane cred că depresia este ceva neînsemnat, nu o stare reală de sănătate. Aceste persoane n-au dreptate. Depresia este o adevărată boală, cu adevărate simptome, ea nu este un semn de slăbiciune sau ceva din ce-ți poți "reveni" "luându-te în mâini".

Partea bună este că, prin tratament și suport adecvat, majoritatea persoanelor se pot recupera completamente.

Cum să-ți dai seama că treci prin depresie?

Depresia afectează oamenii în mod diferit și poate cauza o largă varietate de simptome.

Acestea diferă de la sentimente durabile de tristețe sau disperare, la pierderea interesului în lucrurile care produceau plăcere, cât și dorința de a plânge. Multe persoane cu depresie prezintă de-asemenea simptome de anxietate.

Ce este depresia?

Depresia este o tulburare, care vă face trist, însă este diferită de tristețea obișnuită. Din cauza depresiei, vă poate fi greu să lucrați, să învățați sau să îndepliniți sarcini cotidiene.

Cum pot ști dacă sunt deprimat?

Persoanele deprimare se simt triste în majoritatea timpului pe durata a cel puțin 2 săptămâni. La fel, manifestă cel puțin 1 din aceste 2 simptome:

- Nu se mai bucură sau nu se mai preocupă de lucrurile, hobby-urile, activitățile plăcute anterior.
- Se simt triste, indispușe, frustrate, dezamăgite, melancolice, disperate sau irascibile în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi.

De asemenea, depresia vă poate face:

- Să pierdeți sau să acumulați în greutate;
- Să dormiți prea mult sau prea puțin (în special, să vă treziți mult mai devreme decât vă puteți permite să o faceți);
- Să vă simțiți obosit(ă) sau lipsit(ă) de energie;
- Să vă simțiți vinovat(ă) sau inutil(ă);
- Să uitați unele lucruri sau să vă simțiți confuz(ă);
- Să vă gândiți la moarte sau la suicid.

Dacă credeți că ați putea fi deprimat(ă), vizitați medicul sau nursele dumneavoastră. Doar cineva cu instruire în domeniul sănătății mintale vă poate spune dacă starea Dvs. satisface cu adevărat criteriile specifice pentru depresie, sau poate că starea Dvs. este o simplă mâhnire, tristețe obișnuită.

Mergeți imediat să vă întâlniți cu cineva, dacă doriți să vă vătămați sau să vă omorâți! —Chiar și atunci când doriți să vă vătămați pe sine sau pe altcineva, întreprindeți una din acțiunile de mai jos:

- Apelați medicul sau nursele și spuneți-le că e o urgență;
- Apelați 903;

- Mergeți la secția de urgențe a spitalului local;
- Apelați Linia fierbinte națională pentru prevenirea suicidului.

Care sunt tratamentele împotriva depresiei?

Persoanele cu depresie pot:

- Lua medicamente, care atenuează depresia;
- Vizita un consilier (așa ca psihiatru, psihoterapeut, psiholog, nursă sau lucrător social);
- Întreprinde ambele acțiuni de mai sus.

Persoanele cu depresie nu prea severă își pot îmbunătăți starea luând medicamente sau vizitând un consilier. Persoanele cu depresie severă au, de regulă, nevoie de medicamente pentru a se simți mai bine și pot de asemenea avea nevoie să viziteze un consilier.

Când mă voi simți mai bine?

Ambele opțiuni de tratament necesită ceva timp înainte de a începe să dea rezultate.

1. Multe persoane care iau **medicamente** încep să se simtă mai bine în aproximativ 1- 2 săptămâni de tratament, însă ar putea trece între 4 și 8 săptămâni până când medicamentul își va face pe deplin efectul.
2. Multe persoane, care vizitează un **consilier** încep să se simtă mai bine deja după câteva discuții terapeutice.

Dacă primul tratament pe care îl încercați nu vă ajută, spuneți-i medicului sau nursei despre acest fenomen, însă nu renunțați la continuarea tratamentului din proprie inițiativă. Unele persoane au nevoie să încerce diferite tratamente sau combinații de tratamente, pentru a găsi abordarea care va funcționa. Medicul, nursele sau consilierul pot lucra cu dumneavoastră pentru a depista tratamentul care vi se potrivește. Ei vă pot de asemenea ajuta să înțelegeți cum să acționați atunci, când sunteți în căutarea tratamentului adecvat sau când sunteți în așteptarea efectelor tratamentului.

Cum să decid ce tratament trebuie să iau?

Va trebui să lucrați împreună cu medicul sau nursele pentru a alege tratamentul. Medicamentele ar putea funcționa puțin mai rapid, fiind asociate cu consiliere. Însă, medicamentele pot de asemenea cauza efecte secundare. Plus la aceasta, unele persoane nu agreează ideea de a lua medicamente (există și soluții naturiste). Pe de altă parte, a merge la un consilier implică a vorbi cu o persoană străină despre propriile sentimente. Acest lucru este dificil pentru unele persoane.

Este depresia la fel la adolescenți?

Nu. Simptomele depresiei la adolescenți diferă puțin de simptomele la adulți. Unii adolescenți sunt indispuși sau triști majoritatea timpului. Din acest motiv, este dificil să spunem când ei sunt cu adevărat deprimați. Adolescenții care sunt deprimați deseori par irascibili. Ei ușor devin “supărați” sau “deranjați.” Ei chiar se pot lua la ceartă, bătaie cu alte persoane. La fel, atunci când tratează un adolescent, medicii și nursele de obicei sugerează de a încerca mai întâi consilierea, înainte de a încerca medicamentele, deoarece medicamentele pentru depresie pot cauza probleme unor adolescenți. Cu toate acestea, unii adolescenți deprimați au nevoie de medicamente. Majoritatea experților consideră că medicamentele pentru depresie sunt sigure și este oportun să fie utilizate la adolescenții care au cu adevărat nevoie de ele.

Ce se întâmplă dacă iau medicamente pentru depresie, însă doresc să rămân însărcinată?

Unele medicamente pentru depresie pot cauza probleme pentru copiii nenăscuți. Însă, o depresie netratată pe parcursul sarcinii poate de asemenea cauza probleme, uneori mai grave, decât cele induse de medicament. Dacă doriți să rămâneți însărcinată, vorbiți cu medicul, însă nu încetați să luați medicamentele. Împreună puteți planifica cea mai sigură cale pentru dumneavoastră spre a avea un copil.

Puncte cheie pe care trebuie să le cunoască pacienții cu depresie [457]

- Un singur episod de depresie trebuie tratat timp de cel puțin 6-9 luni după instalarea remisiunii.
- Riscul de recidivă a depresiei crește cu fiecare episod repetat.
- Cei care au avut mai multe episoade pot necesita tratament timp de mulți ani.
- Șansele de a se menține în remisiune sunt mai mari în cazul administrării antidepresivelor cu scop profilactic.

Antidepresivele sunt:

- eficiente
- nu provoacă dependență
- nu este cunoscut dacă își pierde eficacitatea în timp
- nu se știe dacă cauzează noi efecte adverse, fiind administrate pe termen lung.
- Medicamentul trebuie continuat în doza de tratament a episodului acut.
- Dacă efectele adverse sunt intolerabile, este posibil să se găsească o alternativă mai potrivită (un alt antidepresiv).
- Dacă pacienții decid să întrerupă medicația, acest lucru nu trebuie făcut brusc, deoarece poate duce la efecte neplăcute de întrerupere și, conferă un risc mai mare de recădere.
- Doza de antidepresiv trebuie redusă încet sub supravegherea unui medic.

Puncte cheie pe care trebuie să le cunoască pacienții ce urmează tratament cu antidepresive

- Antidepresivele nu generează dependență (motivul cel mai frecvent menționat de pacienți pentru atitudinea negativă vis-à-vis de antidepresive este dependența [157], și, un sondaj efectuat în 1997 pe 1946 de persoane din Marea Britanie a constatat că 74% credeau că antidepresivele provoacă dependență [503]). Rețineți, totuși că, distincțiile semantice și categorice dintre dependență și simptomele de întrerupere, observate la oprirea antidepresivelor pot fi neimportante pentru pacienți.
- Pacienții trebuie informați că, pot prezenta simptome de întrerupere (și cele mai probabile simptome asociate cu medicamentul pe care îl iau) în momentul reducerii dozei sau sistării antidepresivului.
- Antidepresivele cu durată scurtă de semivie, în general, nu trebuie oprite brusc, deși unii pacienți pot prefera să suporte o perioadă scurtă de simptome rebound intense, mai degrabă decât o perioadă prelungită de simptome mai ușoare.
- Simptomele de întrerupere pot apărea după doze omise dacă antidepresivul prescris are o perioadă de semivie scurtă. Foarte puțini pacienți prezintă simptome înainte de întreruperea administrării dozei, care poate induce necesitatea de a administra antidepresivul la o oră mai devreme în fiecare zi.

ANEXA 3. CHESTIONARUL PACIENTULUI SĂNĂȚOS 9 (PHQ 9)

EVALUAREA RAPIDĂ A DEPRESIEI, CONFORM PHQ-9

Pentru diagnostic prezumtiv

1. Pacientul completează Evaluarea rapidă a depresiei conform PHQ-9;
2. Dacă în cele două coloane din dreapta sunt cel puțin 4 semne (x) (inclusiv la întrebările #1 și #2), suspectați o tulburare depresivă. Calculați scorul pentru a-i determina severitatea.
3. **Suspectați o tulburare depresivă majoră**
 - dacă în cele două coloane din dreapta sunt cel puțin 5 semne (↓) (unul dintre care corespunde întrebărilor #1 și #2);

Suspectați o altă tulburare depresivă

- dacă în cele două coloane din dreapta sunt de la 2 la 4 semne (↓) (unul dintre care corespunde întrebărilor #1 și #2).

Notă: Dat fiind faptul că chestionarul se bazează pe auto-raportarea din partea pacientului, toate răspunsurile urmează a fi verificate de către clinician, iar diagnosticul definitiv se va face în baza unui temei clinic, ținând cont de măsura în care pacientul a înțeles chestionarul, precum și de alte informații relevante, furnizate de pacient.

Diagnosticale de Tulburare depresivă majoră sau Altă tulburare depresivă implică, de asemenea, perturbarea funcționalității sociale, ocupaționale sau în alte sfere și excluderea unui doliu normal, unei istorii de Episod maniacal (tulburare afectivă bipolară) și o tulburare fizică, tratament medicamentos sau alte medicamente ca și cauză biologică a simptomelor depresive.

Pentru a monitoriza severitatea de-a lungul timpului la pacienții nou-diagnosticați sau la pacienții ce urmează tratament curent pentru depresie:

1. Pacienții pot completa la domiciliu chestionarele la început și la intervale regulate de timp (de exemplu, la fiecare 2 săptămâni) și le pot aduce la următoarea întâlnire pentru a calcula scorul, sau pot completa chestionarul la fiecare întâlnire programată.
2. Puneți semne (↓) pe coloane. Pentru fiecare semn (↓) bifat
“Câteva zile” = 1 punct „Mai mult de jumătate” = 2 puncte
„Aproape în fiecare zi” = 3 puncte
3. Adăugați scorurile de la toate coloanele pentru a obține un scor TOTAL.
4. Utilizați Fișa de scoruri a PHQ-9 pentru a interpreta scorul TOTAL.
5. Rezultatele pot fi incluse în dosarele pacienților pentru a vă ajuta evaluarea eficienței tratamentului, estimarea răspunsului terapeutic, precum și în alegerea intervențiilor terapeutice.

Chestionarul sănătății pacientului (PHQ-9)

NUMELE: _____ DATA: _____

În ultimele 2 săptămâni, cât de des ați fost deranjat de una din problemele de mai jos?
(utilizați "J" pentru a indica răspunsul Dvs.)

	Lipsește	Câteva zile	Mai mult de jumătate din zile	Aproape în fiecare zi
1. Interes sau plăcere redusă de a face ceva				
2. V-ați simțit indispus, deprimat sau fără speranță				
3. Adormiți greu sau nu puteți dormi, ori dormiți prea mult				
4. Vă simțiți obosit sau lipsit de energie				
5. Poftă scăzută sau excesivă de mâncare				
6. Gândiți rău despre sine – sau credeți că sunteți un ratat ori că ați permis căderea dvs. ori a familiei				
7. Aveți probleme de concentrare asupra lucrurilor, așa ca citirea ziarelor sau vizionarea televizorului				
8. Vă mișcați sau vorbiți atât de lent, încât persoanele din jur au putut remarca acest lucru. Sau dimpotrivă - sunteți atât de neastâmpărat sau agitat, încât vă mișcați mult mai mult, decât de obicei				
9. Vă vin gânduri că mai bine ați muri sau de auto-vătămare				
		Adăugați scorul coloanelor <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>		
(Pentru specialistul în sănătate: pentru a interpreta TOTALUL, utilizați fișa de scoruri)		TOTAL:		
10. Dacă ați bifat anumite probleme, în ce măsură aceste probleme au făcut dificilă realizarea lucrului, preocuparea de lucrurile de acasă sau relațiile cu alte persoane		Defel dificil _____ Întrucâtva dificil _____ Foarte dificil _____ Extrem de dificil _____		

FIȘA DE SCORURI PHQ-9 PENTRU EVALUAREA SEVERITĂȚII DEPRESIEI

destinată pentru specialiștii în sănătate mintală

Calcularea scorului – adăugați toate casetele marcate în PHQ-9

Pentru fiecare bifare (J): Lipsește = 0 puncte; Câteva zile = 1 punct;

Mai mult de jumătate din zile = 2 puncte; Aproape în fiecare zi = 3 puncte.

Interpretarea scorului total

Scor total

0 - 4 puncte

5 - 9 puncte

10 - 14 puncte

15 - 19 puncte

20 - 27 puncte

Severitatea depresiei

Lipsește

Ușoară

Moderată

Moderat severă

Severă

ANEXA 4. SCALA HAMILTON DE EVALUARE A DEPRESIEI

Scala Hamilton de evaluare a depresiei (HAMD-17)

Instrucțiuni: Utilizați acest chestionar pentru a evalua severitatea depresiei la pacienții diagnosticați deja cu depresie. Cu cât este mai înalt scorul, cu atât este mai severă depresia.

La fiecare item, încercuți numărul de lângă itemul corect (doar un răspuns pe item).

1. Stare de deprimare (tristețe, disperare, neajutorare, inutilitate)

0- Absentă

1- Aceste stări sunt semnalate doar la chestionare

2- Aceste stări sunt semnalate verbal în mod spontan

3- Stările sunt comunicate non-verbal, adică prin expresia feței, ținută, voce și tendința de a plânge

4- Pacienții semnalează DOAR VIRTUAL aceste stări, în comunicarea spontană verbală și non-verbală

2. Sentimente de culpabilitate

0- Absente

1- Auto-blamare, crede că a cauzat un prejudiciu oamenilor

2- Idei de culpabilitate sau rumații asupra erorilor din trecut sau asupra unor acțiuni condamnabile

3- Boala actuală este o pedeapsă. Idei delirante de vinovăție.

4- Aude voci acuzatoare sau denunțatoare și/sau are halucinații vizuale amenințătoare

3. Suicid

0- Absent

1- Are sentimentul că viața nu merită a fi trăită

2- Ar dori să fie mort sau crede că ar putea muri

3- Idei sau gesturi suicidale

4- Tentative de suicid (orice tentativă serioasă se notează cu scorul 4)

4. Insomnie la adormire

0- Nu este greu de adormit.

1- Se plânge de unele dificultăți ocazionale de a adormi (mai mult de 1/2 oră)

2- Se plânge că în fiecare seară adoarme cu greu

5. Insomnie în timpul nopții

0- Nu există dificultăți

1- Pacientul se plânge că este agitat și perturbat pe parcursul nopții

2- Se trezește pe parcursul nopții – orice sculat din pat se notează cu 2 (excepție când se scoală pentru a merge la veceu)

6. Insomnii de trezire

0- Nu există dificultăți

1- Se trezește foarte devreme dimineața, însă adoarme din nou

2- Nu poate adormi din nou, dacă se trezește

7. Muncă și activități

0- Nu există dificultăți

1- Gânduri și sentimente de incapacitate, oboseală sau slăbiciuni în legătură cu activitățile, munca sau pasiunile

2 – Lipsa interesului în activități, pasiuni sau muncă – relatată fie direct de către pacient, sau indirect prin apatie, indecizie și ezitări (simte că trebuie să se forțeze pentru a lucra, acționa)

3 – Reducerea timpului consacrat activităților sau reducerea productivității

4 – A încetat să lucreze din cauza bolii actuale

8. Încetineală: psihomotorie (lentoarea gândirii și a limbajului; reducerea capacității de concentrare; scăderea activității motrice)

0- Vorbire și ideeație normală

1- Ușoară încetinire pe parcursul conversației

2- Încetinire evidentă pe parcursul conversației

3- Interviu dificil

4- Stupoare completă

9. Agitație

0- Absentă

1- Frământare

2- Se joacă cu mâinile, părul, etc.

3- Umblă încolo și înapoi, nu poate ședea liniștit

4- Își sucește mâinile, își roade unghiile, se trage de păr, își mușcă buzele

10. Anxietate (psihologică)

0- Fără dificultăți

1- Tensiune și iritabilitate subiectivă

2- Îngrijorare din motive minore

3- Atitudine anxioasă vizibilă pe față sau în vorbire

4- Frică exprimată fără a fi întrebat

11. Anxietate somatică: Simptome fiziologice concomitente ale anxietății (așa ca efecte de hiperactivitate autonomă, “fluturi”, indigestie, crampe stomacale, râgâit, diaree, palpitații, hiperventilație, parestezie, transpirație, înroșirea feței, tremor, dureri de cap, frecvența urinară). Evitați întrebările despre posibilele efecte secundare ale medicamentelor (de exemplu gură uscată, constipație)

0- Absentă

1- Ușoară

2- Moderată

3- Severă

4- Incapacitate

12. Simptome somatice (gastrointestinale)

0- Absente

1- Lipsa apetitului, însă mănâncă fără a fi îndemnat de către altcineva. Consum de alimente aproape normal

2 - Are dificultăți în a mânca fără a fi presat de către altcineva. Reducere marcată a apetitului și a consumului de alimente

13. Simptome somatice generale

0- Absente

1- Greutate în membre, în spate sau cap. Dureri în spate, de cap sau musculare. Lipsa energiei și oboseală

2- Orice simptom evident se va nota cu "2"

14. Simptome genitale (așa simptome ca pierderea libidoului; deteriorarea performanței sexuale; dereglări menstruale)

0- Absente

1- Ușoare

2- Severe

15. Ipocondria

0- Absentă

1- Concentrare asupra propriului corp

2- Preocupare față de sănătate

3- Plângeri frecvente, solicitare de ajutor etc.

4- Iluzii ipocondriace

16. Pierdere în greutate

0- Absentă

1- Pierdere în greutate asociată probabil cu boala prezentă

2- Pierdere clară (în opinia pacientului) în greutate

3- Ne-evaluată

17. Conștientizarea bolii

0- Recunoaște faptul de a fi deprimat și bolnav

1- Recunoaște boala, însă o atribuie unei alimentații proaste, climei, muncii excesive, unui virus, necesității de a se odihni etc.

2- Neagă complet faptul că ar putea fi bolnav

Scor total (totalul răspunsurilor încercuite): _____

ANEXA 5. INVENTARUL DE DEPRESIE BECK

INVENTARUL DE DEPRESIE BECK - BDI

Instructiuni: Aceasta este un chestionar. Acest chestionar este format din grupuri de afirmatii. Va rug sa cititi cu atentie intregul grup de afirmatii din fiecare categorie de la nr. 1 la nr. 42. Apoi va rog sa alegeti din fiecare categorie acea afirmatie care descrie cel mai bine starea Dvs din acest moment. Incercuiti cifra corespunzatoare. Daca mai multe afirmatii dintr-un grup par sa se potriveasca, alegeti numai una. Inainte de a alege, asigurati-va ca ati citit fiecare afirmatie.

1 _____

- 0 Nu ma simt trist
- 1 Ma simt trist
- 2 Sunt trist tot timpul si nu pot scapa de tristete
- 3 Sunt atat de trist si nefericit incat nu mai pot suporta

2 _____

- 0 Viitorul nu ma deranjeaza
- 1 Ma simt descurajat cand ma gandesc la viitor
- 2 Simt ca nu am ce astepta de la viitor
- 3 Simt ca viitorul e fara speranta si nu mai e nimic de facut

3 _____

- 0 Nu am sentimentul esecului sau ratarii
- 1 Simt ca am avut mai multe esecuri decat majoritatea oamenilor
- 2 Daca ma uit in spate la viata mea vad o multime de esecuri
- 3 Ma simt complet ratat ca persoana

4 _____

- 0 Lucrurile imi fac aceiasi placere ca deobicei
- 1 Nu ma mai bucur de lucruri ca inainte
- 2 Greu mai obtin o satisfactie reala
- 3 Nu am mai trait nici o satisfactie

5 _____

- 0 Nu ma simt in mod special vinovat de ceva
- 1 Ma simt rau si nemeritos in cea mai mare parte a timpului
- 2 Ma simt aproape vinovat
- 3 Ma simt tot timpul vinovat si inutil

6 _____

- 0 Nu ma simt pedepsit cu ceva
- 1 Ma gandesc ca s-ar putea sa fiu pedepsit pentru ceva
- 2 Simt ca voi fi pedepsit
- 3 Simt ca sunt pedepsit

7

-
- 0 Nu sunt dezamagit de mine
 - 1 Ma simt dezamagit de mine
 - 2 Sunt dezgustat de mine insumi
 - 3 Ma urasc

8

-
- 0 Nu ma simt sa fiu mai rau decat altii
 - 1 Ma critic pentru slabiciunile si greselile mele
 - 2 Ma acuz tot timpul pentru greselile mele
 - 3 Ma acuz pentru tot ce se intampla rau

9

-
- 0 Nu am nici o idee de a ma sinucide
 - 1 Simt ca ar fi mai bine daca as muri
 - 2 Am ideia de a ma sinucide
 - 3 As dori sa ma sinucid daca as avea ocazia

10

-
- 0 Nu plang mai mult decat de obicei
 - 1 Acum plang mai mult ce de obicei
 - 2 Plang tot timpul
 - 3 Obisnuiam sa plang dar acum nu mai pot chiar daca as vrea

11

-
- 0 Nu sunt mai nervos ca inainte
 - 1 Acum sunt mai nervos si iritabil ca inainte
 - 2 Sunt nervos tot timpul
 - 3 Nu mai sunt nervos de lucrurile care ma enervau inainte

12

-
- 0 Nu mi-am pierdut interesul fata de oamenii din jur
 - 1 Am mai putin interes fata de oameni ca inainte
 - 2 Mi-am pierdut cea mai mare parte a interesului fata de oameni si am putine sentimente fata de ei
 - 3 Mi-a pierdut total interesul fata de ceilalti si nu-mi pasa deloc de ei

13

-
- 0 Iau decizii la fel ca inainte
 - 1 Incerc sa aman cand trebuie sa hotarasc
 - 2 Am mari greutati cand trebuie sa hotarasc
 - 3 Nu mai put lua nici o decizie

14

-
- 0 Cred ca nu arat mai rau ca inainte
 - 1 Sunt suparat ca am inceput sa arat mai batran sau neatractiv
 - 2 Simt ca sunt schimbari permanente in rau in aspectul meu
 - 3 Cred ca sunt urat si respingator

15

-
- 0 Pot lucra la fel de bine ca înainte
 - 1 Trebuie sa fac un efort suplimentar când încep sa lucrez ceva
 - 2 Trebuie sa ma straduiesc din greu ca sa fac ceva
 - 3 Nu pot lucra nimic

16

-
- 0 Dorm tot atât de bine ca de obicei
 - 1 Ma trezesc mai obosit dimineata ca înainte
 - 2 Ma trezesc cu 1-2 ore mai devreme decât înainte si nu mai pot adormi
 - 3 Ma trezesc foarte devreme dimineata si nu pot sa dorm mai mult de 5 ore pe noapte

17

-
- 0 Nu sunt mai obosit ca de obicei
 - 1 Obosesc mai repede decat inainte
 - 2 Obosesc facand orice
 - 3 Sunt prea obosit sa mai pot face ceva

18

-
- 0 Pofta mea de mancare este la fel ca inainte
 - 1 Nu mai am asa pofta de mancare ca inainte
 - 2 Acum pofta de mancare este mai proasta
 - 3 Mi-am pierdut pofta de m•ncare

19

-
- 0 Nu am slabit in ultimul timp
 - 1 Am slabit peste 1 kg in ultima luna
 - 2 Am slabit peste 2 kg in ultima luna
 - 3 Am slabit peste 5 kg in ultima luna

20

-
- 0 Nu sunt mai preocupat de sanatatea mea decat inainte
 - 1 Sunt preocupat de dureri, constipatie, tulburari ale stomacului
 - 2 Sunt foarte preocupat de starea mea de sanatate si nu pot sa ma gandesc la altceva
 - 3 Sunt atat de angrijorat de starea mea de sanatate incat nu pot sa ma gandesc la nimic altceva

21

- 0 Nu am observat schimbari recente ale interesului meu fata de sex
 1 Am un interes mai mic fata de sexul opus ca inainte
 2 Sexul opus ma intereseaza mult mai putin ca inainte
 3 Am pierdut complet interesul fata de sexul opus

FOAIA DE SCOR PENTRU INVENTARUL DE DEPRESIE BECK

Nr	Item	scor	BDI-21 Beck	DBI-12 Bech
1	Dispozitia depresiva	0-3	x	x
2	Pesimism	0-3	x	x
3	Sentimentul esecului	0-3	x	x
4	Lipsa de satisfactie	0-3	x	x
5	Sentimente de vinovatie	0-3	x	x
6	Sentimentul pedepsei	0-3	x	x
7	Auto-dezgust	0-3	x	
8	Auto-acuzare	0-3	x	
9	Dorinte auto-punitive	0-3	x	
10	Plans	0-3	x	
11	Iritabilitate	0-3	x	x
12	Retragere sociala	0-3	x	
13	Nehotarare	0-3	x	x
14	Modificarea imaginii de sine	0-3	x	x
15	Dificultati in munca	0-3	x	x
16	Tulburari de somn	0-3	x	
17	Fatigabilitate	0-3	x	x
18	Pierderea apetitului	0-3	x	
19	Pierderea in greutate	0-3	x	
20	Preocupari somatice	0-3	x	x
21	Pierderea libidoului	0-3	x	
	TOTAL	0-63		

ANEXA 6. SCALA ZUNG DE AUTO-EVALUARE A DEPRESIEI (SDS).

SCALA ZUNG DE AUTO-EVALUARE A DEPRESIEI

SDS

ZUNG SELF-RATING DEPRESSION SCALE

	rareori	uneori	adesea	totdeauna
1. Ma simt abatut si trist	1	2	3	4
2. Dimineata ma simt mai bine	4	3	2	1
3. Plang sau ma simt ca plangand	1	2	3	4
4. Dorm rau	1	2	3	4
5. Mananc tot atat de mult ca si inainte	4	3	2	1
6. Ma bucur privind, vorbind sau fiind in compania unui barbat (femei) atractiv(e)	4	3	2	1
7. Am slabit	1	2	3	4
8. Sunt constipat	1	2	3	4
9. Inima mea bate mai repede ca deobicei	1	2	3	4
10. Ma simt obosit fara motiv	1	2	3	4
11. Minte mea este tot atat de limpede ca deobicei	4	3	2	1
12. Gasesc ca este usor sa fac lucrurile ca deobicei	4	3	2	1
13. Sunt agitat si nu pot sta linistit	1	2	3	4
14. Am incredere in viitor	4	3	2	1
15. Sunt mai iritabil decat deobicei	1	2	3	4
16. Este usor sa hotarasti	4	3	2	1
17. Am sentimentul ca sunt util si necesar	4	3	2	1
18. Viata mea este suficient de implinita	4	3	2	1
19. Am sentimentul ca ar fi mai bine sa fi fost mort	1	2	3	4
20. Eu ma bucur de lucruri ca mai inainte	4	3	2	1

SDS contine 20 itemi selectati din experienta clinica a autorului si din literatura de specialitate, itemi ce acopera trei domenii: afectivitate (2 itemi: 1, 17), concomitente somatice (8 itemi: 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13) si concomitente psihologice (10 itemi: 2, 3, 6, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20). Subiectul este rugat sa evalueze fiecare item pe o scala cu 4 ancore in functie de frecventa simptomului (1 = niciodata sau rar, 2 = uneori, 3 = o buna parte din timp, 4 = majoritatea timpului). Scorul total este obtinut prin adunarea scorului fiecarui item si impartirea lui la scorul maxim posibil de obtinut (respectiv 80) si multiplicarea cu 100. Scorul obtinut se poate intinde de la 25 la 100. Zung (1974)⁴⁰ a furnizat pragurile scor (*cut-off points*) pentru mai mult nivele de severitate a depresiei: sub 50 = scor normal; 50-59 = depresie minima sau usoara; 60-69 = depresie moderata; 70-99 = depresie severa.

ANEXA 7. SCALA EDINBURGH DE EVALUARE A DEPRESIEI POSTNATALE (EPDS)⁶

Cox și colab. (1987)

Instrucțiuni:

1. Respondenta este rugată să sublinieze răspunsul care este cel mai aproape de felul cum s-a simțit în ultimele 7 zile.
2. Trebuie să se răspundă la toate cele 10 întrebări.
3. Trebuie să se evite ca respondenta să discute cu alții cum să răspundă la întrebări.
4. Respondenta trebuie să răspundă ea însăși la întrebări chiar dacă are dificultăți în citirea și înțelegerea textului.
5. Scala EPDS poate fi utilizată pentru screeningul femeilor la 6-8 săptămâni după naștere.

Nume: _____

Adresa: _____

Vârsta copilului: _____

Noi am vrea să știm cum vă simțiți acum când tocmai aveți un copil. Vă rog să subliniați răspunsul cel mai potrivit cu starea dvs. Din ultimele 7 zile, nu numai cum vă simțiți în acest moment.

1. Am fost capabilă să râd și să văd partea hazlie a lucrurilor.

Tot atât de mult ca și altădată
Nu chiar așa de mult
Evident mai puțin
Deloc

2. Am căutat să mă bucur de toate.

Tot atât de mult ca și altădată
Nu chiar așa de mult
Evident mai puțin
Deloc

3. * M-am acuzat pe nedrept atunci când lucrurile mergeau rău.

Da, majoritatea timpului
Da, destul de mult
Nu foarte des
Niciodată

4. Am fost anxioasă și îngrijorată fără motive temeinice.

Deloc
Foarte rar
Da, uneori

⁶ "Depresii – Noi Perspective" Radu Vraști & Martin Eisemann (editori); Editura All, București, 1993

Da, foarte des

5. * Am fost înfricoșată și panicată pentru lucruri mici.

Da, mult

Da, uneori

Nu, rar

Nu, deloc

6. * Lucrurile m-au depășit.

Da, majoritatea timpului am fost capabilă să depășesc problemele

Da, uneori nu m-am descurcat așa de bine ca înainte

Nu, majoritatea timpului m-am descurcat destul de bine

Nu, am fost capabilă să depășesc problemele

7. * Am fost așa de nefericită că am avut probleme să dorm.

Da, majoritatea timpului

Da, uneori

Nu foarte des

Nu, deloc

8. * M-am simțit tristă, supărată și nefericită.

Da, majoritatea timpului

Da, uneori

Nu foarte des

Nu, deloc

9. * Am fost așa de nefericită că am plâns.

Da, majoritatea timpului

Da, destul de des

Numai ocazional

Nu, niciodată

10. * Mi s-a întâmplat să mă gândesc să-mi fac ceva rău.

Da, destul de des

Uneori

Foarte rar

Niciodată

Răspunsurile sunt evaluate cu 0, 1, 2 și 3 în funcție de creșterea severității simptomului.

Întrebările marcate cu asterix sunt cotate în ordine inversă (de ex. 3, 2, 1 și 0). Scorul total este calculat prin adunarea scorurilor tuturor întrebărilor.

ANEXA 8. SCALA IMPRESIEI CLINICE GLOBALE

Evaluările CGI

• CGI este o evaluare globală a Simptomatologiei curente, Comportamentului, Funcțiilor. Severitatea bolii se bazează pe IMPACTUL simptomelor curente asupra comportamentului și funcțiilor recente.

Clinical Global Impression (impresia clinică globală) legată de ameliorare (CGI-I)

• Măsoară schimbarea clinică globală în cursul ultimelor șapte zile folosind evaluarea de bază ca punct de referință;

CGI - Improvement (CGI- Ameliorare, CGI-I)

• CGI-I măsoară schimbarea globală de la începerea tratamentului (ameliorare, nici o schimbare sau înrăutățire);

-CGI-I compară severitatea globală în timpul săptămânii precedente comparativ cu prima evaluare



• CGI-I evaluează, indiferent de credința dvs. că este legată sau nu de medicație de studiu sau de orice altă intervenție (fără atribuirea simptomelor)

-Luați în considerare AMBELE:

• Schimbarea simptomatică detectabilă față de aprecierea inițială

• Impactul acestei modificări asupra statutului clinic al subiectului (capacitatea de a funcționa, nivelul de stres)

Se evaluează ameliorarea totală, indiferent dacă după aprecierea dvs. ea se datorează în întregime tratamentului medicamentos. Cât de mult s-a schimbat pacientul (pacienta) în comparație cu starea sa din momentul inițierii tratamentului?

0 = Nu s-a evaluat		Reflectă ameliorarea
1= Foarte mult ameliorat		
2 = Foarte ameliorat		
3 = Ameliorat minimal		
4 = Fără schimbare		
5 = Minimal mai rău		Reflectă înrăutățirea
6 = Mult mai rău		
7 = Cât se poate de rău		

Principii directoare CGI-I

1.	Cât se poate de ameliorat	Mai bine în mai toate privințele: bun nivel de funcționare: simptome minimale: reprezintă o schimbare foarte substanțială
2.	Mult ameliorat	Notabil mai bine, cu o reducere semnificativă a simptomelor: creșterea nivelului de funcționare, dar anumite simptome persistă
3.	Minimal ameliorat	Ceva mai bine cu o mică reducere semnificativă a simptomelor sau fără reducere. Poate reprezenta o foarte mică schimbare a statutului clinic de bază, a nivelului de îngrijire sau a capacității funcționale
4.	Fără schimbare	Simptomele rămân esențial neschimbate
5.	Minimal mai rău	Ceva mai rău, dar posibil fără semnificație clinică, poate reprezenta o foarte mică schimbare a statutului clinic de bază sau a capacității funcționale
6.	Mult mai rău	Clinic semnificativă a simptomelor și diminuarea funcțiilor
7.	Cât se poate de rău	Exacerbare severă a simptomelor și pierderea funcțiilor

ANEXA 9. CLASIFICAREA PSIHOFARMACOLOGICĂ A ANTIDEPRESIVELOR

- **Antidepresive cu acțiune predominant presinaptică (unimodale):**
 - acțiune asupra unui singur neurotransmițător (single target):
 - ISRS: Fluoxetinum, Fluvoxaminum*, Sertralinum, Paroxetinum, Citalopramum*, Escitalopramum;
 - NRI: Reboxetinum*.
 - acțiune multiplă (multiple target):
 - SNRI: Venlafaxine, Duloxetine, Minalcipran;
 - NDRI: Bupropion.
 - **Antidepresive cu acțiune pre- și postsinaptică (duale) noradrenergică și serotoninergică:**
 - triciclice:
 - Imipraminum;
 - Clomipraminum;
 - Trimipraminum*;
 - Nortriptilinum*;
 - Amitriptylinum;
 - Doxepinum*.
 - tetraciclice:
 - Mianserinum*;
 - Maprotilinum*.
 - **Antidepresive cu structură ciclică „atipică” (non-triciclice, non-tetraciclice, non-IMAO):**
 - Trazodone;
 - Tianeptine;
 - Agomelatine*.
 - **Antidepresive NaSSA**
 - Mirtazapine.
- 1. Anxiolitice non-benzodiazepinice, dopaminomimetice**
- Buspirone*;

Notă: prescurtările utilizate în clasificarea antidepresivelor, ce reprezintă „acronimul” acțiunii farmacologie sunt utilizate și la prezentarea algoritmului terapeutic.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

ANEXA 10. ACȚIUNEA PSIHOFARMACOLOGICĂ SELECTIVĂ A ANTIDEPRESIVELOR DIN A DOUA GENERAȚIE

	Serotonină 5-HT	Noradrenalină NA	Dopamină DA
Bupropionum*	0 / +	+	++
Fluoxetinum	++++	0	0 / +
Fluvoxaminum*	++++	0	0 / +
Mirtazapinum	+++	++	0
Paroxetinum	++++	0	0 / +
Reboxetinum*	0	++++	0
Sertralinum	++++	0	0 / +
Trazodonum	++	0	0
Venlafaxinum	++++	+++	0 / +

Legendă: +++++ - înaltă; ++++ - moderată; ++ - slabă; + - foarte slabă; 0 - nulă

- *Notă: Acțiunea farmacologică selectivă a Milnacipranului este etalonată de Moret, 1985 și Stahl, 2005 – rezultând o acțiune echilibrată 5HT/NA și fără a influența DA*

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

ANEXA 11. REMEDII ANTIDEPRESIVE

Remedii	Doze clinice diurne recomandate (mg/zi)
Triciclice	
Imipramin*	25 - 400
Clomipraminum*	25 - 300
Tetraciclice	
Maprotilinum*	25 - 150
Mianserinum*	15 - 90
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	
Paroxetinum	10 - 80
Sertralinum	50 - 200
Fluvoxaminum*	50 - 400
Fluoxetinum	20 - 80
Citalopramum*	20 - 60
Escitalopramum	5 - 20
Alte remedii antidepresive	
Reboxetinum*	2 - 20
Mirtazapinum	15 - 45
Tianeptinum *	12,5 - 37,5
Milnacipranum	25 - 100
Trazodonum	150 - 450
Venlafaxinum	37,5 - 325
Agomelatinum*	25 - 50

Remedii	Doze clinice diurne recomandate (mg/zi)
Dupoxetinum	60 - 120

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

ANEXA 12. REMEDII CU EFECT TIMOSTABILIZATOR UTILIZATE ÎN ASOCIERE CU TRATAMENTUL DEPRESIEI BIPOLARE

Remedii	Doza clinică diurnă recomandată (mg/zi)
Carbamazepine	400 - 600
Litiu și săruile de Litiu	300 - 1200
Derivați ai acidului valproic	500 - 1000
Lamotrigine	100 - 300

ANEXA 13. NIVELE DE EVIDENȚĂ ȘI GRADE DE RECOMANDARE

Grad de recomandare	Nivel de evidență	Tipul dovezii
A	1a	Reviu sistematic a studiilor clinice randomizate
	1b	Cel puțin un studiu clinic randomizat riguros
B	2a	Reviu sistematic al SCR sau studii clinice randomizate cu risc de erori
	2b	Reviu sistematic a studiilor caz-control sau de cohortă de calitate înaltă
	3a	Studii caz-control sau de cohortă de o calitate înaltă
	3b	Studii caz-control sau de cohortă cu un risc mare de erori
C	4	Studii neanalitice, descriptive (serie de cazuri, raport de cazuri)
D	5	Opinia experților nebazată pe studii de calitate

BIBLIOGRAFIE

1. Adrian C, Hammen C. Stress exposure and stress generation in children of depressed mothers. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:354.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Efficacy and safety of screening for postpartum depression. Comparative Effectiveness Review 106. April 9, 2013. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm> (Accessed on May 07, 2013).
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Supplementary talking points for child and adolescent psychiatrists regarding the FDA black box warning on the use of antidepressants for pediatric patients, November 2004. Available at: www.aacap.org/galleries/PsychiatricMedication/BlackBoxTalkingPoints.pdf (Accessed on March 24, 2008).
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159:1.
6. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd edn. Washington, DC: American Psychiatric Association. doi: 10.1176/appi.books.9780890423387.654001, 2010.
7. Angst J, Gamma A, Sellaro R, et al. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:236.
8. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985) 1995; 146:5.
9. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986; 19 Suppl 2:47.
10. Areias ME, Kumar R, Barros H, Figueiredo E. Correlates of postnatal depression in mothers and fathers. *Br J Psychiatry* 1996; 169:36.
11. Asarnow JR, Emslie G, Clarke G, et al. Treatment of selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression in adolescents: predictors and moderators of treatment response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:330.
12. Axelson D.A. et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1037–1044.
13. Baker R, Orton E, Kendrick D, Tata LJ. Maternal depression in the 5 years after childbirth among women with and without perinatal depression: A population-based cohort study. *Lancet* 2015; 386:S22.
14. Banti S, Mauri M, Oppo A, et al. From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the perinatal depression-research & screening unit study. *Compr Psychiatry* 2011; 52:343.
15. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res* 2001; 50:275.
16. Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1503.
17. Birmaher B, Brent DA, Kolko D, et al. Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:29.
18. Birmaher B. et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1503–1526.
19. Bowes L, Joinson C, Wolke D, Lewis G. Peer victimisation during adolescence and its impact on depression in early adulthood: prospective cohort study in the United Kingdom. *BMJ* 2015; 350:h2469.
20. Brent D. et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 299:901–913.
21. Brent D.A. et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry* 2009; 166:418–426.
22. Brent DA, Kolko DJ, Birmaher B, et al. Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:906.
23. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297:1683.
24. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care - Periodicity Schedule. <https://www.aap.org/en/practice-management/care-delivery-approaches/periodicity-schedule/> (Accessed on July 27, 2022).
25. Bukh JD, Andersen PK, Kessing LV. Personality and the Long-Term Outcome of First-Episode Depression: A Prospective 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77:e704.
26. Bulloch A, Williams J, Lavorato D, Patten S. Recurrence of major depressive episodes is strongly dependent on the number of previous episodes. *Depress Anxiety* 2014; 31:72.
27. Burke P, Elliott M. Depression in pediatric chronic illness. A diathesis-stress model. *Psychosomatics* 1999; 40:5.
28. Centers for Disease Control and Prevention. High School YRBS. Youth Online. Unintentional injuries and violence. <https://nccd.cdc.gov/Youthonline/App/Default.aspx> (Accessed on January 27, 2023).
29. Cha B, Kim JH, Ha TH, et al. Polarity of the first episode and time to diagnosis of bipolar I disorder. *Psychiatry Investig* 2009; 6:96.

30. Chen L, Eaton WW, Gallo JJ, Nestadt G. Understanding the heterogeneity of depression through the triad of symptoms, course and risk factors: a longitudinal, population- based study. *J Affect Disord* 2000; 59:1.
31. Cheung A.H., Zuckerbrot R.A., Jensen P.S., et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management. *Pediatrics* 2018; 141.
32. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS și colab. Ghid pentru depresia adolescentului în îngrijirea primară (GLAD-PC): II. Tratament și management continuu. *Pediatrie* 2007; 120:e1313.
33. Chojenta CL, Lucke JC, Forder PM, Loxton DJ. Maternal Health Factors as Risks for Postnatal Depression: A Prospective Longitudinal Study. *PLoS One* 2016; 11:e0147246.
34. Chrisman SP, Richardson LP. Prevalence of diagnosed depression in adolescents with history of concussion. *J Adolesc Health* 2014; 54:582.
35. Cicchetti D, Toth SL. Dezvoltarea depresiei la copii și adolescenți. *Am Psychol* 1998; 53:221
36. Cipriani A. et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016; 388:881–890.
37. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1147.
38. Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1268.
39. Cooper W.O. et al. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics* 2014; 133:204–210.
40. Coryell W, Akiskal HS, Leon AC, et al. The time course of nonchronic major depressive disorder. Uniformity across episodes and samples. National Institute of Mental Health Collaborative Program on the Psychobiology of Depression-Clinical Studies. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:405.
41. Coryell W, Endicott J, Winokur G. Anxiety syndromes as epiphenomena of primary major depression: outcome and familial psychopathology. *Am J Psychiatry* 1992; 149:100.
42. Coryell W, Fiedorowicz JG, Solomon D, et al. Effects of anxiety on the long-term course of depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2012; 200:210.
43. Coryell W, Leon A, Winokur G, et al. Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:483.
44. Cox G.R. et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Cd008324.
45. Curry J, Silva S, Rohde P, et al. Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:263.
46. Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, Lee EHM, Scheltens P, Sommer IEC. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2021 Apr;268(4):1222-1246. doi: 10.1007/s00415-019-09493-9. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31414194; PMCID: PMC7990819.
47. Davis M.F. et al. Bupropion levels in breast milk for 4 mother-infant pairs: more answers to lingering questions. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70:297–298.
48. Davis R.L. et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007; 16:1086–1094.
49. de Boer R.A. et al. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report. *BMC Emerg Med*, 2005; 5:5.
50. De Picker L. et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*, 2014; 55:536–547.
51. De Vera M.A. et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, 2012; 74: 362–369.
52. de Vries N.K. et al. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study. *PLoS One*, 2013; 8:e64654.
53. Delgado P.L. Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67 Suppl 4:22–26.
54. Dennis CL, Dowswell T. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD001134.
55. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults, National Clinical Practice Guideline 90, 2010 <http://guidance.nice.org.uk/CG90> (Accessed on May 29, 2011).
56. Derijks H.J. et al. Influence of antidepressant use on glycemic control in patients with diabetes mellitus: an open-label comparative study. *J Clin Psychopharmacol*, 2009; 29:405–408.
57. Detke M.J. et al. Duloxetine, 60mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63:308–315.
58. Deumic Shultz E, Mills JA, Ellingrod VL, et al. Funcționarea sexuală la adolescenții cu tulburare depresivă majoră: un studiu prospectiv. *J Clin Psychiatry* 2021; 82.
59. Devane C.L. Antidepressant-drug interactions are potentially but rarely clinically significant. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31:1594–1604.
60. Dhavale H.S. et al. Depression and diabetes: impact of antidepressant medications on glycaemic control. *J Assoc Physicians India*, 2013; 61:896–899.

61. Diamond P.R. et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol*, 2014; 28:536–544.
62. Diav-Citrin O. et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 66:695–705.
63. Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, et al. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1515.
64. Dilsaver S.C. et al. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry*, 1983; 140:249–251.
65. Dirks A.C. et al. Recurrent hyponatremia after substitution of citalopram with duloxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27:313.
66. Dodd S, Berk M, Kelin K, et al. Treatment response for acute depression is not associated with number of previous episodes: lack of evidence for a clinical staging model for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 150:344.
67. Donazzolo Y. et al. Evaluation of the effects of therapeutic and supra-therapeutic doses of agomelatine on the QT/QTc interval – a phase I, randomised, double-blind, placebo-controlled and positive-controlled, crossover thorough QT/QTc study conducted in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014; 64:440–451.
68. Dong L. et al. Model-based comparing efficacy of fluoxetine between elderly and non-elderly participants with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2018; 229:224–230.
69. Donnelly C.L. et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1162–1170.
70. Donoghue J. et al. Suboptimal use of antidepressants in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 2000; 13:365-368.
71. Doree J.P. et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin*, 2007; 23:333–341.
72. Downes M.A. et al. QTc abnormalities in deliberate self-poisoning with moclobemide. *Intern Med J*, 2005; 35:388–391.
73. Draper B. et al. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging*, 2008; 25:501–519.
74. Dubicka B. et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 197:433–440.
75. Dubicka B. et al. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 189:393–398.
76. Dubicka B. et al. The treatment of adolescent major depression: a comparison of the ADAPT and TADS trials. In: Yule W, ed. *Depression in Childhood and Adolescence: The Way Forward*. London: Association for Child and Adolescent Mental Health; 2009.
77. Dubovsky S.L. Pharmacokinetic evaluation of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014; 10:759–766.
78. Dunkley E.J., Isbister G.K., Sibbritt D., Dawson A.H., Whyte I.M. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.*, 2003;96:635–642. doi: 10.1093/qjmed/hcg109. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Dunner D.L. et al. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 1992; 53 Suppl:21–26.
80. Dunner D.L. et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:688–695.
81. Dvir Y., Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008 May-Jun;30(3):284–287. [PubMed] [Google Scholar].
82. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, et al. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:513.
83. Echeverry D. et al. Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 2009; 32:2156–2160.
84. Edwards J. et al. Vilazodone lacks proarrhythmogenic potential in healthy participants: a thorough ECG study. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013; 51:456–465.
85. Edwards J.G. et al. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 1999; 57:507–533.
86. Egger C. et al. A review on hyponatremia associated with SSRIs, reboxetine and venlafaxine. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2006; 10:17–26.
87. Einarson A. et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*, 2003; 48:106–110.
88. Einarson A. et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*, 2008; 165:749–752.
89. Einarson T.R. et al. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005; 14:823–827.

90. El-Khalili N. et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010; 13:917–932.
91. Emslie G.J. et al. Continued effectiveness of relapse prevention cognitive-behavioral therapy following fluoxetine treatment in youth with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54:991–998.
92. Emslie G.J. et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:721–729.
93. Emslie G.J. et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:1397–1405.
94. Emslie G.J. et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2008; 165:459–467.
95. Emslie G.J. et al. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes. *Am J Psychiatry* 2010; 167:782–791.
96. Engelstad H.J. et al. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by maternal depression with or without selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Neonatology*, 2014; 105:149–154.
97. Eranti S. et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*, 2007; 164:73–81.
98. European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/new/2009/12/news_detail_000882.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
99. Evans J, Heron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001; 323:257.
100. Evans M. et al. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997; 12:817–824.
101. Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study. Samuel B. Harvey, et al. Published Online: 3 Oct 2017 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111223>
102. Fabian T.J. et al. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2003; 16:160–164.
103. Falk DE, Yi HY, Hilton ME. Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94:234.
104. Falola MI, Limdi N, Shelton RC. Clinical and Genetic Predictors of Delayed Remission After Multiple Levels of Antidepressant Treatment: Toward Early Identification of Depressed Individuals for Advanced Care Options. *J Clin Psychiatry* 2017; 78:e1291.
105. Farahani A. et al. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry*, 2012; 73:486–496.
106. Fatemi S.H. et al. Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. *Ann Pharmacother*, 1999; 33:701–703.
107. Fava G.A. et al. Effects of gradual discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007; 10:835–838.
108. Fava G.A. et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom*, 2015; 84:72–81.
109. Fava M. et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:1161–1172.
110. Fava M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom*, 2012; 81:87–97.
111. Feighner J.P. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56:574–579.
112. Feighner J.P. et al. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord*, 1998; 47:55–62.
113. Fekadu A. et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70:177–184.
114. Fekadu A. et al. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70:952–957.
115. Fekadu A. et al. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord*, 2009; 116:4–11.
116. Ferreri M. et al. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*, 2001; 103:66–72.
117. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr*, 2010; 31:641–648.

118. Findling R.L. et al. The relevance of pharmacokinetic studies in designing efficacy trials in juvenile major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:131–145.
119. Fisher SD, Wisner KL, Clark CT, et al. Factors associated with onset timing, symptoms, and severity of depression identified in the postpartum period. *J Affect Disord* 2016; 203:111.
120. Flanagan R.J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol*, 2008; 23 Suppl 1:43–51.
121. Fleming JE, Offord DR. Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:571.
122. Flint A.J. et al. Recurrence of first-episode geriatric depression after discontinuation of maintenance antidepressants. *Am J Psychiatry*, 1999; 156:943–945.
123. Flint A.J. et al. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry*, 1998; 155:178–183.
124. Folkerts H.W. et al. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression – a randomized study. *Acta Psychiatr Scand*, 1997; 96:334–342.
125. Forsberg L. et al. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero – a population-based study. *Epilepsia*, 2010; 52:364–369.
126. Forshall S. et al. Maintenance pharmacotherapy of unipolar depression. *Psychiatr Bull*, 1999; 23:370–373.
127. Forty L. et al. Is depression severity the sole cause of psychotic symptoms during an episode of unipolar major depression? A study both between and within subjects. *J Affect Disord*, 2009; 114:103–109.
128. Fournier J.C. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 2010; 303:47–53.
129. Franchini L. et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59:229–232.
130. Frank E. et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1990; 47:1093–1099.
131. Frye MA, Calabrese JR, Reed ML, et al. Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2005; 56:1529.
132. Fukushima N. et al. A neonatal prolonged QT syndrome due to maternal use of oral tricyclic antidepressants. *Eur J Pediatr*, 2016; 175: 1129–1132.
133. Furu K. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*, 2015; 350:h1798.
134. Furukawa T.A. et al. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*, 2002; 325:991.
135. Gahr M. et al. Withdrawal and discontinuation phenomena associated with tranylcypromine: a systematic review. *Pharmacopsychiatry*, 2013; 46:123–129.
136. Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, et al. Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Res* 2014; 215:341.
137. Gallo J.J. et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ*, 2013; 346:f2570.
138. Gandhi S. et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *Am J Kidney Dis*, 2017; 69:87–96.
139. Garber, J, Hilsman, R. Cognition, stress and depression in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1992; 1:129.
140. Garcia-Toro M, Rubio JM, Gili M, et al. Persistence of chronic major depression: a national prospective study. *J Affect Disord* 2013; 151:306.
141. Garlow S.J. et al. The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2012; 46:1406–1413.
142. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155:772.
143. Gartlehner G. et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2008; 149:734–750.
144. Gaudiano B.A. et al. Depressive symptom profiles and severity patterns in outpatients with psychotic vs nonpsychotic major depression. *Compr Psychiatry*, 2008; 49:421–429.
145. Gaudiano B.A. et al. Differential response to combined treatment in patients with psychotic versus nonpsychotic major depression. *J Nerv Ment Dis*, 2005; 193:625–628.
146. Geddes J.R. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 2003; 361:653–661.
147. Gehlawat P. et al. Diabetes with comorbid depression: role of SSRI in better glycemic control. *Asian J Psychiatr*, 2013; 6:364–368.
148. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand*, 2011; 123:266–275.
149. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf*, 2005; 28:137–152.
150. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*, 2014; 13:207–225.

151. Ghaziuddin N. et al. Practice parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:1521–1539.
152. Ghidul olandez de anxietate al medicilor generaliști le recomandă medicilor generaliști să trimită pacienții cu TSPT sau TOC la îngrijiri specializate. (Dovadă de nivel C)
153. Giakas W.J. et al. Intractable withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatric Annals*, 1997; 27:85–93.
154. Gibbons R.D. et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*, 2012; 69:572–579.
155. Gibbons R.D. et al. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1044–1049.
156. Gibbons R.D. et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*, 2012; 69:580–587.
157. Gibson K. et al. Patient-centered perspectives on antidepressant use. *Int J Ment Health*, 2014; 43:81–99.
158. Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:631.
159. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:3145.
160. Gilman SE, Trinh NH, Smoller JW, et al. Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychol Med* 2013; 43:303.
161. Glassman A.H. et al. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64:1025–1031.
162. Glue P. et al. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 2010; 44:697–705.
163. Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004; 81:123.
164. Goldstein DJ et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:389–399.
165. Gonzalez-Pinto A. et al. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002; 14:206–209.
166. Goodnick P.J. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry*, 2001; 13:31–41.
167. Goodwin G.M. et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70:1128–1137.
168. Goodyer I. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335:142.
169. Goodyer IM, Herbert J, Secher SM, Pearson J. Short-term outcome of major depression: I. Comorbidity and severity at presentation as predictors of persistent disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:179.
170. Goss AJ et al. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*, 2013; 74:1101–1107.
171. Gournellis R. et al. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2018; 137:18–29.
172. Gray D.S. et al. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1992; 16 Suppl 4:S67–S72.
173. Grigoriadis S. et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014; 348:f6932.
174. Grilo CM, Stout RL, Markowitz JC, et al. Personality disorders predict relapse after remission from an episode of major depressive disorder: a 6-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1629.
175. Grover S. et al. Escitalopram-associated hyponatremia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007; 61:132–133.
176. Grundemar L. et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet*, 1997; 349:1602.
177. Grzeskowiak L.E. et al. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *BJOG*, 2016; 123:1929–1936.
178. Guideline for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC) Toolkit. The REACH Institute, 2018. Available at: <https://thereachinstitute.org/guidelines-for-adolescent-depression-in-primary-care/> (Accessed on January 30, 2023).
179. Gulseren L. et al. Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. *Arch Med Res*, 2005; 36:159–165.
180. Haapasalo-Pesu KM et al. Mirtazapine in the treatment of adolescents with major depression: an open-label, multicenter pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:175–184.
181. Hackett L.P. et al. Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006; 62:633–638.
182. Haddad P.M. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf*, 2001; 24:183–197.

- 183.Haddad P.M. et al. Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment: serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome? *J Psychopharmacol*, 2005; 19:554–557.
- 184.Haddad P.M. et al. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat*, 2007; 13:447–457.
- 185.Hagman J. Diagnosis and treatment of depression in adolescence. *Adolescent Health Update* 2001; 13:1.
- 186.Hale T.W., Rowe H.E. *Medications and Mothers' Milk*, 17th edn. New York: Springer Publishing Ltd; 2017.
- 187.Hallberg P. et al. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*, 2005; 25:59–73.
- 188.Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967; 6:278–296.
- 189.Hamilton S, Malone K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 2000 Feb;20(1):103–105. [PubMed] [Google Scholar].
- 190.Hamm MP, Newton AS, Chisholm A, et al. Prevalence and Effect of Cyberbullying on Children and Young People: A Scoping Review of Social Media Studies. *JAMA Pediatr* 2015; 169:770.
- 191.Hammad T.A. et al. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:332–339.
- 192.Handal M. et al. Prenatal exposure to folic acid and antidepressants and language development: a population-based cohort study. *J Clin Psychopharmacol*, 2016; 36:333–339.
- 193.Hanley G.E. et al. Postpartum hemorrhage and use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2016; 127:553–561.
- 194.Hanley G.E. et al. Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior. *Pediatr Res*, 2015; 78:174–180.
- 195.Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50:163.
- 196.Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, et al. Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med* 2013; 43:39.
- 197.Hardy S.E. Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, including fatigue and apathy, in medically ill older adults and terminally ill adults. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2009; 7:34–59.
- 198.Harvey B.H. et al. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol*, 2014; 29:503–516.
- 199.Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018; 75:336.
- 200.Haslett C.D., Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Oct;56(5):533–535. [PubMed] [Google Scholar].
- 201.Hawton K. et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry*, 2010; 196:354–358.
- 202.Hazell P. et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD002317.
- 203.He H. et al. Efficacy and tolerability of different doses of three new antidepressants for treating major depressive disorder: a PRISMA-compliant meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 2018; 96:247–259.
- 204.Healy D. et al. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: a systematic review of epidemiological and physiological evidence. *Int J Risk Saf Med*, 2016; 28:125–141.
- 205.Hedna K. et al. Antidepressants and suicidal behaviour in late life: a prospective population-based study of use patterns in new users aged 75 and above. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018; 74:201–208.
- 206.Heiligenstein J.H. et al. Fluoxetine 40-60 mg versus fluoxetine 20 mg in the treatment of children and adolescents with a less-than-complete response to nine-week treatment with fluoxetine 10-20 mg: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:207–217.
- 207.Hellerstein D.J. et al. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008; 32:744–750.
- 208.Hemels M.E. et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2005; 39:803–809.
- 209.Hendrick V. et al. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*, 2002; 159:1667–1673.
- 210.Hendrick V. et al. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry*, 2003; 160:993–996.
- 211.Henssler J. et al. Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry*, 2016; 61:29–43.
- 212.Hermansen T.K. et al. Prenatal SSRI exposure: effects on later child development. *Child Neuropsychol*, 2015; 21:543–569.
- 213.Heser K. et al. Potentially inappropriate medication: association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord*, 2018; 226:28–35.
- 214.Hetrick S.E. et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD004851.

215. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD004851.
216. Heun R. et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2013; 74:587–594.
217. Hieronymus F. et al. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Transl Psychiatry*, 2016; 6:e834.
218. Hieronymus F. et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry*, 2016; 21:523–530.
219. Hilsman R, Garber J. A test of the cognitive diathesis-stress model of depression in children: academic stressors, attributional style, perceived competence, and control. *J Pers Soc Psychol* 1995; 69:370.
220. Hinkle SN, Buck Louis GM, Rawal S, et al. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia* 2016; 59:2594.
221. Hirschfeld RM, Klerman GL, Andreasen NC, et al. Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148:648.
222. Hoertel N, Blanco C, Oquendo MA, et al. A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression: Results from a national 3-year prospective study. *J Psychiatr Res* 2017; 95:19.
223. Hogberg G. et al. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatr* 2012; 101:779–783.
224. Holma I.A. et al. Maintenance pharmacotherapy for recurrent major depressive disorder: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry*, 2008; 193:163–164.
225. Holma KM, Holma IA, Melartin TK, et al. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:196.
226. Hong H.K. et al. Block of the human ether-a-go-go-related gene (hERG) K⁺ channel by the antidepressant desipramine. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 394:536–541.
227. Honig A. et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med*, 2007; 69:606–613.
228. Hoog S.L. et al. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. *Int J Med Sci*, 2013; 10:413–419.
229. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. Old Age Depression Interest Group. *Br J Psychiatry* 1993; 162:175–182.
230. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, et al. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet* 2014; 384:1775.
231. <https://icd.who.int/browse11/> - la data de 28.mai.2022
232. Hu C, Xiang YT, Ungvari GS, et al. Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China. *J Affect Disord* 2012; 140:181.
233. Huang C.C. et al. Adjunctive use of methylphenidate in the treatment of psychotic unipolar depression. *Clin Neuropharmacol*, 2008; 31:245–247.
234. Huybrechts K.F. et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*, 2015; 313: 2142–2151.
235. Hviid A. et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*, 2013; 369:2406–2415.
236. Hybels CF, Blazer DG. Epidemiology of late-life mental disorders. *Clin Geriatr Med* 2003; 19:663.
237. Hyttel J. et al. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect* 1992; 88:157–160.
238. Ibrahim L. et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 2012; 37:1526–1533.
239. Ilett K.F. et al. Assessment of infant dose through milk in a lactating woman taking amisulpride and desvenlafaxine for treatment-resistant depression. *Ther Drug Monit*, 2010; 32:704–707.
240. Iliadis SI, Koulouris P, Gingnell M, et al. Personality and risk for postpartum depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18:539.
241. Iosifescu D.V. et al. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66:1038–1042.
242. Isacson G. et al. Antidepressant medication prevents suicide in depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2010; 122:454–460.
243. Isacson G. et al. The increased use of antidepressants has contributed to the worldwide reduction in suicide rates. *Br J Psychiatry*, 2010; 196:429–433.
244. Isbister G.K. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. *Br J Clin Pharmacol*, 2009; 67:572–576.
245. Isbister G.K. et al. Bupropion overdose: QTc prolongation and its clinical significance. *Ann Pharmacother*, 2003; 37:999–1002.

246. Iwata H, Mori E, Sakajo A, et al. Prevalence of postpartum depressive symptoms during the first 6 months postpartum: Association with maternal age and parity. *J Affect Disord* 2016; 203:227.
247. Jabben N, Penninx BW, Beekman AT, et al. Co-occurring manic symptomatology as a dimension which may help explaining heterogeneity of depression. *J Affect Disord* 2011; 131:224.
248. Jacob S. et al. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*, 2006; 40:1618–1622.
249. Jarde A. et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2016; 73:826–837.
250. Jensen H.M. et al. Maternal depression, antidepressant use in pregnancy and Apgar scores in infants. *Br J Psychiatry*, 2013; 202:347–351.
251. Jensen N.H. et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*, 2008; 33:2303–2312.
252. Jerry L Halverson, Depression, emedicine.medscape.com, Aug 05, 2020 Depression: Practice Essentials, Background, Pathophysiology (medscape.com)
253. Jimenez-Solem E. et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry*, 2013; 170:299–304.
254. Joffe R.T. et al. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res*, 1990; 32:241–251.
255. Joffe R.T. Substitution therapy in patients with major depression. *CNS Drugs*, 1999; 11:175–180.
256. John Williams, MD, Jason Nieuwsma, PhD, Screening for depression in adults, UpToDate, la data de 24.03.2022
257. Johnson E.M. et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006; 14:796–802.
258. Johnson K.C. et al. Preschool outcomes following prenatal serotonin reuptake inhibitor exposure: differences in language and behavior, but not cognitive function. *J Clin Psychiatry*, 2016; 77:e176–182.
259. Joinson C, Heron J, Araya R, Lewis G. Early menarche and depressive symptoms from adolescence to young adulthood in a UK cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.
260. Jon D.I. et al. Augmentation of aripiprazole for depressed patients with an inadequate response to antidepressant treatment: a 6-week prospective, open-label, multicenter study. *Clin Neuropharmacol*, 2013; 36:157–161.
261. Jordan S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants in pregnancy and congenital anomalies: analysis of linked databases in Wales, Norway and Funen, Denmark. *PLoS One*, 2016; 11:e0165122.
262. Josefsson A, Sydsjö G. A follow-up study of postpartum depressed women: recurrent maternal depressive symptoms and child behavior after four years. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10:141.
263. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:694.
264. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:261.
265. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530.
266. Jureidini J.N. et al. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004; 328:879–883.
267. Kajiya T. et al. Effect of lamotrigine in the treatment of bipolar depression with psychotic features: a case report. *Ann Gen Psychiatry*, 2017; 16:31.
268. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004; 158:312–316.
269. Kallen B.A. et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007; 79:301–308.
270. Kang R. et al. Comparison of paroxetine and agomelatine in depressed type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, clinical trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015; 11:1307–1311.
271. Kaplan & Sadock Manual de buzunar de psihiatrie clinică (ediția a treia revizuită). Traducere din engleză. București, ed. Medicală, 2009 (Dovadă de nivel C)
272. Kaplan Y.C. et al. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2017; 83:2798–2806.
273. Karaiskos D. et al. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*, 2013; 67:257–260.
274. Kate N. et al. Bupropion-induced hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35:681.e611–682.
275. Katon W, Russo J, Gavin A. Predictors of postpartum depression. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23:753.
276. Katon W.J. et al. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med*, 2004; 19:1192–1199.
277. Katon W.J. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. *Am J Med*, 2008; 121 Suppl 2:S8–S15.
278. Katona C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012; 27:215–223.
279. Katona C. et al. Impact of screening old people with physical illness for depression? *Lancet*, 2000; 356:91–92.

280. Katz, IR. On the inseparability of mental and physical health in aged persons. Lessons from depression and medical comorbidity. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996; 4:1.
281. Keitner G.I. et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*, 2009; 43:205–214.
282. Keller M.B. et al. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68:1246–1256.
283. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, et al. Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance. *JAMA* 1984; 252:788.
284. Kelly C.A. et al. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004; 42:67–71.
285. Kelly C.M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*, 2010; 340:c693.
286. Kelly KM, Mezuk B. Predictors of remission from generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017; 208:467.
287. Kelly T.F. et al. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. *J Affect Disord*, 2009; 115:230–233.
288. Kemper AR, Hostutler CA, Beck K, et al. Depression and Suicide-Risk Screening Results in Pediatric Primary Care. *Pediatrics* 2021; 148.
289. Kendler KS. Genetic epidemiology in psychiatry. Taking both genes and environment seriously. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:895.
290. Kennard B.D. et al. Cognitive-behavioral therapy to prevent relapse in pediatric responders to pharmacotherapy for major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:1395–1404.
291. Kennard B.D. et al. Relapse and recurrence in pediatric depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15:1057–1079, xi.
292. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2004; 184:330.
293. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593.
294. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095.
295. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:90.
296. Khachman D. et al. Clomipramine in breast milk: a case study (article in French). *Journal de Pharmacie Clinique*, 2007; 28:33–38.
297. Khalifa M. et al. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 291:280–284.
298. Khalifeh H. et al. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry*, 2016; 3:233–242.
299. Khan A, Dager SR, Cohen S, et al. Chronicity of depressive episode in relation to antidepressant-placebo response. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4:125.
300. Khan A. et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther*, 2010; 16:217–226.
301. Kieviet N. et al. Risk factors for poor neonatal adaptation after exposure to antidepressants in utero. *Acta Paediatr*, 2015; 104:384–391.
302. Kim D.R. et al. Is third trimester serotonin reuptake inhibitor use associated with postpartum hemorrhage? *J Psychiatr Res*, 2016; 73:79–85.
303. Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:1223.
304. Kimmel M, Hess E, Roy PS, et al. Family history, not lack of medication use, is associated with the development of postpartum depression in a high-risk sample. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18:113.
305. Kirby D. et al. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001; 16:484–493.
306. Kirsch I. et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 2008; 5:e45.
307. Kivimaki M. et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*, 2010; 33:2611–2616.
308. Kivisto J. et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and lengthening of the umbilical cord: indirect evidence of increased foetal activity – a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2016; 11:e0154628.
309. Kleeblatt J. et al. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: a systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017; 27:423–441.
310. Klein-Schwartz W. et al. Comparison of citalopram and other selective serotonin reuptake inhibitor ingestions in children. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50:418–423.

311. Knol M.J. et al. Antidepressant use before and after initiation of diabetes mellitus treatment. *Diabetologia*, 2009; 52:425–432.
312. Knol M.J. et al. Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008; 17:577–586.
313. Koelkebeck K. et al. A case of non-SIADH-induced hyponatremia in depression after treatment with reboxetine. *World J Biol Psychiatry*, 2009;10:609–611.
314. Konstantinidis A. et al. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007; 31:242–247.
315. Koren G. Discontinuation syndrome following late pregnancy exposure to antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004; 158:307–308.
316. Kornstein S.G. et al. The effect of desvenlafaxine 50 mg/day on a subpopulation of anxious/depressed patients: a pooled analysis of seven randomized, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*, 2014; 29:492–501.
317. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 15:12.
318. Kozhimannil KB, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA* 2009; 301:842.
319. Kramer J.C. et al. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry*, 1961; 118:549–550.
320. Kratochvil C.J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: is the balance between benefits and risks favorable? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:11–24.
321. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67:1.
322. Kroenke K et al. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16:606–613.
323. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two- item depression screener. *Med Care* 2003; 41:1284.
324. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16:606.
325. Kruger S. et al. Duloxetine and hyponatremia: a report of 5 cases. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27:101–104.
326. Kumar R, Robson KM. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 1984; 144:35.
327. Kupfer D.J. et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49:769–773.
328. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:120.
329. Kutcher S, Marton P. Affective disorders in first-degree relatives of adolescent onset bipolars, unipolars, and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30:75.
330. Kutcher S., Gardner D., Virani A. A clinical approach to treating Major Depressive Disorder with SSRIs in Adolescents: 12 steps to careful monitoring. *Child Adolesc Psychopharmacol News* 2004; 9:1.
331. Kwadijk-de G.S. et al. Variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower serum sodium concentration in patients on antidepressants. *Br.J. Clin Pharmacol*, 2009; 68:221–225
332. Ladino M. et al. Mirtazapine-induced hyponatremia in an elderly hospice patient. *J Palliat Med*, 2006; 9:258–260.
333. Lam R.W. et al. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65:337–340.
334. Lamers F, Beekman AT, van Hemert AM, et al. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *Br J Psychiatry* 2016; 208:62.
335. Lancaster S.G. et al. Lofepamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*, 1989; 37:123–140.
336. Laporte S. et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res*, 2017; 118:19–32.
337. Larsson J. Antidepressants and suicide among young women in Sweden 1999-2013. *Int J Risk Saf Med*, 2017; 29:101–106.
338. Lassen D. et al. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016; 118:32–36.
339. Laux G. The antidepressant efficacy of agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Eur Psychiatry*, 2011; 26 Suppl 1:647.
340. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015; 351:h4320.
341. Leadholm A.K. et al. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? *J Affect Disord*, 2013; 145:214–220.
342. LeBlanc JC, Almudevar A, Brooks SJ, Kutcher S. Screening for adolescent depression: comparison of the Kutcher Adolescent Depression Scale with the Beck depression inventory. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:113.
343. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *JAMA* 1997; 278:1186.

344. Lee A. et al. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190:218–221.
345. Lee D, Yip A, Chiu H, et al. A psychiatric epidemiological study of postpartum Chinese women. *Am J Psychiatry* 2001; 158:220.
346. Lee G. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to desvenlafaxine. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013; 35:574.e571–573.
347. Leftheriotis D. et al. The role of the selective serotonin re-uptake inhibitor sertraline in nondepressive patients with chronic ischemic heart failure: a preliminary study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010; 33:1217–1223.
348. Lejoyeux M. et al. Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention and management. *CNS Drugs*, 1996; 5:278–292.
349. Leng Y. et al. Antidepressant use and cognitive outcomes in very old women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017; doi: 10.1093/gerona/glx226. [Epub ahead of print].
350. Leonard C.E. et al. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011; 20:903–913.
351. Leonard H.L. et al. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:725–736.
352. Leslie V. Simon, Michael Keenaghan, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29493999 Bookshelf ID: NBK482377
353. Letmaier M. et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012; 15:739–748.
354. Lewandowski RE, Acri MC, Hoagwood KE, et al. Dovezi pentru managementul depresiei la adolescenți. *Pediatric* 2013; 132:e996.
355. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:454.
356. Lewinsohn PM, Roberts RE, Seeley JR, et al. Adolescent psychopathology: II. Psychosocial risk factors for depression. *J Abnorm Psychol* 1994; 103:302.
357. Liamis G. et al. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*, 2008; 52:144–153.
358. Livingston M.G. et al. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* 1996; 14:219–227.
359. Loke Y.K. et al. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 27:31–40.
360. Loo H. et al. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002; 17:239–247.
361. Loughhead A.M. et al. Antidepressants in amniotic fluid: another route of fetal exposure. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:145–147.
362. Loughhead A.M. et al. Placental passage of tricyclic antidepressants. *Biol Psychiatry*, 2006; 59:287–290.
363. Louik C. et al. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014; 23: 1066–1075.
364. Louik C. et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2675–2683.
365. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, et al. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care* 2004; 42:1194.
366. Lu C.Y. et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ*, 2014; 348:g3596.
367. Luan S. et al. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017; 13:609–620.
368. Luby JL, Gaffrey MS, Tillman R, et al. Trajectories of preschool disorders to full DSM depression at school age and early adolescence: continuity of preschool depression. *Am J Psychiatry* 2014; 171:768.
369. Lundbeck Limited. Summary of Product Characteristics. Brintellix (vortioxetine) tablets 5, 10 and 20mg., 2017. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30904>
370. Lunghi C. et al. The association between depression and medication nonpersistence in new users of antidiabetic drugs. *Value Health*, 2017; 20:728–735.
371. Lupattelli A. et al. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*, 2014; 34:143–48.
372. Lustman P.J. et al. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications*, 2005; 19:113–122.
373. Lustman P.J. et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*, 1997; 59:241–250.
374. Lustman PJ et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:521–529.
375. Lyketos C.G. Depression and diabetes: more on what the relationship might be. *Am J Psychiatry*, 2010; 167:496–497.

376. Lyness JM, Caine ED, King DA, et al. Psychiatric disorders in older primary care patients. *J Gen Intern Med* 1999; 14:249.
377. Lyness JM, Niculescu A, Tu X, et al. The relationship of medical comorbidity and depression in older, primary care patients. *Psychosomatics* 2006; 47:435.
378. Ma D. et al. Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:971–995.
379. Maalouf F.T. et al. Do sub-syndromal manic symptoms influence outcome in treatment resistant depression in adolescents? A latent class analysis from the TORDIA study. *J Affect Disord* 2012; 138:86–95.
380. MacQueen G.M. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry* 2016; 61:588–603.
381. Maheux P. et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21:97–102.
382. Mahmoud R.A. et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 593–602.
383. Mahon P.B. et al. Genome-wide linkage and follow-up association study of postpartum mood symptoms. *Am J Psychiatry*, 2009; 166: 1229–1237.
384. Maj M. et al. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68:1411–1417.
385. Malhi G.S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 2015; 49:1087–1206.
386. Malm H. et al. Pregnancy complications following prenatal exposure to ssris or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry*, 2015; 172:1224–1232.
387. Malm H. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*, 2011; 118:111–120.
388. Malone K et al. Antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, and the breastfeeding dyad. *Perspect Psychiatr Care*, 2004; 40:73–85.
389. Mannesse C.K. et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas*, 2013; 76:357–363.
390. Manual de psihiatrie / Anatol Nacu, Jana Chihai, Ion Coşciug [et al.]. – Chişinău: S. n., 2021 (Tipogr. „Bons Offices”). – 647p. ISBN 978-9975-87-822-7
391. March J. et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:807–820.
392. March J.S. et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1132–1143.
393. Marcus R.N. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 2008; 28:156–165.
394. Marea Britanie (Ghidul NICE privind depresia la adulţi: management şi tratament, 2022)
395. Margulis A.V. et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and cardiac malformations: a propensity-score matched cohort in CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013; 22:942–951.
396. Martinez C. et al. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330:389.
397. Martinez C. et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ*, 2010; 340:c249.
398. Maschi S. et al. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG*, 2008; 115: 283–289.
399. Mason P.J., Morris V.A., Balcezak T.J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*, 2000;79:201–209. doi: 10.1097/00005792-200007000-00001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
400. Matthews J.D. et al. An open study of aripiprazole and escitalopram for psychotic major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2009; 29:73–76.
401. Matza LS, Rajagopalan KS, Thompson CL, de Lissoyoy G. Misdiagnosed patients with bipolar disorder: comorbidities, treatment patterns, and direct treatment costs. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1432.
402. McCauley E, Myers K, Mitchell J, et al. Depression in young people: initial presentation and clinical course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:714.
403. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:180.
404. McElhatton P.R. Pregnancy: (2) General principles of drug use in pregnancy. *Pharm J*, 2003; 270:232–234.
405. McGrath P.J. et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:1531–1541.
406. McIntyre R.S. et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf*, 2006; 5:157–168.

407. McIntyre R.S. et al. The efficacy of psychostimulants in major depressive episodes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 2017; 37:412–418.
408. McIntyre RS et al. Mood and psychotic disorders and type 2 diabetes: a metabolic triad. *Can J Diabetes*, 2005; 29:122–132.
409. McKeough G. Electroconvulsive therapy. In: Nunn KP, Dey C, eds. *The Clinician's Guide to Psychotropic Prescribing in Children and Adolescents*, 1st edn. Sydney: Glade Publishing; 2003, pp. 358–365.
410. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants – findings of the Committee on Safety of Medicines (CSM). 2004. [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205212747/http://www.mhra.gov.uk/Safetyin formation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON1004259](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205212747/http://www.mhra.gov.uk/Safetyin%20formation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON1004259).
411. Meijer W.E. et al. Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 2001; 179:519–522.
412. Melvin G.A. et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination for adolescent depression. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:1151–1161.
413. Menza M.A. et al. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61:378–381.
414. Mercier S. et al. Severe hyponatremia induced by moclobemide (in French). *Therapie*, 1997; 52:82–83.
415. Meyer J.M. et al. Augmentation of phenelzine with aripiprazole and quetiapine in a treatment-resistant patient with psychotic unipolar depression: case report and literature review. *CNS Spectr*, 2017; 22:391–396.
416. Mezzacappa A. et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2017; 171:555–563.
417. Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord* 2008; 108:147.
418. Milgrom J, Gemmill AW. Screening for perinatal depression. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28:13.
419. Miller L.J. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*, 1994; 45:444–450.
420. Miller M.G. Tricyclics as a possible cause of hyponatremia in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, 1989; 146:807.
421. Mir S., Taylor D. Serotonin syndrome. *Psychiatry Bulletin*, 1999; 23: p. 742-747.
422. Mitchell P.B. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf*, 1997; 17:390–406.
423. Miyaoka T. et al. Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012; 37:222–226.
424. Mohammed R. et al. Prolonged QTc interval due to escitalopram overdose. *J Miss State Med Assoc*, 2010; 51:350–353.
425. Mohan S. et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med*, 2013; 126:1127–1137.e1121.
426. Mojtabei R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013; 227:467–477.
427. Mondal S. et al. A new logical insight and putative mechanism behind fluoxetine-induced amenorrhea, hyperprolactinemia and galactorrhea in a case series. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2013; 3:322–334.
428. Montastruc F. et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonin-ergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012; 68:767–775.
429. Montgomery S. et al. P01-75 – Quetiapine XR or lithium combination with antidepressants in treatment resistant depression. *Eur Psychiatry*, 2010; 25:296.
430. Montgomery S.A. et al. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979; 134:382–389.
431. Montgomery S.A. et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*, 2014; 29:470–482.
432. Montgomery S.A. et al. The optimal dosing regimen for citalopram – a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994; 9 Suppl 1:35–40.
433. Moon C.A.L. et al. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in the treatment of major depressive disorder and associative anxiety in general practice. *J Psychopharm*, 1994; 8:171–176.
434. Morris R. et al. Serotonin syndrome in a breast-fed neonate. *BMJ Case Rep*, 2015; 2015.
435. Mosholder A.D. et al. Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:25–32.
436. Mottram P. et al. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006:CD003491.
437. Movig K.L. et al. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53:363–369.
438. Movig K.L. et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatremia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002; 58:143–148.
439. Mulder R.T. et al. Antidepressant treatment is associated with a reduction in suicidal ideation and suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 118:116–122.

440. Muller M.J. et al. Serotonergic overstimulation in a preterm infant after sertraline intake via breastmilk. *Breastfeed Med*, 2013; 8:327–329.
441. Mulsant B.H. et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62:597–604.
442. Mulsant B.H. et al. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol*, 2006; 26:113–120.
443. Mumoli N. et al. Clomipramine-induced diabetes. *Ann Intern Med*, 2008; 149:595–596.
444. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, et al. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA* 2006; 296:2582.
445. Munk-Olsen T. et al. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA*, 2006; 296:2582–2589.
446. Munk-Olsen T. et al. Prevalence of antidepressant use and contacts with psychiatrists and psychologists in pregnant and postpartum women. *Acta Psychiatr Scand*, 2012; 125:318–324.
447. Murrough J.W. et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 2013; 74:250–256.
448. Musselman D.L. et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*, 2003; 54:317–329.
449. Myles N. et al. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013; 47:1002–1012.
450. Na K-S et al. Can we recommend mirtazapine and bupropion for patients at risk for bleeding?: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2018; 225:221–226.
451. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012; 169:141.
452. Narayan V. et al. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria. *J Psychopharmacol*, 2011; 25:306–313.
453. National Institute for Clinical Excellence. Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care. *Clinical Guidance 28*, 2005.
454. National Institute for Health and Care Excellence. Addendum to clinical guideline 28, depression in children and young people. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg28/evidence/addendum-pdf-193488882>.
455. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. *Clinical Guideline 192*, 2014; last updated August, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>.
456. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. *Clinical Guideline 91*, 2009. <http://www.nice.org.uk/CG91>.
457. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. *Clinical Guideline 90*, 2009; last updated April 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
458. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. Full guideline (Draft for Consultation), 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0725/documents/draft-guideline>
459. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management. *Clinical Guidance 28* (updated September 2017). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG28>.
460. Navarro V. et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008; 16:498–505.
461. Nemets H. et al. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1098–1100.
462. Neuman G. et al. Bupropion and escitalopram during lactation. *Ann Pharmacother*, 2014; 48:928–931.
463. Newport D.J. et al. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70: 1304–1310.
464. NICE guideline (NG225), 2022
465. Nicolăescu C. Aspecte clinice și terapeutice ale sindromului serotoninic. *Romanian Journal of Psychopharmacology*, Vol. 10, Suppl. 2; Year 2010. National Conference of Therapy and management in Psychiatry, Craiova, Romania, September 29 – October 1, 2010, p. 58.
466. Nierenberg A.A. et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:1519–1530.
467. Nierenberg A.A. et al. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry*, 1995; 152:1500–1503.
468. Nierenberg A.A. et al. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1994; 14:419–423.
469. Nisijima K., Shioda K., Yoshino T., Takano K., Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int.*, 2003 Jul;43(2):155–164. [PubMed] [Google Scholar].
470. Nisijima K., Yoshino T., Yui K., Katoh S. Potent serotonin (5-HT) (2A) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res.*, 2001 Jan 26;890(1):23–31. [PubMed] [Google Scholar].

471. Nobler M.S. et al. *Refractory Depression and Electroconvulsive Therapy*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1994.
472. Norby U. et al. Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatrics*, 2016; 138.
473. Norhayati MN, Hazlina NH, Asrenee AR, Emilin WM. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord* 2015; 175:34.
474. Normann C. et al. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63:337–344.
475. Nulman I. et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*, 2002; 159:1889–1895.
476. Nulman I. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*, 1997; 336:258–262.
477. Nulman I. et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry*, 2012; 169:1165–1174.
478. O'Connor C.M. et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56:692–699.
479. O'Sullivan D. et al. Hyponatraemia and lofepramine. *Br J Psychiatry*, 1987; 150:720–721.
480. Oberlander T.F. et al. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *Br J Psychiatry*, 2008; 192:338–343.
481. Oberlander T.F. et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63:898–906.
482. O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, et al. Screening for Depression in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 128. AHRQ Publication No. 14-05208-EF-1, Agency for Healthcare Research and Quality; Department of Health and Human Services, Rockville, MD 2016.
483. O'Connor EA, Whitlock EP, Beil TL, Gaynes BN. Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. *Ann Intern Med* 2009; 151:793.
484. Ogle N.R. et al. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract*, 2013; 26:389–396.
485. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9:379.
486. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28:3.
487. Ostroff R.B. et al. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 256–259.
488. Palmsten K. et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology*, 2013; 24:682–691.
489. Palmsten K. et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ*, 2013; 347:f4877.
490. Papadimitropoulou K. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2017; 33:701–711.
491. Papakostas G.I. et al. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2006; 26:56–60.
492. Papakostas G.I. et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66:1326–1330.
493. Papakostas G.I. et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 2006; 23:178–181.
494. Papakostas G.I. et al. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*, 2008; 63:699–704.
495. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:34.
496. Parker GB, Hegarty B, Paterson A, et al. Predictors of post-natal depression are shaped distinctly by the measure of 'depression'. *J Affect Disord* 2015; 173:239.
497. Parmentier T. et al. The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: a review of the literature. *J Affect Disord*, 2018; 229:410–414.
498. Partridge M.C. et al. Fine motor differences and prenatal serotonin reuptake inhibitors exposure. *J Pediatr*, 2016; 175:144–149.e1.
499. Paschetta E, Berrisford G, Coccia F, et al. Perinatal psychiatric disorders: an overview. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:501.
500. Pathak S et al. Adjunctive quetiapine for treatment-resistant adolescent major depressive disorder: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:696–702.

501. Patten S.B. et al. Drug-induced depression. *Psychother Psychosom*, 1997; 66:63–73.
502. Patton GC, Romaniuk H, Spry E, et al. Prediction of perinatal depression from adolescence and before conception (VIHCS): 20-year prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386:875.
503. Paykel E.S. et al. Changes in public attitudes to depression during the Defeat Depression Campaign. *Br J Psychiatry*, 1998; 173:519–522.
504. Paykel E.S. et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*, 1995; 25:1171–1180.
505. Pearson RM, Evans J, Kounali D, et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:1312.
506. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:573.
507. Perahia D.G. et al. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69:95–105.
508. Perahia D.G. et al. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2005; 89:207–212.
509. Perlis R.H. et al. Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? *J Clin Psychiatry*, 2012; 73: 1439–1442.
510. Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ, et al. Mental health surveillance among children-- United States, 2005-2011. *MMWR Suppl* 2013; 62:1.
511. Peters AT, Jacobs RH, Feldhaus C, et al. Trajectories of Functioning Into Emerging Adulthood Following Treatment for Adolescent Depression. *J Adolesc Health* 2016; 58:253.
512. Petersen I. et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72:979–985.
513. Petersen I. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry*, 2016; 77:e36–42.
514. Peterson J.C. et al. Inappropriate antidiuretic hormone secondary to a monamine oxidase inhibitor. *JAMA*, 1978; 239:1422–1423.
515. Pharmacia Ltd. Erdronax: use on pregnancy, renally and hepatically impaired patients. Personal Communication. 2003.
516. Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, et al. A Prospective, Longitudinal Study of the Effect of Remission on Cortical Thickness and Hippocampal Volume in Patients with Treatment- Resistant Depression. *IntJ Neuropsychopharmacol* 2015; 18.
517. Pierre J.M. et al. Bupropion-tranylecypromine combination for treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61:450–451.
518. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:765.
519. Pilkington PD, Milne LC, Cairns KE, et al. Modifiable partner factors associated with perinatal depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015; 178:165.
520. Poirier M.F. et al. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry*, 1999; 175:12–16.
521. Polen K.N. et al. Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997–2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013; 97:28–35.
522. Politis A.M. et al. Combination therapy with amisulpride and antidepressants: clinical observations in case series of elderly patients with psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008; 32:1227–1230.
523. Pons G. et al. Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, 1990; 29:27–31.
524. Pope H.G., Jr et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2003; 160:105–111.
525. Posternak M.A. et al. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66:148–158.
526. Posternak M.A. et al. Response rates to fluoxetine in subjects who initially show no improvement. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72:949–954.
527. Postpartum Depression: Action Towards Causes and Treatment (PACT) Consortium. Heterogeneity of postpartum depression: a latent class analysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2:59.
528. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010. http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPractice/PracticeGuidelines_1.aspx (Accessed on May 29, 2011).
529. Priest R.G. et al. Moclobemide in the treatment of depression. *Rev Contemp Pharmacother*, 1994; 5:35–43.
530. Puyané M, Subirà S, Torres A, et al. Personality traits as a risk factor for postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022; 298:577.
531. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, Stewart JW. Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:782.
532. Rai D. et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*, 2013; 346:f2059.

533. Räisänen S, Lehto SM, Nielsen HS, et al. Fear of childbirth predicts postpartum depression: a population-based analysis of 511 422 singleton births in Finland. *BMJ Open* 2013; 3:e004047.
534. Ramos E. et al. Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age. *Can J Psychiatry*, 2010; 55:643–652.
535. Ramos E. et al. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry*, 2008; 192: 344–350.
536. Rampono J. et al. Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression. *Arch Womens Ment Health*, 2011; 14:49–53.
537. Ranieri P. et al. Reboxetine and hyponatremia. *N Engl J Med*, 2000; 342:215–216.
538. Rapaport M.H. et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31:2505–2513.
539. Raskin J. et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*, 2006; 9:29–40.
540. Raskin J. et al. Safety and tolerability of duloxetine at 60mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2008; 28:32–38.
541. Rasmussen S.A. et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 198:611–619.
542. Ray W.A. et al. High-dose citalopram and escitalopram and the risk of out-of-hospital death. *J Clin Psychiatry*, 2017; 78:190–195.
543. Reefhuis J. et al. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*, 2015; 351:h3190.
544. Reinherz HZ, Giaconia RM, Pakiz B, et al. Psychosocial risks for major depression in late adolescence: a longitudinal community study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:1155.
545. Reynolds C.F. III et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*, 2006; 354:1130–1138.
546. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Frank E, et al. Effects of age at onset of first lifetime episode of recurrent major depression on treatment response and illness course in elderly patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:795.
547. Ribeiro C.M. et al. the use of ketamine for the treatment of depression in the context of psychotic symptoms: To the Editor. *Biol Psychiatry*, 2016; 79:e65–e66.
548. Richardson LP, McCauley E, Grossman DC, et al. Evaluation of the Patient Health Questionnaire-9 Item for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics* 2010; 126:1117
549. Richardson LP, McCauley E, McCarty CA, et al. Predictors of persistence after a positive depression screen among adolescents. *Pediatrics* 2012; 130:e1541.
550. Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et al. Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics* 2010; 125:e1097.
551. Riggan L. et al. The fetal safety of fluoxetine: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013; 35:362–369.
552. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26:289.
553. Rohde A. et al. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2003; 268:219–221.
554. Rohde P, Seeley JR, Kaufman NK, et al. Predicting time to recovery among depressed adolescents treated in two psychosocial group interventions. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74:80.
555. Rosenberg T. et al. The relationship of SSRI and SNRI usage with interstitial lung disease and bronchiectasis in an elderly population: a case-control study. *Clin Interv Aging*, 2017; 12:1977–1984.
556. Ross L.E. et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2013; 70:436–443.
557. Rothschild A.J. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophr Bull*, 2013; 39:787–796.
558. Rothschild A.J. et al. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69:1293–1296.
559. Roxanas M. et al. Venlafaxine hyponatraemia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry*, 2007; 41:411–418.
560. Rubin R.R. et al. Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*, 2010; 33:2549–2551.
561. Rubin R.T. Dr. Rubin replies (Letter). *Am J Psychiatry*, 2004; 161:1722.
562. Ruhe H.G. et al. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67:1836–1855.
563. Rush A.J. et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006; 354:1231–1242.
564. Rutter, M. *Children of sick parents: An environment and psychiatric study*, Oxford University Press, 1966.
565. Rybakowski J.K. Moclobemide in pregnancy. *Pharmacopsychiatry*, 2001; 34:82–83.

566. Rynn M. et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:103–116.
567. Sackeim H.A. et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285:1299–1307.
568. Sakolsky D. et al. Developmentally informed pharmacotherapy for child and adolescent depressive disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012; 21:313–325, viii.
569. Sakolsky D.J. et al. Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:92–97.
570. Salman M.T. et al. Comparative effect of agomelatine versus escitalopram on glycemic control and symptoms of depression in patients with type 2 diabetes mellitus and depression. *Int J Pharm Sci Res*, 2015; 6:4304–4309.
571. Saluja G, Iachan R, Scheidt PC, et al. Prevalence of and risk factors for depressive symptoms among young adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:760.
572. Salzman C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *Am J Psychiatry* 1991; 148:151.
573. Samuel B. Harvey, et al. Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study. Published Online: 3 Oct 2017 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111223>
574. Santos M.A. et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2008; 10:187–190.
575. Sanz E.J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*, 2005; 365:482–487.
576. Satel S.L. et al. Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. *J Clin Psychiatry*, 1989; 50:241–249.
577. Sauer W.H. et al. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 108:32–36.
578. Sauer W.H. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 2001; 104:1894–1898.
579. Schatzberg A. et al. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006; 14:361–370.
580. Schatzberg A.F. Clinical efficacy of reboxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61 Suppl 10:31–38.
581. Schmidt F.M. et al. Agomelatine in breast milk. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013; 16:497–499.
582. Schneeweiss S. et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Arch Gen Psychiatry*, 2010; 67:497–506.
583. Schneid-Kofman N. et al. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008; 101:53–56.
584. Schulberg HC, Mulsant B, Schulz R, et al. Characteristics and course of major depression in older primary care patients. *Int J Psychiatry Med* 1998; 28:421.
585. Scott C., Moreland D.O., Bonin Liza Pediatric unipolar depression and pharmacotherapy: General principles. Literature review current through: May 2022.
586. Scott J, Eccleston D, Boys R. Can we predict the persistence of depression? *Br J Psychiatry* 1992; 161:633.
587. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:785.
588. Segmiller F. et al. Repeated S-ketamine infusions in therapy resistant depression: a case series. *J Clin Pharmacol*, 2013; 53:996–998.
589. Seitz D.P. et al. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010; 25:1296–1305.
590. Serretti A, Olgiati P, Colombo C. Influence of postpartum onset on the course of mood disorders. *BMC Psychiatry* 2006; 6:4.
591. Service J.A. et al. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008; 46:71–73.
592. Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, et al. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:28.
593. Shahrokh NC, Hales RE, Phillips KA, Yudofsky SC. *The Language of Mental Health: A Glossary of Psychiatric Terms*, American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC 2011.
594. Sharma H. et al. Antidepressant-induced hyponatremia in the aged. Avoidance and management strategies. *Drugs Aging*, 1996; 8:430–435.
595. Sharma T. et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016; 352:i65.
596. Sherrington JM, Hawton K, Fagg J, et al. Outcome of women admitted to hospital for depressive illness: factors in the prognosis of severe depression. *Psychol Med* 2001; 31:115.
597. Short B. et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*, 2018; 5:65–78.

598. Sicouri S. et al. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 2008; 7:181–194.
599. Sidor M.M. et al. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72:156–167.
600. Silveira ML, Ertel KA, Dole N, Chasan-Taber L. The role of body image in prenatal and postpartum depression: a critical review of the literature. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18:409.
601. Simon G.E. et al. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:41–47.
602. Simon J.S. et al. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66:1216–1220.
603. Simone v d Lindt, Danielle Volker (red.) Eindtekst voor de Zorgstandaard Depressie versie 5.0 [Final version of Care Standard Depression, 5.0) Trimbos Instituut, Utrecht 2011 (Dovadă de nivel C)
604. Singh J.B. et al. a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 2016; 173:816–826.
605. Sinn N. et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*, 2012; 107:1682–1693.
606. Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Depression in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315:380.
607. Skodol AE, Grilo CM, Keyes KM, et al. Relationship of personality disorders to the course of major depressive disorder in a nationally representative sample. *Am J Psychiatry* 2011; 168:257.
608. Smit M. et al. Mirtazapine in pregnancy and lactation – a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016; 26:126–135.
609. Smit M. et al. Mirtazapine in pregnancy and lactation: data from a case series. *J Clin Psychopharmacol*, 2015; 35:163–167.
610. Smith D. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2002; 180:396–404.
611. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry* 2011; 199:49.
612. Smoller J.W. et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women’s Health Initiative study. *Arch Intern Med*, 2009; 169:2128–2139.
613. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:229.
614. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1001.
615. Solomon DA, Leon AC, Coryell W, et al. Predicting recovery from episodes of major depression. *J Affect Disord* 2008; 107:285.
616. Song H.R. et al. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? *J Clin Psychopharmacol*, 2014; 34:588–594.
617. Song H.R. et al. Effects of mirtazapine on patients undergoing naturalistic diabetes treatment: a follow-up study extended from 6 to 12 months. *J Clin Psychopharmacol*, 2015; 35:730–731.
618. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, et al. Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2004; 81:231.
619. Spina E. et al. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*, 2008; 30:1206–1227.
620. Stahl Stephen M. *Stahl’s Essential Psychopharmacology. Prescriber’s Guide. Sixth edition.* Cambridge University Press, 2017, 894 p.
621. Stedman C.A. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia. *Hum. Psychopharmacol*, 2002; 17:187–190.
622. Stegenga BT, Geerlings MI, Torres-González F, et al. Risk factors for onset of multiple or long major depressive episodes versus single and short episodes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013; 48:1067.
623. Stein A. et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*, 2014; 384:1800–1819.
624. Steiner A.J. et al. Quality of life, functioning, and depressive symptom severity in older adults with major depressive disorder treated with citalopram in the STAR*D Study. *J Clin Psychiatry*, 2017; 78:897–903.
625. Stensland MD, Schultz JF, Frytak JR. Diagnosis of unipolar depression following initial identification of bipolar disorder: a common and costly misdiagnosis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:749.
626. Stephansson O. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*, 2013; 309:48–54.
627. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 1991; 148:705–713. [PubMed] [Google Scholar]
628. Sternbach H. The Serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 1999; 148: p. 705-713.
629. Steunenberg B, Beekman AT, Deeg DJ, Kerkhof AJ. Personality predicts recurrence of late-life depression. *J Affect Disord* 2010; 123:164.

630. Stoll A.L. et al. Tranylcypromine plus risperidone for treatment-refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 2000; 20:495–496.
631. Stone M. et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 2009; 339:b2880.
632. Stringaris A, Lewis G, Maughan B. Developmental pathways from childhood conduct problems to early adult depression: findings from the ALSPAC cohort. *Br J Psychiatry* 2014; 205:17.
633. Strzelecki D. et al. Hyperprolactinemia and bleeding following use of sertraline but not use of citalopram and paroxetine: a case report. *Arch Psychiatry Psychother*, 2012; 1:45–48.
634. Sujan A.C. et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA*, 2017; 317:1553–1562.
635. Suri R. et al. A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72:1002–1007.
636. Swindle RW Jr, Cronkite RC, Moos RH. Risk factors for sustained nonremission of depressive symptoms: a 4-year follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:462.
637. Sword W, Landy CK, Thabane L, et al. Is mode of delivery associated with postpartum depression at 6 weeks: a prospective cohort study. *BJOG* 2011; 118:966.
638. Sylvén SM, Ekselius L, Sundström-Poromaa I, Skalkidou A. Premenstrual syndrome and dysphoric disorder as risk factors for postpartum depression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:178.
639. Szádóczy E, Rózsa S, Zámboi J, Füredi J. Predictors for 2-year outcome of major depressive episode. *J Affect Disord* 2004; 83:49.
640. Szegedi A. et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, 2009; 70:344–353.
641. Takahashi H. et al. Augmentation with olanzapine in TCA-refractory depression with melancholic features: a consecutive case series. *Hum Psychopharmacol*, 2008; 23:217–220.
642. Takeda Pharmaceuticals USA. Highlights of Prescribing Information – TRINTELLIX (vortioxetine) tablets. 2017. <http://www.us.trintellix.com>
643. Taneja I. et al. A randomized, double-blind, crossover trial of modafinil on mood. *J Clin Psychopharmacol*, 2007; 27:76–78.
644. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 118:434–442.
645. Taylor D. et al. Antidepressant withdrawal symptoms-telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord*, 2006; 95:129–133.
646. Taylor D. et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry*, 2011; 198:179–188.
647. Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination – interactions and therapeutic uses. *Br J Psychiatry*, 1995; 167:575–580.
648. Taylor D., Barnes Thomas R.E., Young Allan H. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Edition, Wiley Blackwell, London, 2018, 873 p.
649. Taylor D., Paton C., Kerwin R. Ghid de terapie psihiatrică, spitalul Maudsley, Trustul MHS south London și Maudsley, ediția a VII, București, Ed. Medcală, 2005, 298 p.
650. Taylor D.M. et al. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2014; 130:452–469.
651. Taylor M.J. et al. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63:1217–1223.
652. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med* 2014; 371:1228.
653. Tedeschini E. et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72:1660–1668.
654. Thanacoody H.K. et al. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*, 2005; 24:205–214.
655. Thase M.E. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68:224–236.
656. Thase M.E. et al. Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62:683–687.
657. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf> (Accessed on September 27, 2012).
658. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010, pag.17 (Dovadă de nivel C)
659. Thomas A. et al. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with drug therapy in psychiatric patients. *CNS Drugs*, 1995; 5:357–369.
660. Thombs BD, Ziegelstein RC, Roseman M, et al. There are no randomized controlled trials that support the United States Preventive Services Task Force Guideline on screening for depression in primary care: a systematic review. *BMC Med* 2014; 12:13.
661. Thormahlen G.M. Paroxetine use during pregnancy: is it safe? *Ann Pharmacother*, 2006; 40:1834–1837.

662. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry* 2017; 210:119.
663. Tint A. et al. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol*, 2008; 22:330–332.
664. Tondo L. et al. Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 118:106–115.
665. Tonn P. et al. High mirtazapine plasma levels in infant after breast feeding: case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*, 2009; 29:191–192.
666. Trenque T. et al. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*, 2011; 34:1161–1166.
667. Trivedi M.H. et al. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61:669–680.
668. Trivedi M.H. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:28–40.
669. Trivedi M.H. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006; 354:1243–1252.
670. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28.
671. Tsai MC, Tsai KJ, Wang HK, et al. Mood disorders after traumatic brain injury in adolescents and young adults: a nationwide population-based cohort study. *J Pediatr* 2014; 164:136.
672. Tsapakis E.M. et al. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 193:10–17.
673. Tulburările depressive: clinica și tratamentul / Mircea Revenco. – Chișinău: S. n., 2019 (Tipogr. „Bons Offices”) – 140p. ISBN 978-9975-87-485-4
674. Uguz F. et al. Short-term safety of paroxetine and sertraline in breastfed infants: a retrospective cohort study from a university hospital. *Breastfeed Med*, 2016; 11:487–489.
675. Uguz F. Gastrointestinal side effects in the baby of a breastfeeding woman treated with low-dose fluvoxamine. *J Hum Lact*, 2015; 31: 371–373.
676. Uguz F. Is there any association between use of antidepressants and preeclampsia or gestational hypertension?: a systematic review of current studies. *J Clin Psychopharmacol*, 2017; 37:72–77.
677. Uguz F. Poor feeding and severe sedation in a newborn nursed by a mother on a low dose of amitriptyline. *Breastfeed Med*, 2017; 12:67–68.
678. Uher R. et al. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72: 1478–1484.
679. UK NICE Guidelines, 2010 (Dovadă de nivel C)
680. Umetsu R. et al. Association between selective serotonin reuptake inhibitor therapy and suicidality: analysis of U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system data. *Biol Pharm Bull*, 2015; 38:1689–1699.
681. van Dooren F.E. et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8:e57058.
682. van Geffen EC. et al. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005; 61:303–307.
683. van Haelst I.M. et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*, 2014; 75:15–21.
684. van Loo HM, Cai T, Gruber MJ, et al. Major depressive disorder subtypes to predict long-term course. *Depress Anxiety* 2014; 31:765.
685. van Moffaert M. et al. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995; 10:3–9.
686. van Noord C. et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*, 2009; 29:9–15.
687. Vasile D. et al. P.2.c.002 Agomelatine versus selective serotoninergic reuptake inhibitors in major depressive disorder and comorbid diabetes mellitus. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011; 21:S383–S384.
688. Venkatesh K.K. et al. Association of antenatal depression symptoms and antidepressant treatment with preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2016; 127:926–933.
689. Verbeeck R.K. et al. Excretion of trazodone in breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, 1986; 22:367–370.
690. Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med* 2017; 15:215.
691. Verreault N, Da Costa D, Marchand A, et al. Rates and risk factors associated with depressive symptoms during pregnancy and with postpartum onset. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2014; 35:84.
692. Ververs T. et al. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006; 62:863–870.

693. Vieta E. et al. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017; 27:877–884.
694. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1179.
695. Vitiello B. et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a follow-up study of the TORDIA sample. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:388–396.
696. Vitiello B. et al. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17:2273–2279.
697. Vliegen N, Casalin S, Luyten P. The course of postpartum depression: a review of longitudinal studies. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22:1.
698. Voicu V. et al. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013; 9:955–968.
699. von Knorring A.L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:311–315.
700. Wagner K.D. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:280–288.
701. Wagner K.D. et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1079–1083.
702. Walczak D.D. et al. The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry*, 1996; 8:139–151.
703. Walkup J.T. Antidepressant Efficacy for Depression in Children and Adolescents: industry- and NIMH-Funded Studies. *Am J Psychiatry* 2017; 174:430–437.
704. Wang J, Wu X, Lai W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7:e017173.
705. Wang S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the risk of congenital heart defects: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*, 2015; 4.
706. Wang Y. et al. Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2013; 2:298–309.
707. Warneke L. Psychostimulants in psychiatry. *Can J Psychiatry*, 1990; 35:3–10.
708. Warner V, Weissman MM, Mufson L, Wickramaratne PJ. Grandparents, parents, and grandchildren at high risk for depression: a three-generation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:289.
709. Watsky E.J. et al. Psychotropic drug interactions. *Hosp Community Psychiatry*, 1991; 42:247-256.
710. Weeke P. et al. Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Clin Pharmacol Ther*, 2012; 92:72–79.
711. Weinberger AH, Gbedemah M, Martinez AM, et al. Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups. *Psychol Med* 2018; 48:1308.
712. Weissman A.M. et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry*, 2004; 161:1066–1078.
713. Werremeyer A. Ziprasidone and citalopram use in pregnancy and lactation in a woman with psychotic depression. *Am J Psychiatry*, 2009; 166:1298.
714. Wesselhoeft R, Sørensen MJ, Heiervang ER, Bilenberg N. Subthreshold depression in children and adolescents - a systematic review. *J Affect Disord* 2013; 151:7.
715. Whang W. et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53:950–958.
716. Whooley M.A. et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 2008; 300:2379–2388.
717. Whyte I.M. et al. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM*, 2003; 96:369–374.
718. Wijkstra J. et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD004044.
719. Wijkstra J. et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2006; 188:410–415.
720. Wijkstra J. et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*, 2010; 121:190–200.
721. Wilens T.E. et al. Fluoxetine pharmacokinetics in pediatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:568–575.
722. Wilkinson P, Dubicka B, Kelvin R, et al. Treated depression in adolescents: predictors of outcome at 28 weeks. *Br J Psychiatry* 2009; 194:334.
723. Williams JW Jr, Mulrow CD, Kroenke K, et al. Case-finding for depression in primary care: a randomized trial. *Am J Med* 1999; 106:36.
724. Williams L.J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008; 23:84–87.
725. Williamson DE, Birmaher B, Frank E, et al. Nature of life events and difficulties in depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:1049.

726. Wilson E. et al. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2015; 5:357–368.
727. Wilson K. et al. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001:CD000561.
728. Wilson LM, Reid AJ, Midmer DK, et al. Antenatal psychosocial risk factors associated with adverse postpartum family outcomes. *CMAJ* 1996; 154:785.
729. Wimbiscus M. et al. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med*, 2010; 77:859–882.
730. Wisner K.L. et al. Does fetal exposure to SSRIs or maternal depression impact infant growth? *Am J Psychiatry*, 2013; 170:485–493.
731. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DK. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13:37.
732. Wogelius P. et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*, 2006; 17: 701–704.
733. Wooderson S.C. et al. Prospective evaluation of specialist inpatient treatment for refractory affective disorders. *J Affect Disord*, 2011; 131:92–103.
734. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). ICD-10 online version: 2016. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (Accessed on February 10, 2016).
735. Wylie K.R. et al. Lofepamine-induced hyponatraemia. *Br J Psychiatry*, 1989; 154:419–420.
736. Yang A. et al. Neonatal discontinuation syndrome in serotonergic antidepressant-exposed neonates. *J Clin Psychiatry*, 2017; 78:605–611.
737. Yazdy M.M. et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy and the risk of clubfoot. *Epidemiology*, 2014; 25:859–865.
738. Yonkers K.A. et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009; 31:403–413.
739. Yonkers KA, Ramin SM, Rush AJ, et al. Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1856.
740. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 2011; 117:961.
741. Yoshimura R. et al. Addition of risperidone to sertraline improves sertraline-resistant refractory depression without influencing plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline. *Hum Psychopharmacol*, 2008; 23:707–713.
742. Yoshimura R. et al. Comparison of the efficacy between paroxetine and sertraline augmented with aripiprazole in patients with refractory major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012; 39:355–357.
743. Young A.H. Lithium for long-term treatment of unipolar depression. *Lancet Psychiatry* 2017; 4:511–512.
744. Zhand N. et al. Use of electroconvulsive therapy in adolescents with treatment-resistant depressive disorders: a case series. *J ECT* 2015; 31:238–245.
745. Ziegelstein R.C. et al. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J*, 2009; 39:38–43.
746. Zisook S. et al. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*, 2006; 59:203–210.
747. Zivin K. et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry*, 2013; 170:642–650.
748. Zuckerbrot R.A., Cheung A., Jensen P.S., et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part I. Practice Preparation, Identification, Assessment, and Initial Management. *Pediatrics* 2018; 141.