

Biologia depresiei, clinica și instanțele de apariție, management



S.L. Dr. Mihnea-Costin Manea
Prof. dr. Mirela Manea

Capitolul I

The Egyptian Ebers Papyrus 1550 BC

Depression, Melancholy:

"When his Heart is afflicted
and has tasted sadness,
behold his Heart is closed
in and darkness is in his
body because of anger
which is eating up his Heart."

Încă din Antichitate
(1550 î.Hr.), depresia a fost
recunoscută drept o tulburare,
dovadă fiind Papirusul Ebers
(Egiptul antic), care o descrie
astfel: o *tulburare de mâhnire*
(*descurajare*) severă⁽¹⁾.

Evoluția conceptului

- ✧ Depresia a fost menționată inițial în textele mesopotamiene antice din mileniul al doilea î.Hr. și era considerată „melancolie”.
- ✧ Era considerată a avea o cauză demonică, fiind îngrijită de preoți.
- ✧ În secolul al V-lea î.Hr., Herodot considera că un rege a fost înnebunit de forțe sau spirite rele.
- ✧ Depresia era văzută de chinezi și babilonieni drept o formă de posedare, pe care o „tratau” prin tehnici de exorcizare.

Evoluția conceptului

- ✧ În perioada grecilor antici și a civilizației romane, depresia era considerată ca fiind atât o boală fizică, dar și una psihologică.
- ✧ Hippocrate considera că melancolia se datora excesului de bilă neagră din splină și a descris-o ca o boală cu simptome fizice, dar și psihice⁽³⁾.
- ✧ Evoluția conceptului de depresie, dar și tratamentele care se impun sunt diverse.
- ✧ Atitudinea terapeutică impunea inițial înfometarea, încătușarea și bătaile, din cauza „implicării” forțelor malefice⁽²⁾.

Evoluția conceptului

- ✧ Termenul de depresie apare în 1665 în Cronica lui Richard Baker, care definește pe cineva care are „o mare depresie a spiritului”⁽³⁾.
- ✧ Emil Kraepelin a denumit diferitele tipuri de melancolie ca stări depresive.
- ✧ Freud face legătura între melancolie și doliu.
- ✧ Ghidurile americane aduc modificări: de la DSM-I (1952) include reacția depresivă, DSM-II (1968) apare nevroza depresivă, apoi, în edițiile următoare, apare tulburarea depresivă majoră.

Evoluția conceptului

- ✧ Ghidul European, ICD-10, face modificări, adăugând criterii pentru episodul depresiv moderat și sever, păstrând în schimb criteriile pentru cel minor din DSM.
- ✧ Un element important și cu semnificație istorică îl reprezintă faptul că noțiunea de „melancolie” se păstrează în *subtipul melancolic*⁽⁵⁾.

Evoluția conceptului

- ✧ Depresia este mai mult decât să fii trist sau nefericit câteva zile.
- ✧ Oricui i se poate întâmpla să aibă perioade în care se simte lipsit de energie, dar când tristețea durează săptămâni sau luni în șir înseamnă că suferă de depresie⁽⁵⁰⁾.
- ✧ Depresia este o boală frecvent stigmatizată⁽⁵¹⁾.

Depresia



Pictură de [Ferdinand Hodler](#) (1892).

Cine poate face depresie?

✧ Oricine, dar mai frecvent:

- ✧ Cine are antecedente personale de episoade depresive, dar și heredo-colaterale.
- ✧ Femeile mai frecvent decât bărbații.
- ✧ Perioada post-partum.
- ✧ Afecțiunile somatice se asociază frecvent cu depresia (diabet zaharat, afecțiunile cardiovasculare, oncologice etc.).
- ✧ Consumul de medicamente (anticoncepționalele, diureticele, steroizii anabolizanți).
- ✧ Persoanele fără partener marital.
- ✧ Consumul de substanțe psihoactive.

Oare personalitățile fac depresie?

✧ Cu siguranță: DA!⁽⁶⁾

- ✧ Julian Assange - director WikiLeaks
- ✧ Charles Baudelaire - poet francez
- ✧ Beyonce – cântăreață americană
- ✧ Agatha Christie - scriitor englez
- ✧ Winston Churchill - fost prim-ministru britanic
- ✧ Diana, Prințesa de Wales - membră a familiei regale britanice
- ✧ Michael Jackson - cântăreț american
- ✧ Grace Kelly - Principesa de Monaco
- ✧ *Abraham Lincoln* - al 16-lea președinte al Statelor Unite
- ✧ *Mary Todd Lincoln* - Prima Doamnă a Statelor Unite
- ✧ Wolfgang Amadeus Mozart - compozitor austriac
- ✧ Isaac Newton - fizician britanic... și lista nu se încheie aici!

Definiție

Conform OMS: Depresia este o afectare mentală frecventă, afectând peste 300 milioane de oameni din întreaga lume, caracterizată prin tristețe persistentă, lipsa interesului sau a plăcerii pentru activități plăcute anterior, cu perturbarea somnului, apetitului, capacității de concentrare și apariția stării de fatigabilitate⁽⁷⁾.

Tristețea este trăită de toate ființele umane, fiind o experiență care aparține înseși condiției umane⁽⁸⁾.



Episodul depresiv - caracteristici

- ✧ Dispoziție depresivă
- ✧ Anhedonie (pierderea interesului, motivației și a rezonanței afective la evenimente plăcute anterior)
- ✧ Absența emoțiilor
- ✧ Gol lăuntric
- ✧ Apatie
- ✧ Anxietate
- ✧ Iritabilitate
- ✧ Trăiri de frustrare și furie⁽⁹⁾

Episodul depresiv - caracteristici

- ✧ Simptomatologie cognitivă cu diminuarea capacității de concentrare
- ✧ Indecizie/ decizii ezitante
- ✧ Pierderea stimei de sine
- ✧ Autoreproșuri
- ✧ Sentimente de autodevalorizare
- ✧ Lipsa speranței
- ✧ Pesimism
- ✧ Autoacuzări nejustificate
- ✧ **IDEAȚIE SUICIDARĂ⁽⁹⁾**

Episodul depresiv - caracteristici

- ✧ Încetinirea mișcărilor
- ✧ Stupor
- ✧ Hipomimie
- ✧ Amimie
- ✧ Comunicare non-verbală redusă/absentă

sau

- ✧ Neliniște psihomotorie
- ✧ Hiperactivitate necontrolată

- ✧ Insomnie/ hipersomnie
- ✧ Inapetență/ apetit crescut
- ✧ Pierderea vitalității
- ✧ Pierderea vigorii
- ✧ Oboseală
- ✧ Fatigabilitate
- ✧ Simptome dureroase și viscerale difuze
- ✧ Anxietatea (afectează până la **90%** din pacienții depresivi)⁽⁹⁾

Episodul depresiv - caracteristici

Manifestări somatoforme⁽⁸⁾

- * Grețuri
- * Vărsături
- * Cefalee
- * Diminuarea libidoului
- * Tulburări urinare
- * Respirație dificilă
- * Palpitații
- * Dureri lombare și articulare

Provocarea în diagnosticul tulburării depresive

Diferența între depresia unipolară de cea bipolară

- ✧ Adesea, mulți pacienți diagnosticați cu tulburare depresivă, peste o perioadă de timp, vor primi diagnosticul de tulburare bipolară, din cauza evoluției simptomatologiei.
- ✧ Majoritatea episoadelor în bipolaritate sunt depresive, iar episoadele maniacale, sau hipomaniacale, apar destul de rar sau tardiv pentru certificarea diagnosticului.
- ✧ Elementul important îl reprezintă medicația antidepresivă administrată, care în cazul depresiei din bipolaritate este destul de controversată.
- ✧ Riscul este acela de a crește rata de ciclicitate, dar și riscul de apariție a episoadelor mixte sau hipomanie/ manie.
- ✧ Esențială este în această situație anamneza amănunțită, dar și discuția cu aparținătorii - părinți sau parteneri maritali⁽¹²⁾.

Diferența între depresia unipolară și cea bipolară

Anamneza amănunțită, mai ales pentru antecedentele heredo-colaterale, extinsă și la aparținători, poate fi de mare ajutor⁽¹²⁾.

✧ Stahl S. le structurează în doi itemi:

1. Care sunt AHC? (Cine este tatăl tău?)

Care este istoricul familiei legat de:

- tulburări afective
- internări în servicii de psihiatrie
- suicid
- rude care au făcut tratament cu săruri de Li, timostabilizatoare, antidepressive și antipsihotice
- rude care au făcut tratament electroconvulsivant.

Acestea sunt informații relevante pentru prezența în familie a depresiei unipolare sau a celei bipolare.

Diferența între depresia unipolară și cea bipolară

Următorul pas îl reprezintă:

2). Anamneza unei persoane apropiate (unde este mama ta?).

- ✧ Se recomandă extinderea obținerii informațiilor suplimentare de la persoane foarte apropiate, cum sunt părinții, sau partenerul marital.
- ✧ Acest lucru este foarte important datorită faptului că lipsește insightul legat de existența simptomelor expansive, motiv pentru care acestea sunt omise adesea.

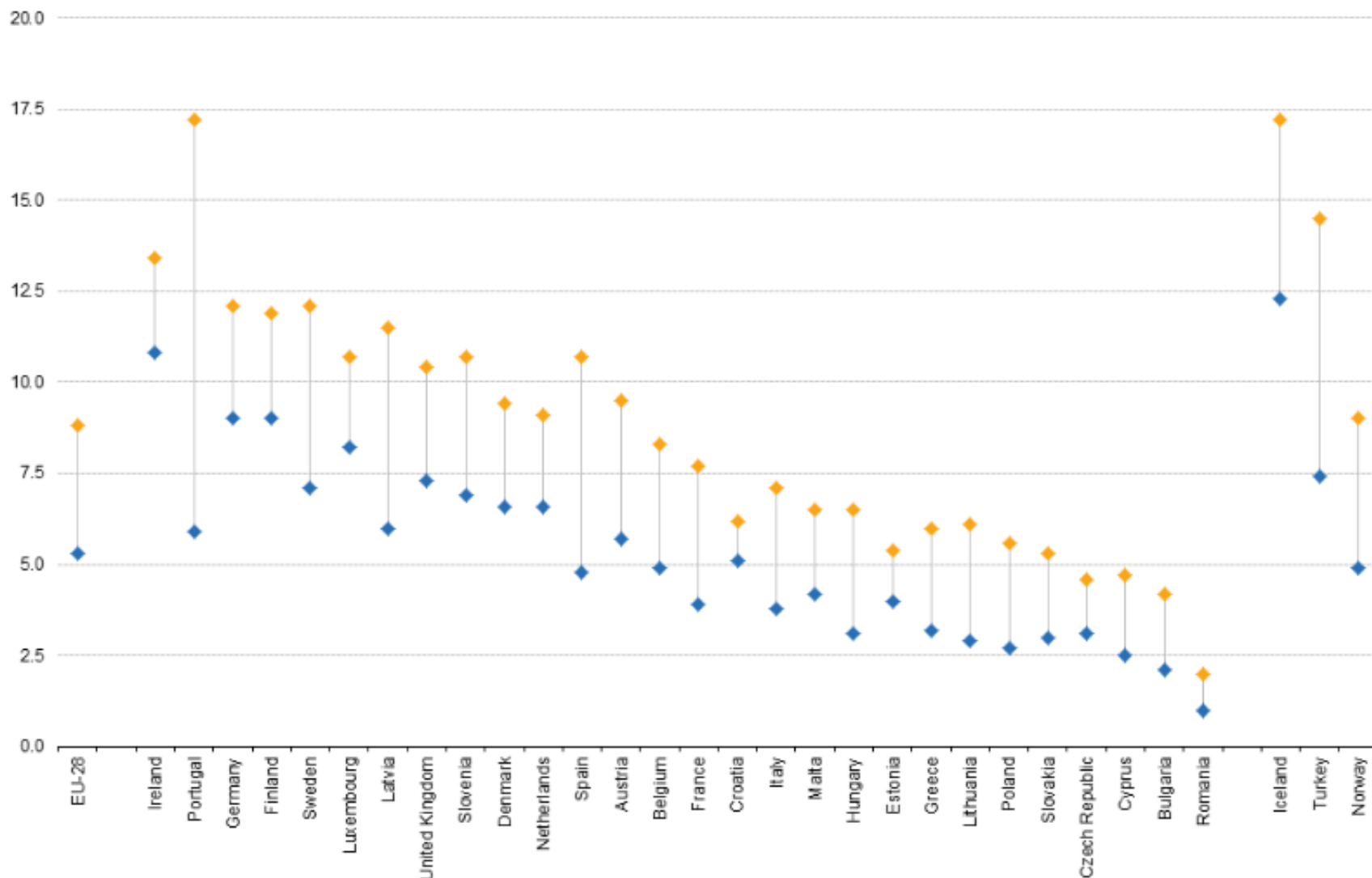
Episodul depresiv - epidemiologie

- ✧ Probabil, cea mai frecventă tulburare psihică.
- ✧ Raport pe sexe ♀/♂ = 2/1.
- ✧ Vârsta de debut: 20-50 de ani.
- ✧ Afectează atât persoanele adulte, dinamice, cât și persoanele aflate în etate, pensionarii.
- ✧ Frecvent debutează în tinerețe, prezintă risc mare de recurență⁽⁹⁾.

Episodul depresiv - prevalență și incidență

- ✧ Tulburarea depresivă majoră atinge cea mai mare prevalență pe durata vieții dintre toate tulburările psihiatrice (aproximativ 17%, cu variații între 5% și 17% și cu o medie de 12%).
- ✧ Se preconiza că până în 2020 depresia va deveni a doua cauză de morbiditate din lume, iar până în 2030 se va situa pe primul loc, conform OMS.
- ✧ Prevalența pentru ♀ = **25%** și pentru ♂ = **12%** (de două ori mai mare pentru femei comparativ cu bărbații, indiferent de zona geografică sau cultură, prin prisma diferențelor hormonale, nașteri, diferențe între factorii stresori psihosociali, modele comportamentale învățate).
- ✧ După vârsta de 50 de ani, rata depresiei femeilor egalizează rata depresiei bărbaților⁽⁹⁾.

Episodul depresiv - prevalență și incidență



Procentul populației care a raportat depresie cronică, pe sexe, în anul 2014, la nivelul EU 28⁽¹³⁾

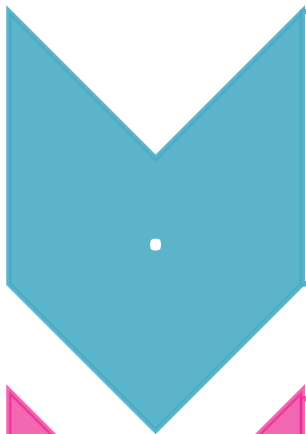
Episodul depresiv - factori de risc

- Istoric de episoade depresive anterioare
- Istoric familial de tulburare depresivă - mai ales rude de gr. I
- Istoric de tentative de suicid

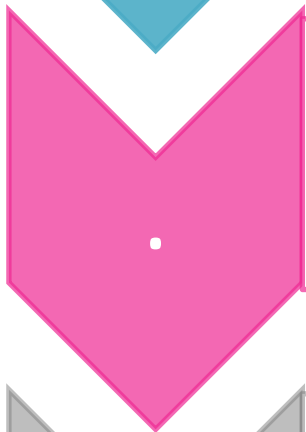
- Sexul feminin
- Vârsta de debut înainte de 40 de ani
- Tulburările de somn

- Dureri cronice nediferențiate
- Comorbidități somatice - *diabet zaharat, boala Parkinson, boala coronariană, Alzheimer (stadii debut), neoplasm, demența post-stroke* și medicamente precum *rezerpina, diuretice tiazidice, digitala, metildopa, cicloserina, contraceptive orale, steroizi anabolizanți, AINS-uri*
- Absența suportului social, evenimente stresante
- Consum de substanțe psihoactive⁽⁹⁾

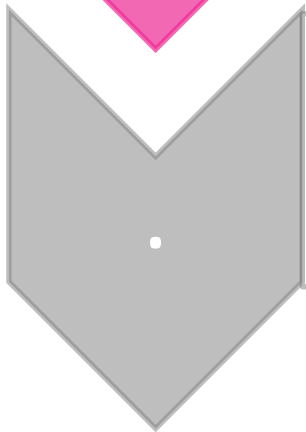
Episodul depresiv - factori de risc pentru recădere



- Tratament antidepresiv inadecvat
- Răspuns parțial la tratament



- Întreruperea prematură a unui tratament eficient
- Întreruperea într-un ritm prea rapid a tratamentului



- Număr crescut de episoade depresive anterioare
- Comorbiditate somatică și psihică⁽⁵⁾

Episodul depresiv - suicidul - factori de risc

- Pierderea speranței
- Abuzul de substanțe/ alcool
- Izolare socială/ suport social redus (divorț, singurătatea)

- Șomaj
- Evenimente recente stresante
- Relații conflictuale

- Acces la mijloace letale
- Afecțiuni cronice

- Episoade depresive anterioare
- Istoric de afecțiuni psihiatrice, inclusiv tulburări de personalitate
- Istoric de internări în secții de psihiatrie

- Tentative de suicid în antecedente
- Genul masculin

- Vârsta înaintată
- Antecedente heredocolaterale psihiatrice/ de suicid

Episodul depresiv - suicidul - statistică

Conform OMS: 800.000 de indivizi comit suicid/anual din cauza depresiei; o persoană decedează prin suicid la fiecare **40** de secunde.

Sursa: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/suicide-data>

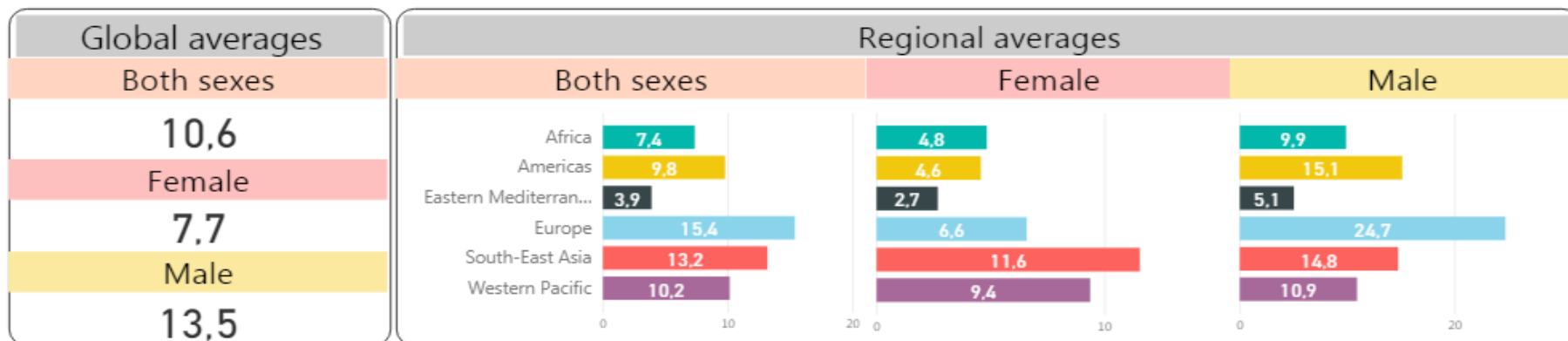
Aproximativ două treimi dintre pacienții depresivi au gânduri de suicid și **15%** comit suicidul⁽⁹⁾

Crude suicide rates (per 100 000 population)

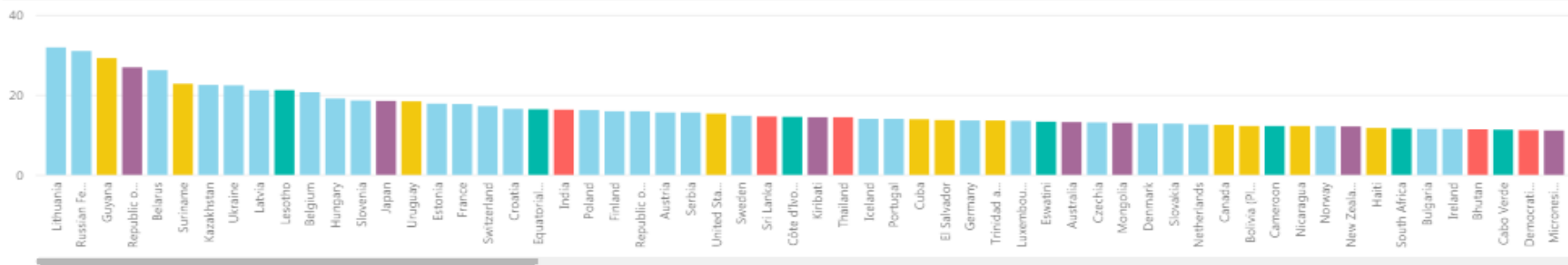
Year : 2016

Suicide deaths occur in adolescents and adults of all ages

Last updated : 2018-04-05



Distribution by country (both sexes)



Episodul depresiv - etiopatogenie - ipoteze

1. **Ipoteza monoaminică** - niveluri anormale ale metaboliților dopaminei (scăzută în depresie, la suicidari și violenți) și ale noradrenalinei.
2. **Ipoteza neuroendocrină** - variații ale aminelor biogene la nivelul hipotalamusului (creșterea nivelului de cortizol în depresie prin hiperactivitatea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale) și asocierea diminuării de TSH, FSH, GH, LH și testosteron.
3. **Factorii neurotrofici** - BDNF - brain-derived neurotrophic factor - redus în depresie, cu efect asupra neurogenezei și reducerea volumului hipocampic, cu implicații în patologia depresivă⁽⁹⁾.

Episodul depresiv - etiopatogenie - ipoteze

4. **Ipoteza genetică** - frecvența crescută de 2-3 ori a depresiei la rudele de gr. I; concordanță de 50% a apariției bolii la gemenii monoziagoți comparativ cu 20% la cei dizigoți.
5. **Factori psihosociali** - prin asocierea stresului de mediu și a evenimentelor existențiale stresante cu depresia prin modificările biologice cerebrale durabile produse de primul episod, asociat cu factori de stres, care vor altera funcționarea sistemelor de neurotransmițători și de semnal intraneuronal până la pierderea neuronală și reducerea conexiunilor sinaptice.
6. **Ipoteza cognitivă** - depresia este consecința distorsiunilor cognitive care provoacă și mențin depresia: autopercepția negativă, tendința de a percepe lumea exterioară ca fiind ostilă, expectații de suferință și eșec pentru viitor⁽⁹⁾.

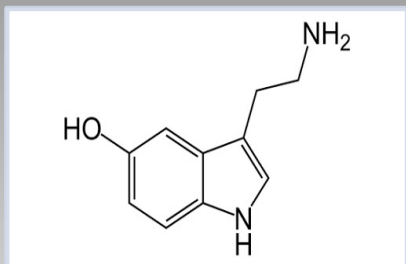
Episodul depresiv - etiopatogenie - ipoteze

7. **Ipoteza stresului** își face loc argumentat, științific, în relație cu depresia. Anumite tipuri de stres (abuzul în copilărie) pot vulnerabiliza circuitele cerebrale. Reapariția altor factori de stres la adult poate declanșa depresia.

8. **Ipoteza factorilor imunitari și inflamatori** - în depresie este prezentă inflamația, are loc activarea monocitelor și a celulelor T, producție crescută de interleukin 1β (IL- 1β), IL-6, factorul tumoral de necroză α (TNF α).

Episodul depresiv - neurotransmițători

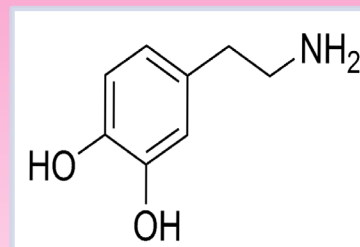
SEROTONINA



NORADRENALINA



DOPAMINA



Principalii neurotransmițători implicați în patologia depresivă⁽¹²⁾

Episodul depresiv - neurotransmițători

- ✧ Cei trei neurotransmițători principali: **serotonina, noradrenalina și dopamina**, alcătuiesc sistemul monoaminergic.
- ✧ Ei acționează **cel mai frecvent împreună, însă implicarea lor nu este una egală.**
- ✧ Datele arată că procentul diferă în cazul **primului episod al tulburării depresive**, când:
 - serotonina este implicată în cel mai mare procent, și anume, în jur de 70%;
 - dopamina în procent de 20%;
 - noradrenalina în procent de 10%⁽¹⁴⁾.

Episodul depresiv - neurotransmițători - localizare

Serotonina

- Hipotalamus, sistem limbic, cerebel, măduva spinării

Noradrenalina

- Talamus, hipotalamus, amigdală, hipocamp, locus ceruleus, neocortex, măduva spinării, cerebel

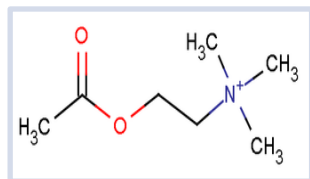
Dopamina

- Nuclei cudați, sistem limbic, cortex prefrontal, ganglionii bazali

Episodul depresiv - alți neurotransmițători

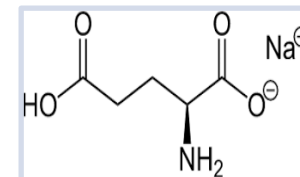
Diminuarea
cantității
determină
deficit cognitiv

Acetilcolina



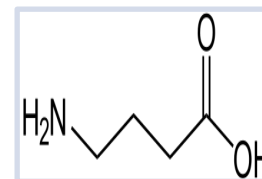
Excesul duce la
moartea
celulară (creșterea
secreției la nivelul
fantei sinaptice este
determinată de stres)

Glutamat



Implicat în
mecanismele
anxietății

GABA



Formele clinice ale depresiei

1. **Tulburarea depresivă majoră** cu factori psihotici - prezența și a halucinațiilor, și a ideilor delirante depresive congruente (inutilitate, vinovăție, de moarte) sau incongruente (de relație, de control al gândirii, de persecuție) cu dispoziția.
2. **Melancolia** - ideile delirante au o intensitate crescută, pun în pericol viața pacientului (comportament delirant suicidal).
3. **Depresia atipică** – instalat- reactiv la stresori - creșterea apetitului și greutatea, hipersomnie, greutate în membre, senzitivitate în relațiile interpersonale.
4. **Depresia și psihoza post-partum** - incidența 1:1000 de nașteri cu făt viu.
5. **Tulburarea depresivă sezonală** - (iarna și revenirea dispoziției primăvara)
6. **Tulburarea depresivă cu factori catatonici** - prezența a cel puțin două simptome catatonice (flexibilitate ceroasă, stupor, negativism, posturi neobișnuite).
7. **Depresia recurentă** ă două episoade repetate în 5 ani sau cel puțin 3 episoade înaintea episodului curent.
8. **Depresia majoră rezistentă la tratament** - cel puțin trei tentative terapeutice consecutive și corect administrate nu duc la remisiunea episodului depresiv (9).

Episodul depresiv - diagnostic pozitiv - DSM IV-TR⁽⁴⁶⁾

A

5/ mai multe simptome

Perioadă = 2 săptămâni

* Modificare față de nivelul anterior de funcționare

* Unul din simptome:

Dispoziție depresivă
Anhedonie

- * dispoziție depresivă
- * anhedonie
- * scădere ponderală/creștere în greutate
- * insomnie/hipersomnie
- * agitație/lentoare psihomotorie
- * fatigabilitate/lipsă de energie
- * sentimente de inutilitate/vinovăție
- * diminuarea capacității de gândire/concentrare
- * gânduri recurente de moarte, ideăție suicidară recurentă

Episodul depresiv - diagnostic pozitiv - DSM IV-TR⁽⁴⁶⁾

B

Simptomele determină suferință/deteriorare semnificativă în domeniul social, profesional/în alte arii importante de funcționare.

C

Episodul nu poate fi atribuit efectelor fiziologice ale unei substanțe sau ale unei afecțiuni medicale.

D

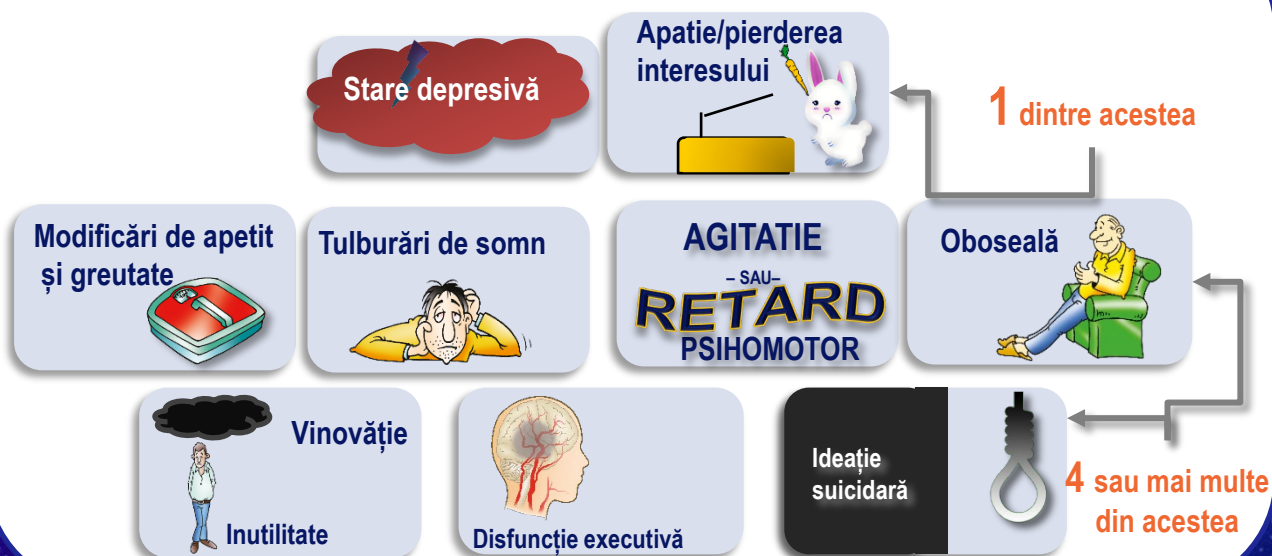
Episodul nu este explicat mai bine de o tulburare schizoafectivă, schizofrenie, tulburare schizofreniformă, tulburare delirantă sau de alte tulburări specificate și nespecificate din spectrul schizofreniei și alte tulburări psihotice.

E

Nu a existat niciun episod maniacoal/hipomaniacoal - **notă:** *nu se aplică dacă toate episodale de tip maniacoal/hipomaniacoal sunt induse de o substanță/atribuite efectelor fiziologice ale unei afecțiuni medicale.*

Episodul depresiv - diagnostic pozitiv - DSM IV-TR⁽⁴⁶⁾

DSM-IV Dimensiunea simptomatică a episodului depresiv major⁽¹⁾



DSM IV: Criterii de diagnostic pentru episodul depresiv major: prezența a 5 sau a mai multor simptome din cele 9 descrise⁽³⁾

DSM IV definește două simptome cardinale ale depresiei (starea depresivă și apatia), pe când ICD-10 include și lipsa de energie ca simptom cardinal.

1. Belmaker & Agam. Major Depressive Disorder. N Engl J Med 2008; 358: 55-68. 2. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. Lancet 2009; 374: 609-19. 3. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th ed, 2016. 4. Lynch et al. Causes and Consequences of Diagnostic Heterogeneity in Depression: Paths to Discovering Novel Biological Depression Subtypes. Biological Psychiatry 2020; 88: 83-94.

Episodul depresiv - diagnostic diferențial

•

- Depresia de doliu (se rezolvă în 6-8 săptămâni, absența simptomelor cognitive)
- Depresia asociată unei patologii somatice (post-infarct miocardic, post-stroke, Parkinson, boli endocrine, neoplasm)
- Tulburări primare ale somnului
- Alte tulburări mintale (alimentare, somatoforme, anxioase)

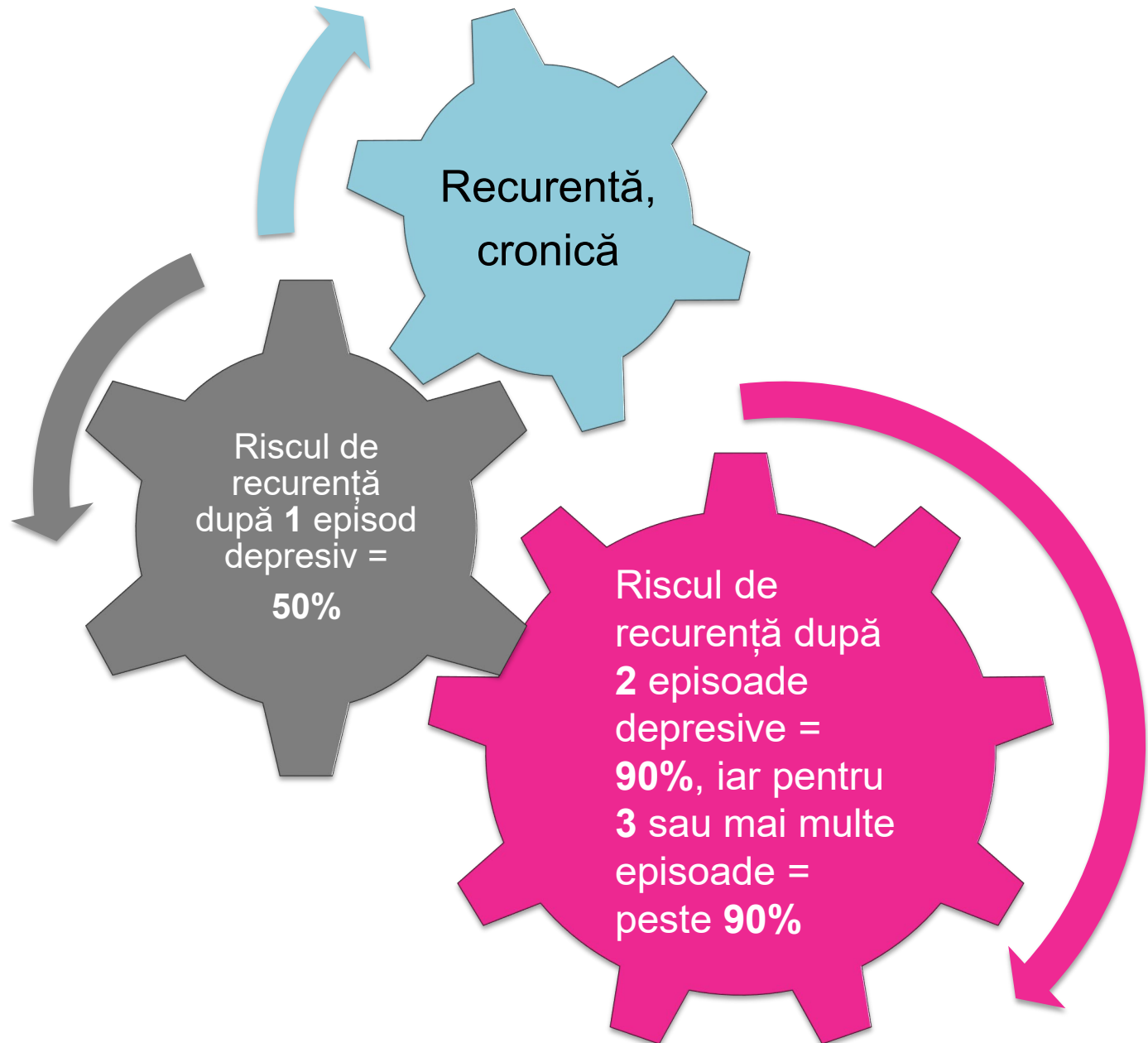
•

- Depresia comorbidă unei alte tulburări psihice
- Demența
- Faza depresivă din tulburare schizoafectivă
- Tulburări de personalitate
- Tulburare de ajustare cu dispoziție depresivă

•

- Depresia bipolară
- Uz de substanțe/ medicamente
- Tulburare cu deficit de atenție/ hiperactivitate
- Tulburare de adaptare

Episodul depresiv - evoluție și prognostic



Episodul depresiv - evoluție și prognostic

Media episoadelor depresive în cursul vieții = **4**.

* Follow-up la un 1 an:
30% din cei tratați
prezintă simptome
depresive

* Follow-up la 2 ani: **18%**

* Follow-up la 5 ani: **12%**



Pacienții cu 2 episoade
depresive în 5 ani sau cei
cu 3 episoade în cursul
vieții ar trebui să mențină
tratamentul antidepresiv
indefinit.

>1/2 din pacienți recad înainte de 1 an de la
discontinuitatea tratamentului antidepresiv.

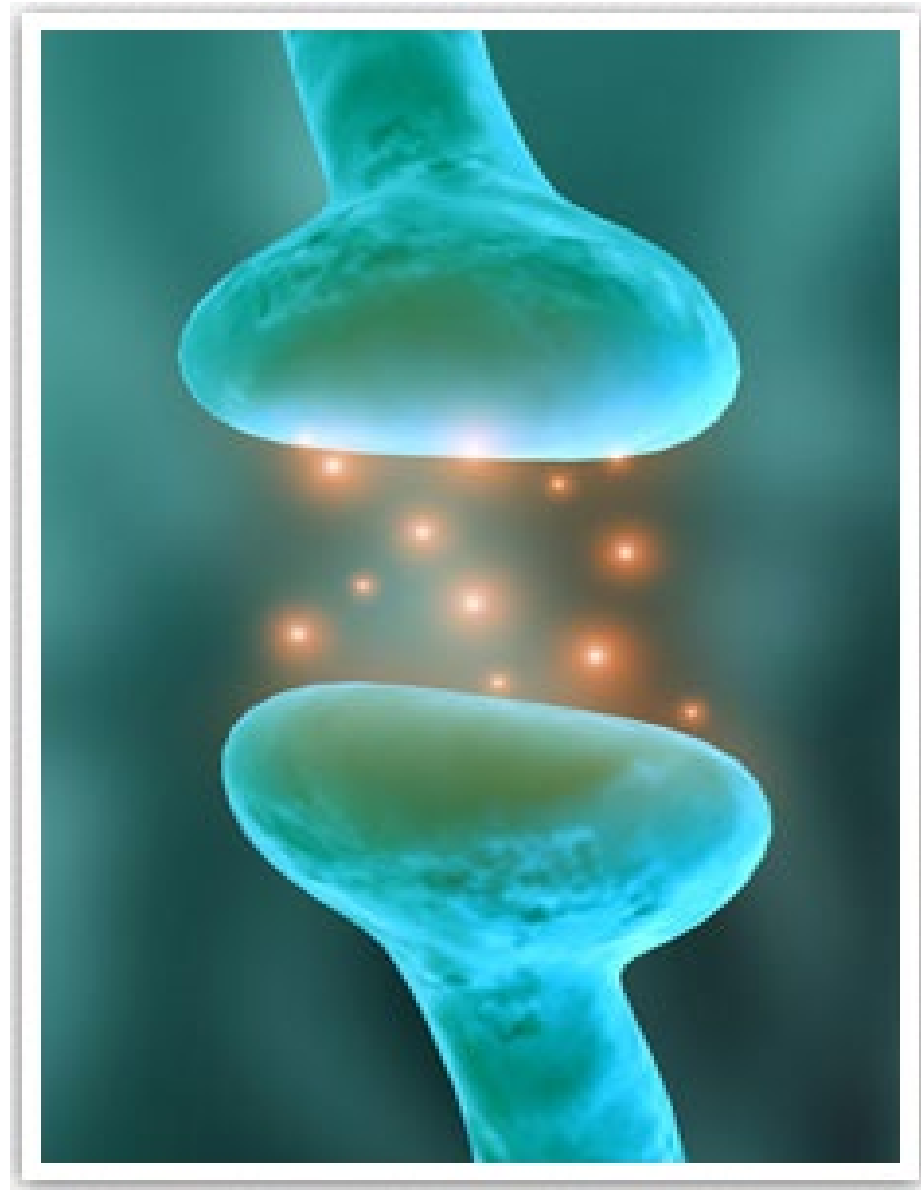
Episodul depresiv - costuri

- * Afecțiune costisitoare, invalidantă
- * Incapacitatea individului de a-și desfășura activitatea (pacienții depresivi necesită concediu medical într-o proporție de 3-4 ori mai mare față de persoanele sănătoase)
- * Stigmatizarea socială (prietenii, familie, colegi de muncă, angajator)
- * Creșterea costurilor pentru astfel de pacienți prin mortalitate, necesitatea tratamentului
- * Pentru SUA, povara economică totală a depresiei este acum estimată la **210,5 miliarde de dolari** pe an. Sursa <https://workplacementalhealth.org/mental-health-topics/depression/quantifying-the-cost-of-depression>(47)(15)

Depression:
When Money
Worries Add To
The Strain We
Already Feel



Capitolul II



Circuite
neuroanatomice

Neurobiologia depresiei

Sisteme de
neurotransmițători

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR AFECTIVE

1. Circuitul cortico-talamo-limbic

1.1. Amigdala

1.2. Nucleu mediodorsal talamic

1.3. Cortex prefrontal

2. Circuit cortico-talamo-pallido-striato-limbic

2.1. Striatul

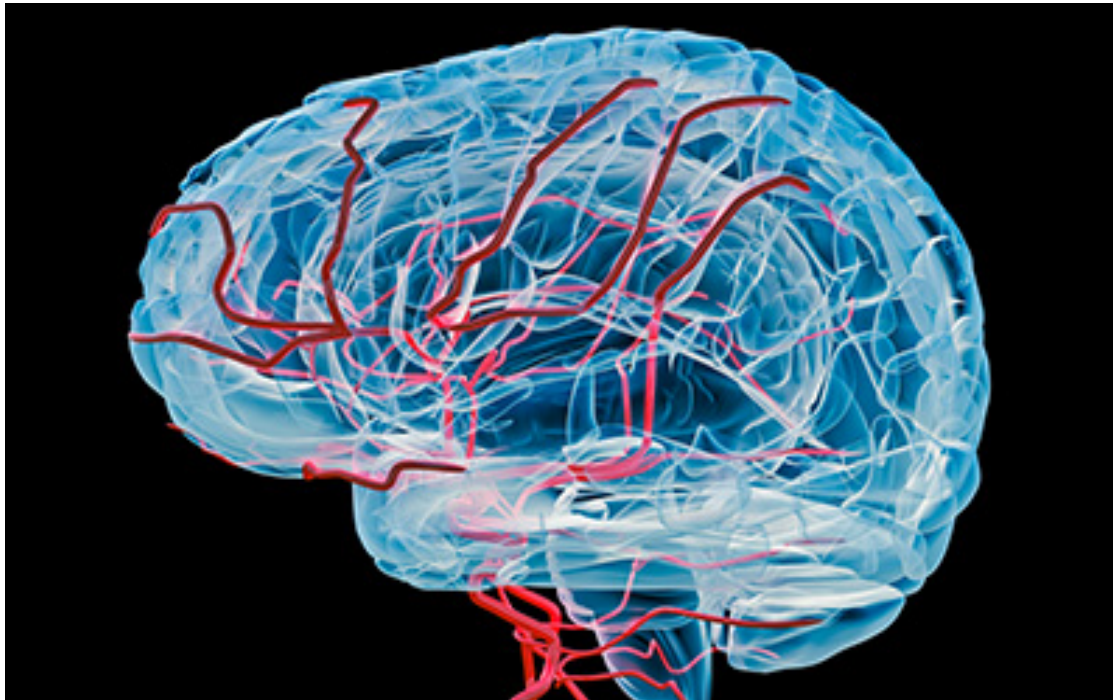
2.2. Globus pallidus

Disfuncția acestor circuite alături de posibile anomalii înregistrate la nivelul structurilor celulare pot determina deficite în funcționalitate.

FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR AFECTIVE

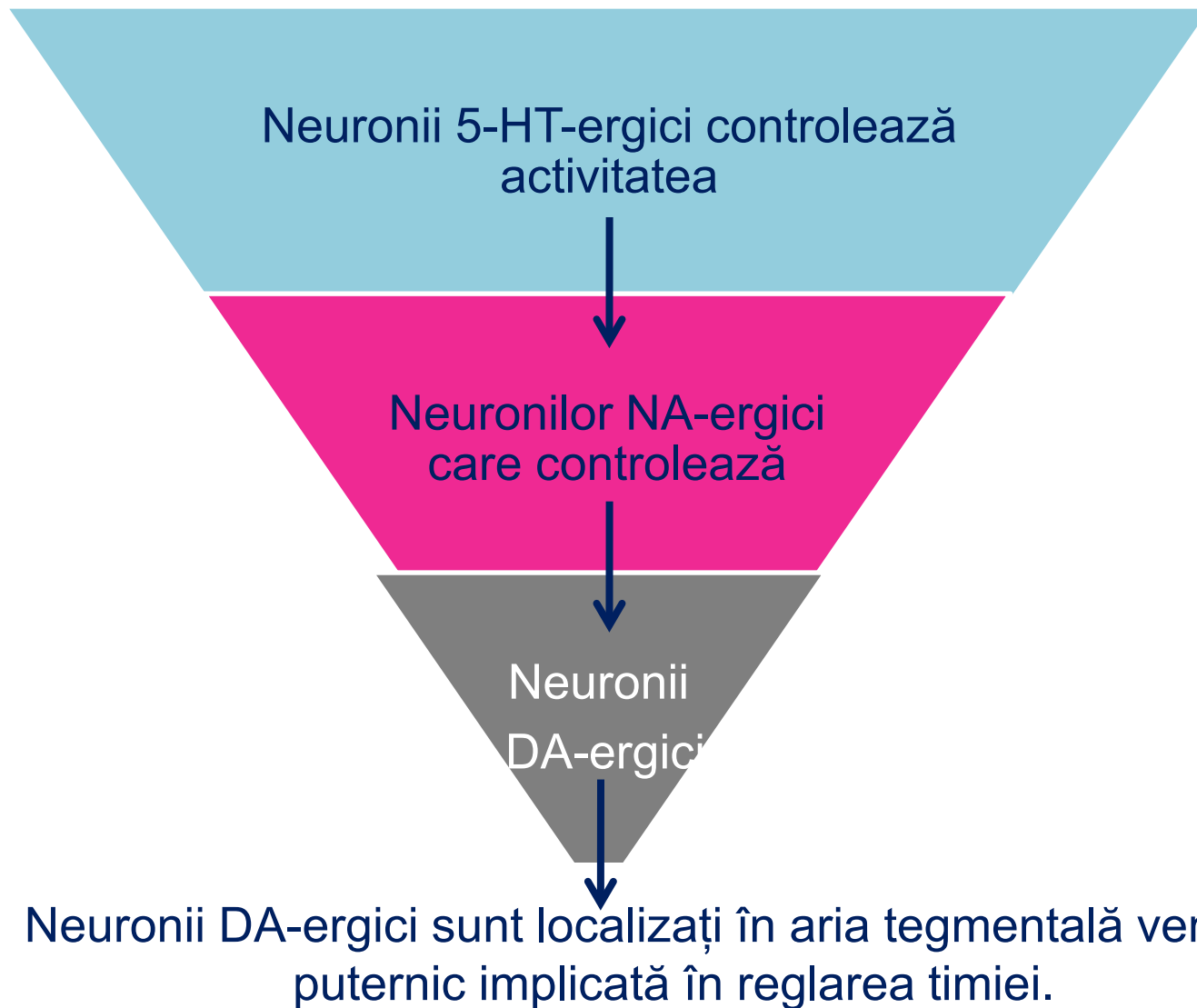
Prezența deficitului fluxului sanguin cerebral și a perturbării metabolismului glucozei a fost demonstrată la nivelul circuitelor și structurilor cerebrale implicate în patogeneza tulburărilor afective.

Severitatea clinică a depresiei poate fi corelată cu **scăderea fluxului sanguin cerebral**, precum și al **metabolismului glucozei**.



FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR AFECTIVE

1. Interacțiunea celor 3 sisteme monoaminergice

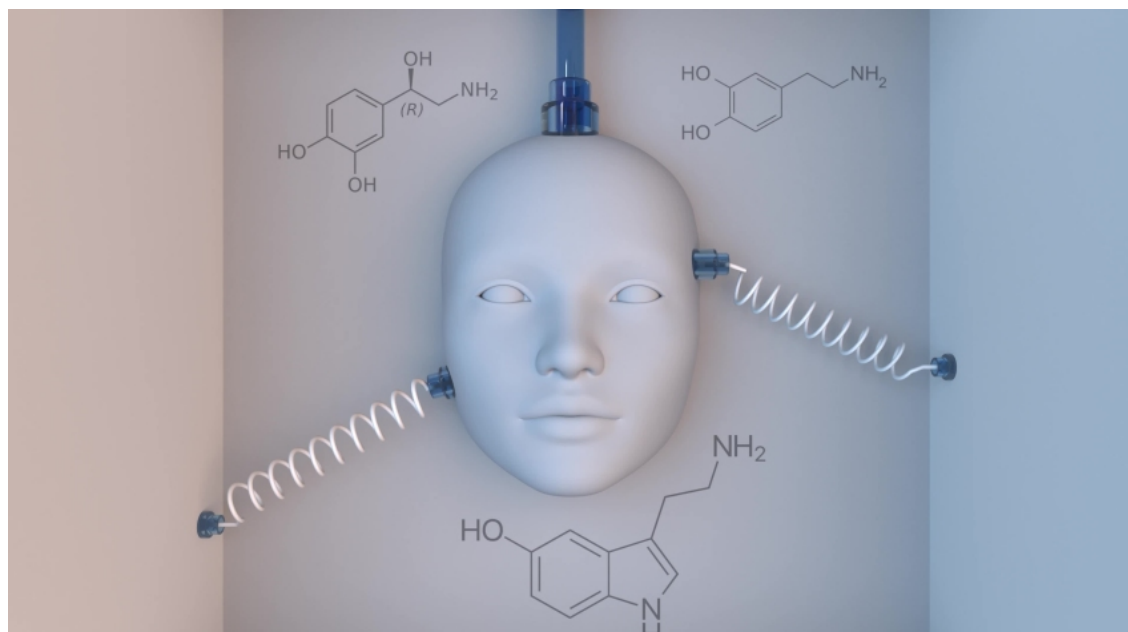


Interacțiunea celor 3 sisteme monoaminergice

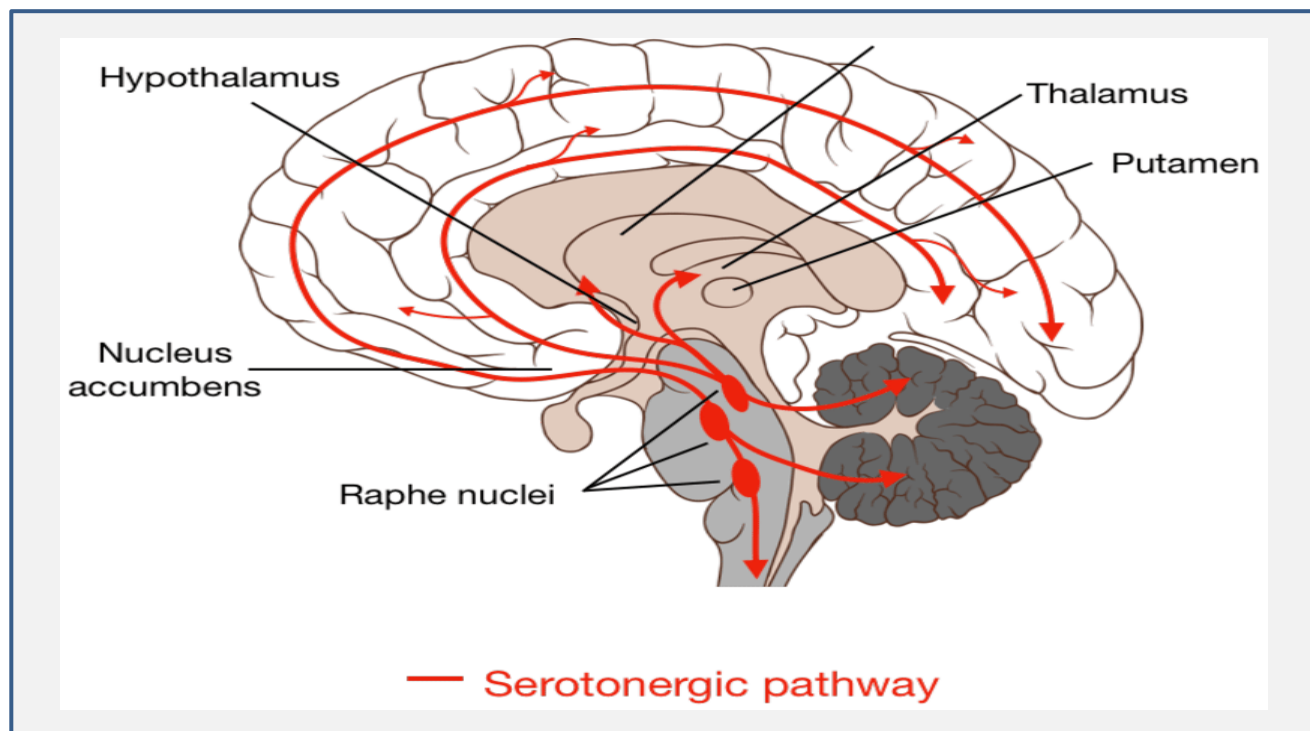
În jurul celor 3 sisteme s-a conturat ipoteza de heteroreglare, prin care se subliniază faptul că o disfuncție la nivelul unui sistem va determina și afectarea celorlalte.

Sistemul serotoninergic reprezintă componenta majoră în dezvoltarea depresiei, sistemul NA-ergic și DA-ergic, jucând un rol secundar.

Importanța sistemului 5-HT-ergic rezidă din implicațiile pe care le are în eficacitatea tratamentului de tip antidepressiv, în timp ce sistemele NA-ergic și DA-ergic sunt responsabile de dezvoltarea efectelor secundare ale antidepressivelor⁽¹⁷⁾.



Sistemul 5-HT-ergic



Proiecția căilor 5-HT:

- * nucleii rapheului median
- * cortex cerebral
- * ganglioni bazali
- * cortex limbic
- * hipocamp⁽¹⁸⁾

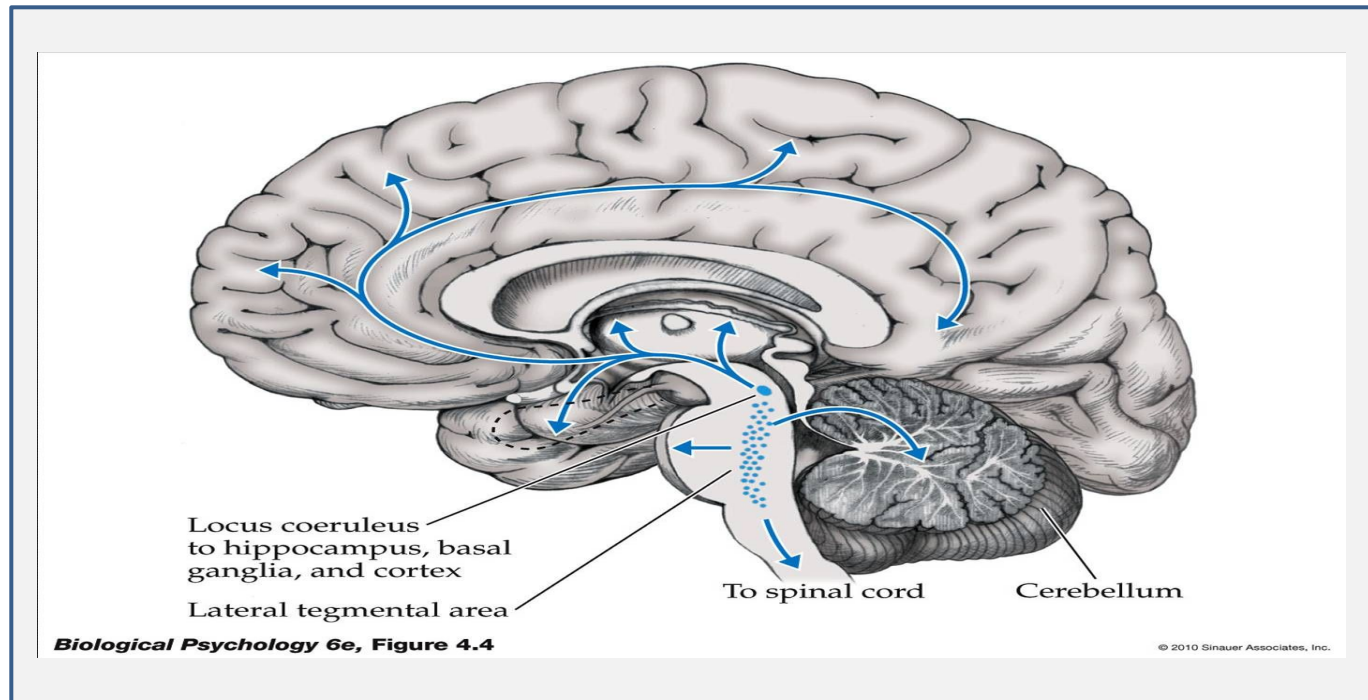
Sistemul 5-HT-ergic

- Implicații: apetit, somn, durere, reglare termică, funcție sexuală și cognitivă.

- Existența a 14 subtipuri de receptori 5-HT.
- Importanță majoră în tratamentul depresiei: **R 5-HT A1.**

- Scăderea nivelului triptofanului (aminoacid esențial, precursorul serotoninei) determină apariția tabloului clinic al depresiei.

Sistemul NA-ergic



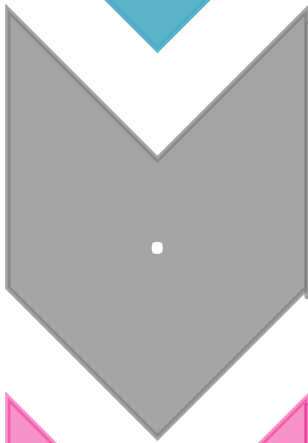
Proiecția căilor NA⁽¹⁹⁾:

- * locus coeruleus
- * cortex prefrontal
- * thalamus
- * hipotalamus
- * sistem limbic

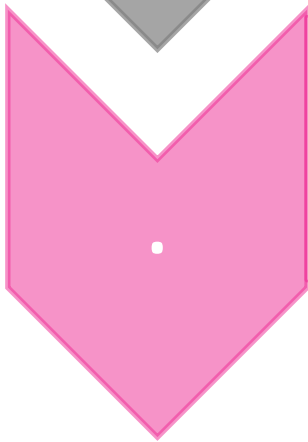
Sistemul NA-ergic



- Implicații: dispoziție, stare de veghe, cogniție, diminuarea agresivității comportamentale.

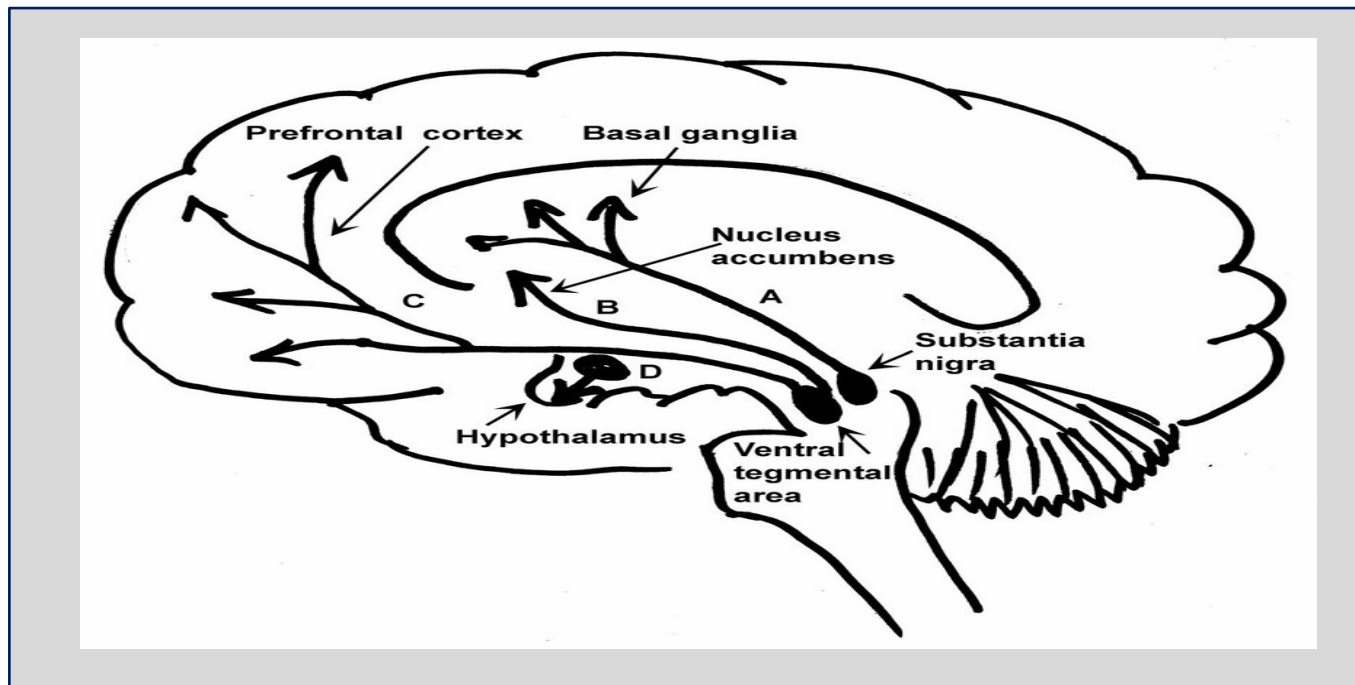


- 5 subtipuri de receptori
- **R b 1** și **R b 2** au cel mai important rol în depresie



- Efecte ale afectării sistemului NA-ergic determină disfuncție cognitivă, apatie, relații sociale deficitare, fatigabilitate și, conform unor studii, asocierea unei anxietăți severe.

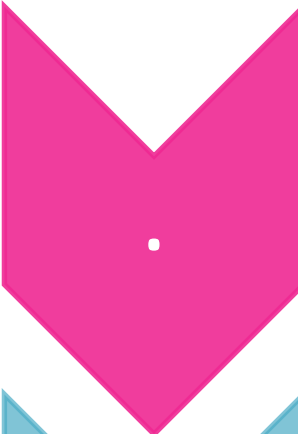
Sistemul DA-ergic



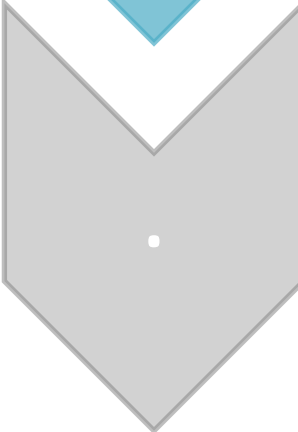
Proiecția căilor DA⁽²⁰⁾:

- * aria tegmentală ventrală
- * substanța neagră
- * hipotalamus
- * cortex prefrontal
- * nuclei bazali
- * corp striat
- * nucleu accumbens

Sistemul DA-ergic

- 
- Implicații: mișcare, plăcere, recompensă, cogniție, psihoză.

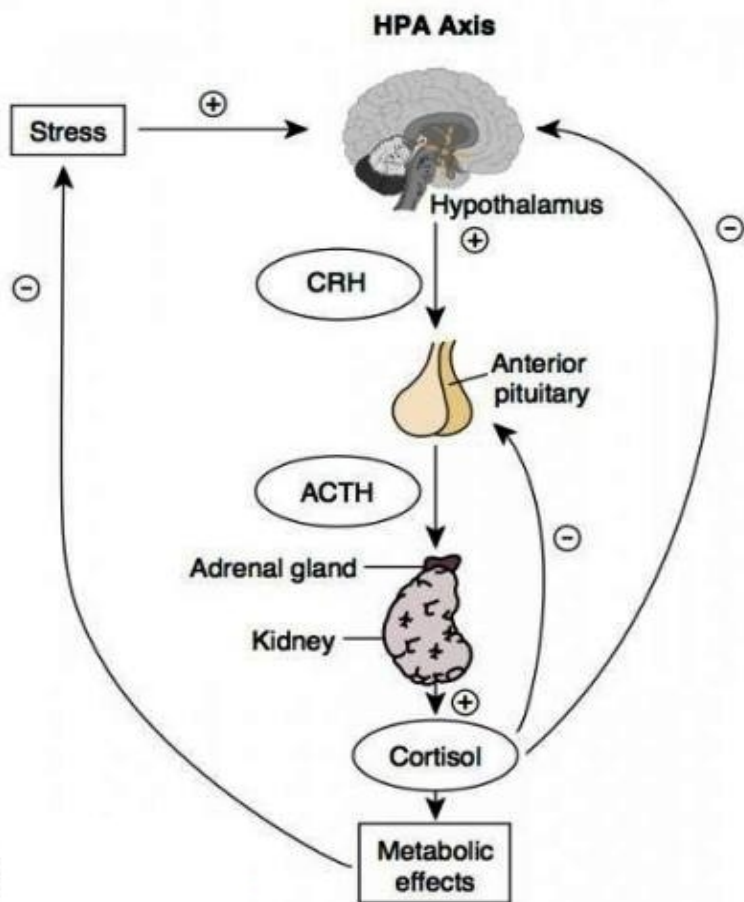
- 
- R de tip 1 (D1, D5)
 - R de tip 2 (D2, D3, D4)

- 
- Existența unui sistem dopaminergic talamic cu posibil rol în somn și veghe.

Axa hipotalamo-hipofizo-adrenergică

Axa HPA

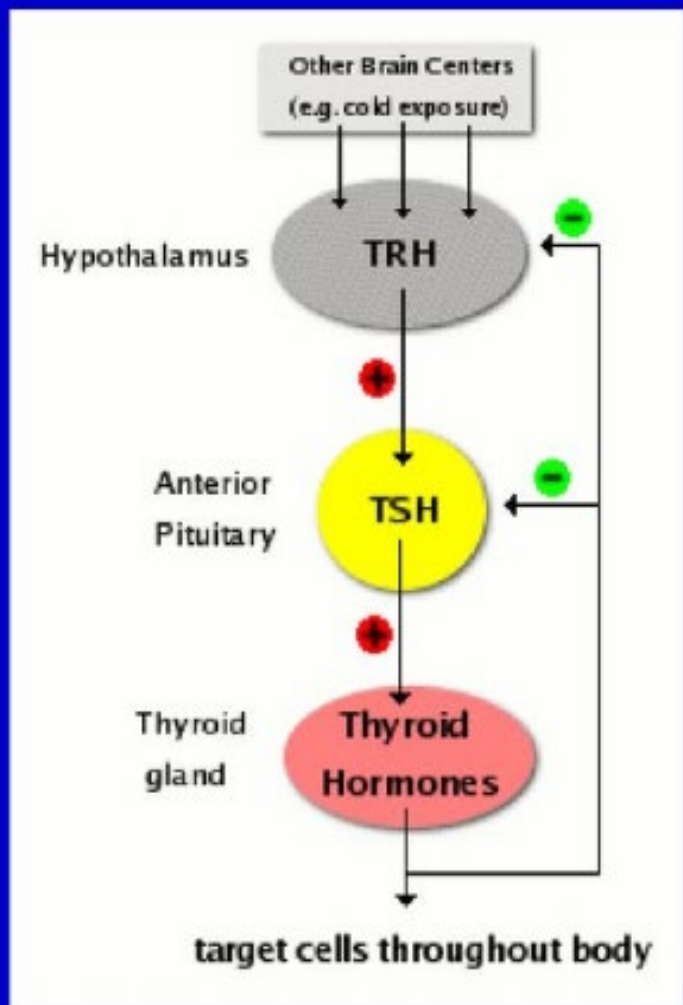
hipotalamo-hipofizo-cortico-suprarenala



- ✧ Răspunsul neuroendocrin este corelat cu vulnerabilitatea din depresie.
- ✧ Desfășurarea evenimentelor în cascadă, cu implicarea 5-HT și NA (la nivel hipotalamic), cu eliberare de CRH (corticotropin-releasing hormone) la nivel portohipofizar ce reacționează la R CRH din adenohipofiză.
- ✧ Ulterior se eliberează ACTH care stimulează eliberarea glucocorticoizilor (GH) la nivelul cortexului adrenergic.
- ✧ Nivelul crescut al cortizolului în depresie a fost semnalat în numeroase raportări.

Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană

AXA HIPOTALAMO-HIPOFIZO-TIROIDIANA



- ✧ Relație de coexistență între depresie și hipotiroidism.
- ✧ Tablou clinic: apatie, fatigabilitate, disforie, tulburări mnezico-prosexice.
- ✧ Necesitatea asocierii terapiei hormonale la tratamentul antidepresiv.

Rolul citokinelor

- ✧ Depresia este trigger pentru neoplazii/infecții.
- ✧ Hipersecreție de citokine (IL-6, IL-1, α -interferon) la debutul depresiei, dar și pe parcursul acesteia.
- ✧ Stresul induce depresia prin intermediul hipersecreției de interleukine.
- ✧ Astrocitele și celulele microgliale sunt activate de citokine, cele două producând la rândul lor citokine.
- ✧ Citokinele perturbă metabolismul monoaminelor în hipocamp și hipotalamus (zone importante în patologia depresivă).
- ✧ Tablou clinic indus de citokine - tulburări de atenție, fatigabilitate, anhedonie, tulburări hipnice, izolare socială.

Rolul hipocampului



- ✧ Stresul cronic, hipercortizolemia crescută produc modificări de volum ale hipocampului (scădere).
- ✧ Imagistica a surprins acest aspect inclusiv în cadrul patologiilor depresive.
- ✧ Atrofierea hipocampului este un răspuns adaptativ la acțiunea cronică a stresului.

Stresul și depresia

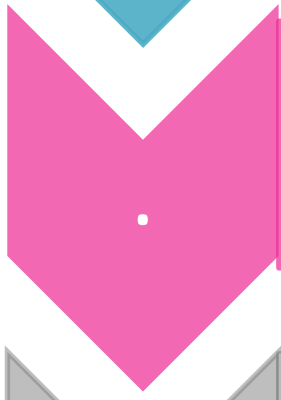
Factorul neurotrofic derivat din creier (***BDNF***)

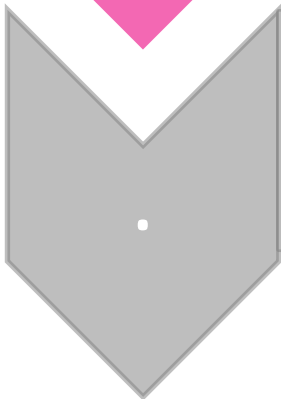
- ✧ Proteină
- ✧ Gena sa este localizată la nivel pe cromozomul 11
- ✧ Neutotrofina cu *cea mai mare expresie din creierul mamiferelor* (mai ales la nivelul *cortexului cerebral și hipocampului*)
- ✧ Implicată în procese precum memorie, învățare, gândire
- ✧ Își exercită acțiunea asupra neuroplasticității sistemului nervos chiar și după ce acesta a ajuns la maturitate

Stresul și depresia

Modificările BDNF-ului în cadrul patologiilor neurodegenerative

- 
- Schizofrenie. La acești pacienți s-a regăsit o cantitate diminuată de BDNF la nivelul cortexului prefrontal dorsolateral (zona memoriei de lucru).

- 
- **Depresie.** Reducerea expresiei BDNF, cu atrofierea hipocampului și cu apariția tulburărilor în sfera dispozițională.

- 
- Îmbătrânirea. Reducerea fiziologică a BDNF-ului la vârstnici, soldată cu perturbări ale cogniției.

Stresul și depresia

Posibila afectare a transducției semnalului la nivelul receptorilor monoaminoergici în depresie are drept mecanism gena-țintă a BDNF-ului.

STRES

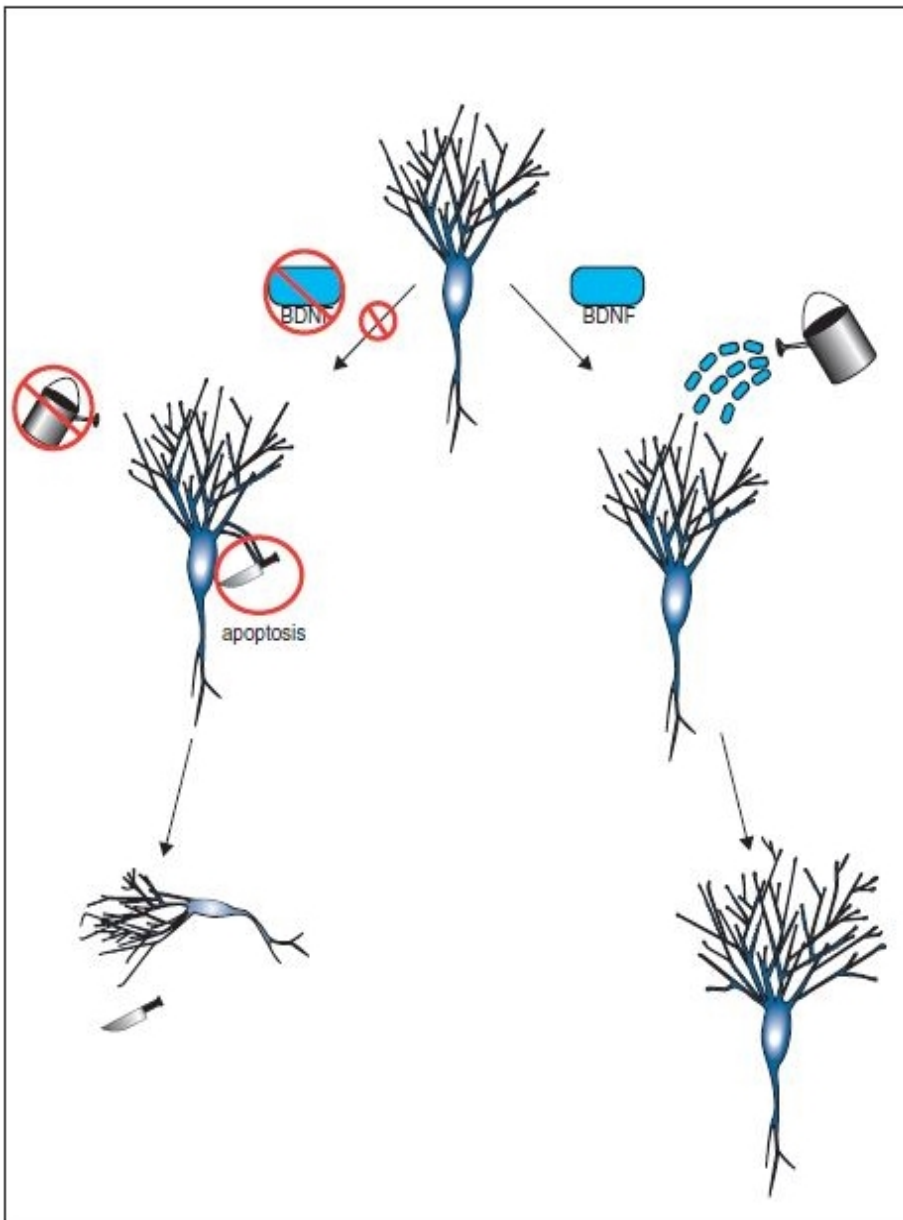


- * scade nivelul de serotonină
- * depleție cronică de noradrenalină și dopamină
- * scade cantitatea de BDNF



- * atrofie neuronală
- * apoptoza neuronilor vulnerabili din hipocamp, cortex prefrontal

Stresul și depresia



- ✧ Între atrofia hipocampului, stresul cronic și depresie există o relație de interdependență.
- ✧ Restabilirea cascadelor de transducție a semnalului monoaminoergic prin tratamentul antidepresiv poate să crească nivelul de BDNF alături de alți factori trofici.
- ✧ Astfel, sinapsele pierdute pot fi refăcute și, în anumite zone, există chiar posibilitatea înlocuirii anumitor neuroni apoptotici prin procesul de neurogeneză⁽²¹⁾.

Stresul și depresia

Axa hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală (HHS)

- ✧ Stresul induce un răspuns fiziologic, ce presupune activarea hipotalamusului, creșterea ulterioară a factorului eliberator de corticotropină (CRF).
- ✧ CRF stimulează eliberarea de hormon adrenocorticotrop (ACTH) de la nivelul hipofizei, ce va determina eliberarea de glucocorticoizi (glandele suprarenale).
- ✧ Astfel, se realizează un feedback către hipotalamus, care va inhiba eliberarea de CRF și va finaliza răspunsul la stres.

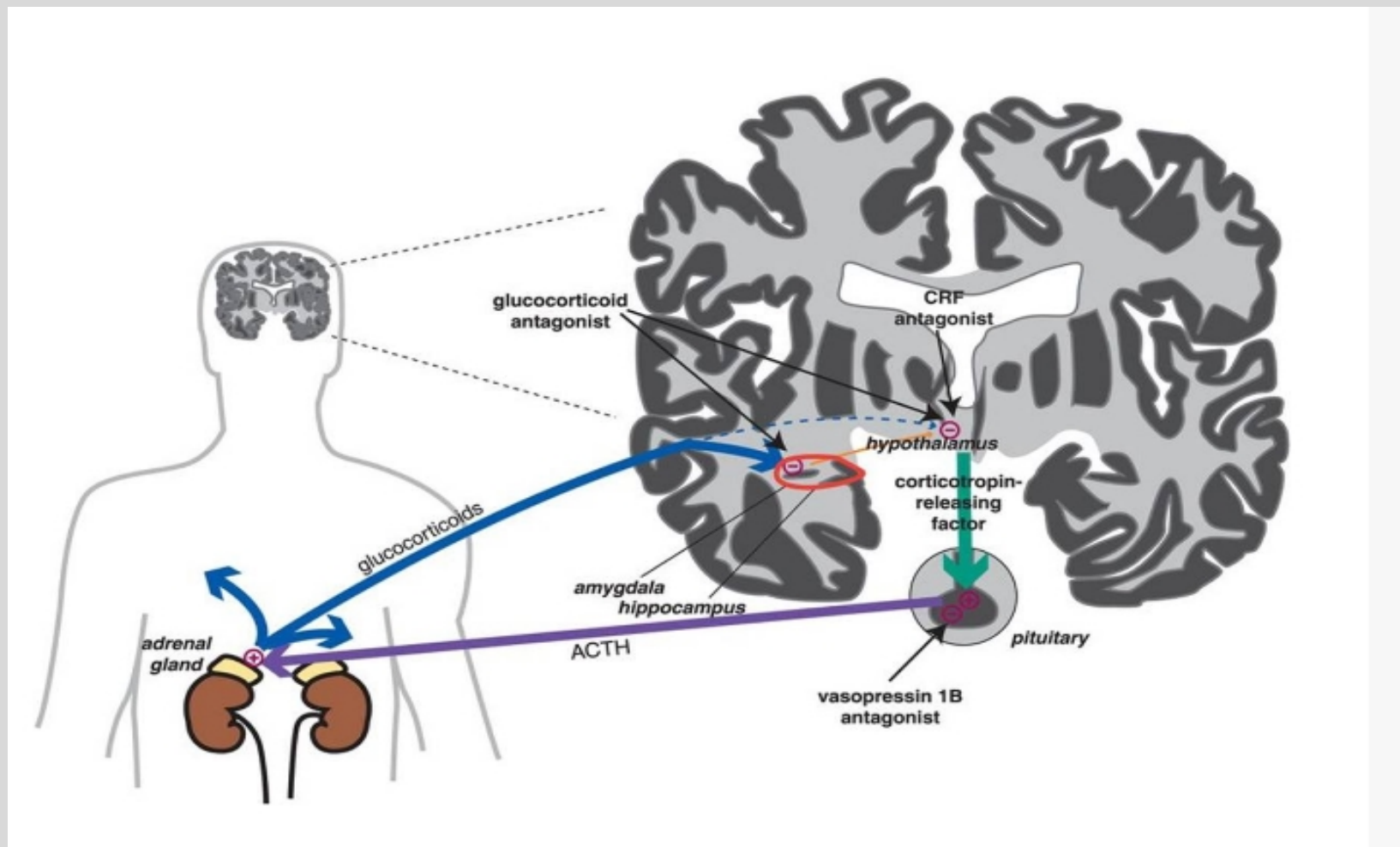
Stresul și depresia

Atrofia hipocampusului și hiperactivitatea HHP în depresie

- ✧ Stresul cronic va genera eliberare excesivă de glucocorticoizi, ducând la posibila atrofiere a hipocampusului.
- ✧ Întrucât hipocampusul inhibă axa HHP, atrofia sa poate conduce la activarea cronică a acestei axe, cu posibilitatea dezvoltării unei afecțiuni psihiatrice (tulburare depresivă).
- ✧ HHP joacă un rol central în procesarea factorilor de stres.
- ✧ Noile opțiuni terapeutice care vizează tulburările induse de stres se axează pe acțiunea la nivelul axei HHP.

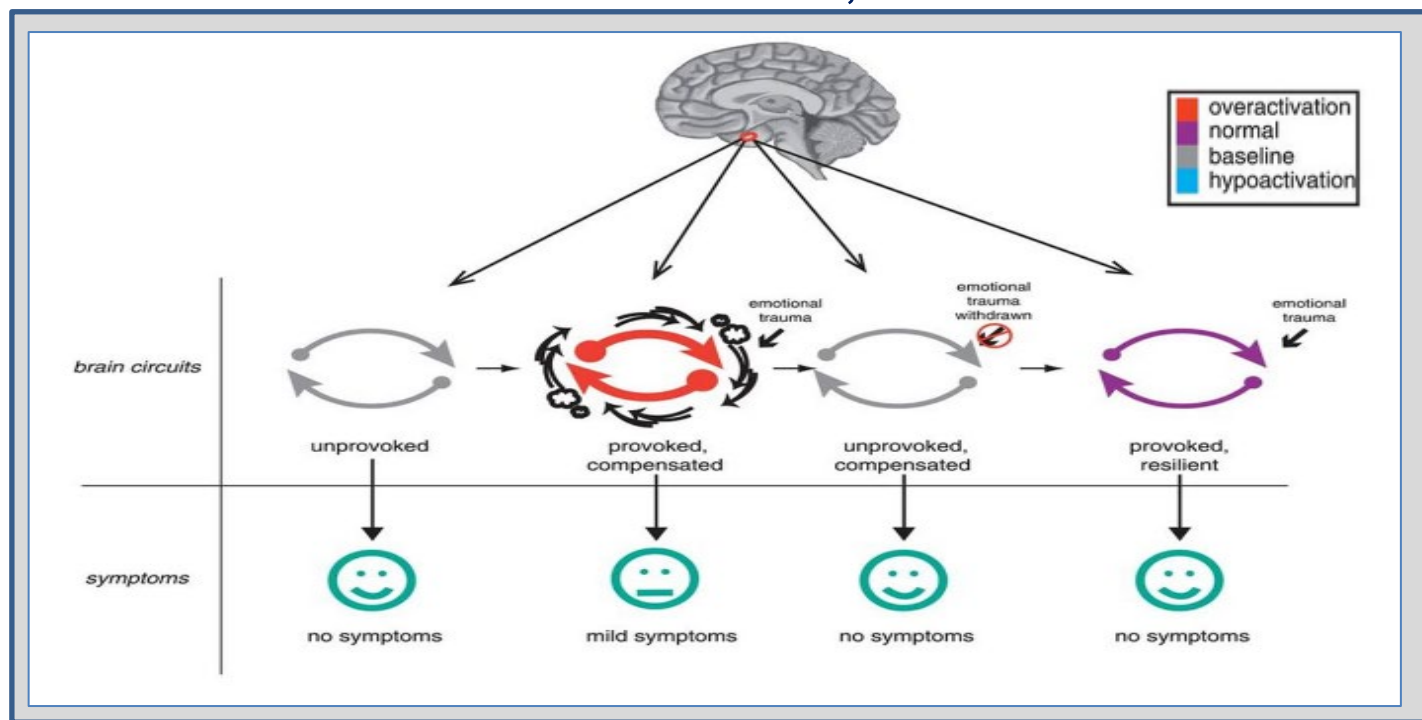
Stresul și depresia

Atrofia hipocampului și hiperactivitatea HHP în depresie⁽²²⁾



Stresul și depresia

Dezvoltarea rezistenței la stres⁽²³⁾

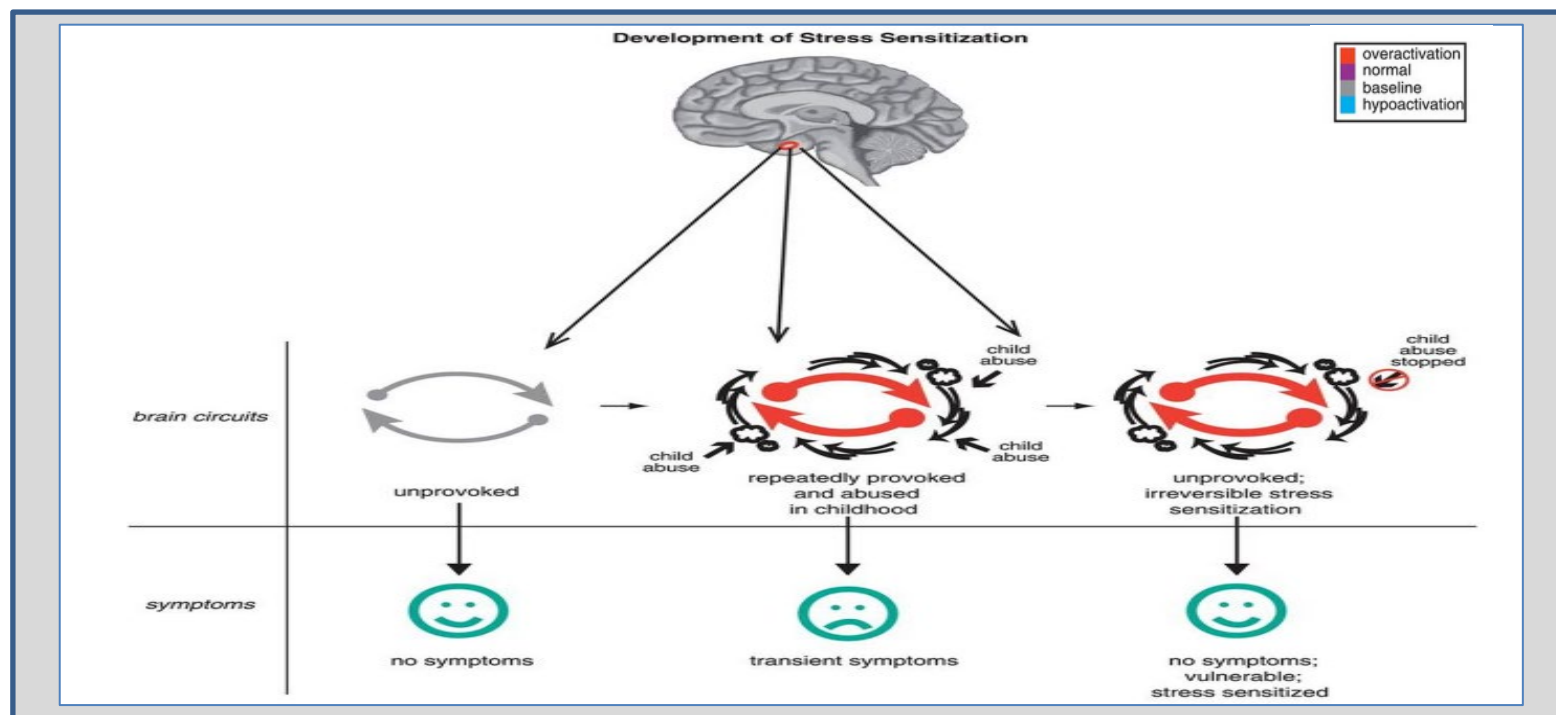


- ✧ Stresul determină activarea temporară a circuitelor, care revin la normal când factorul de stres încetează. Dacă circuitul nu este stimulat, nu apar simptome.
- ✧ *Trauma emoțională* activează circuitul, dar există încă posibilitatea de compensare a efectelor factorului de stres, prin abilitatea sa de a procesa încărcătura informațională din mediu.
- ✧ Indivizii expuși la acest tip de stres pe termen scurt pot dezvolta chiar rezistență la stres, astfel, o nouă expunere la stres va activa circuitul, dar nu și apariția simptomelor.

Stresul și depresia

Dezvoltarea sensibilizării la stres

- ✧ Expunerea repetată la factori de stres determină activarea prelungită a circuitelor ➔ sensibilizarea la stres.
- ✧ Circuitele rămân hiperactive chiar și în absența factorului de stres.
- ✧ Trauma severă din copilărie va conduce la simptome tranzitorii în timpul unui factor stresor, cu rezoluția lor, când factorul dispare. Circuitele rămân active, dar individul nu mai prezintă simptome, întrucât circuitele pot compensa această încărcătură suplimentară. Din acest moment însă, individul devine vulnerabil în fața viitorilor stresori și, prin urmare, susceptibil la dezvoltarea patologiei psihiatrice (inclusiv depresive)⁽²⁴⁾.

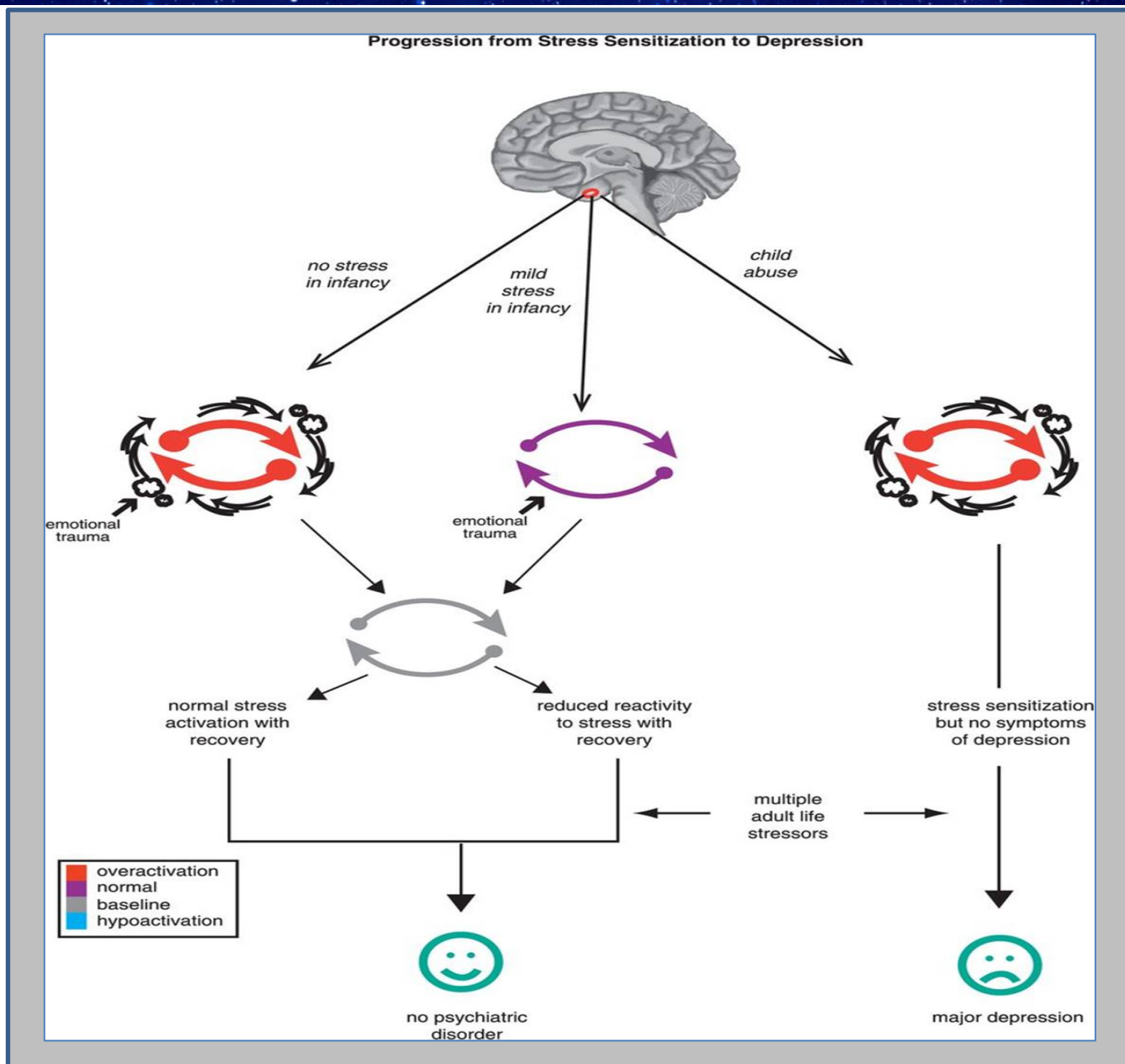


Stresul și depresia

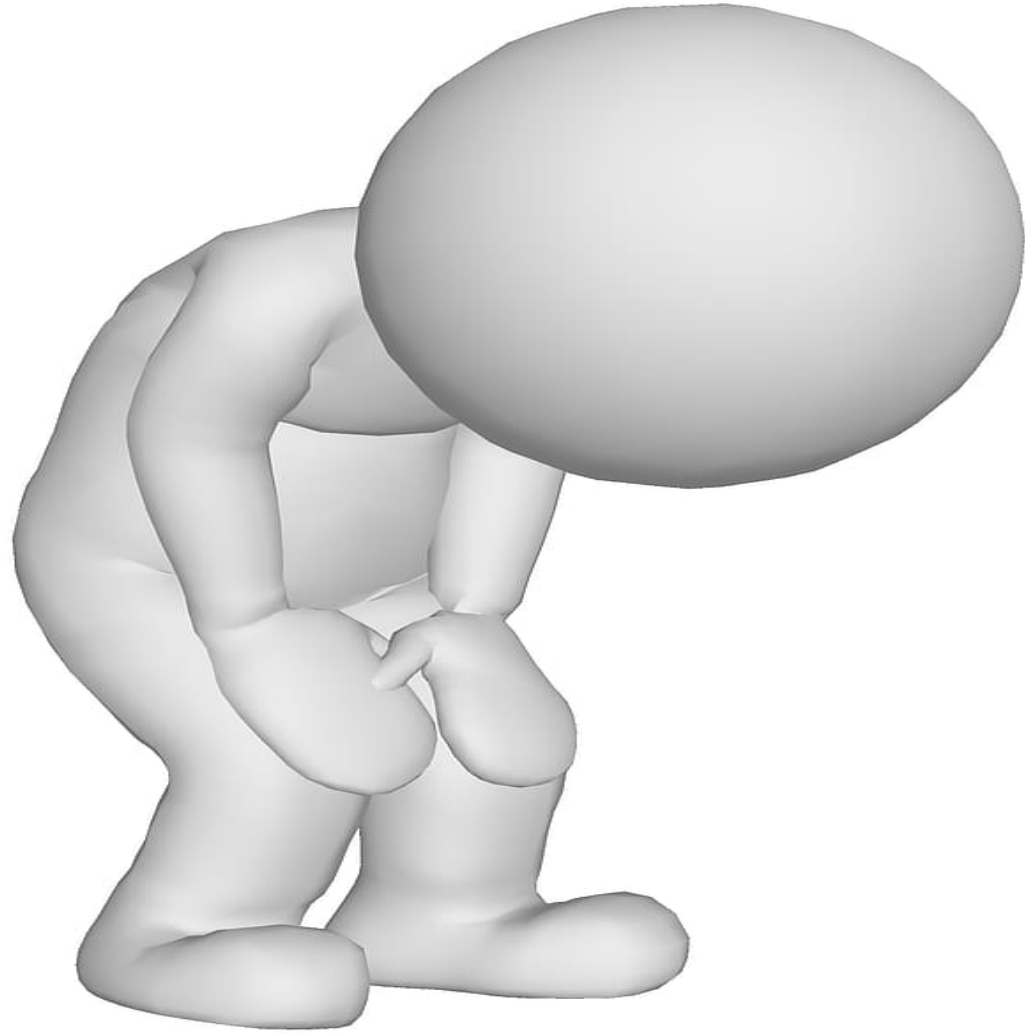
Evoluția sensibilizării la stres către depresie

- ✧ Expunerea la stres în primii ani de viață ai unui individ poate fi marker pentru dezvoltarea circuitelor, cu influențarea ulterioară în care o persoană va gestiona în viitor situațiile stresante.
- ✧ Lipsa stresului în perioada copilăriei va determina activarea unor circuite normale la stres, fără generarea patologiilor psihiatrice.
- ✧ Stresul moderat în viața copilului poate determina o reactivitate redusă a circuitelor la stres, care îi va oferi adultului rezistență la stres.
- ✧ **Abuzul, stresul cronic/sever** vor determina sensibilizarea la stres a circuitelor, care vor rămâne active chiar și în absența factorului stresor, cu un risc crescut de apariție a depresiei, precum și a altor patologii psihiatrice.

Stresul și depresia⁽²⁵⁾



Entități în care apare depresia



Entități în care apare depresia

Versatilitatea depresiei rezidă din faptul că se regăsește în cadrul unei palete largi de afecțiuni - atât de ordin psihic, cât și somatic, interferând cu acestea și influențându-le, nu de puține ori, evoluția și prognosticul.

Prin urmare, o analiză multidisciplinară a pacientului cu depresie este, în nenumărate cazuri, necesară.

Cu ce alte entități se poate asocia depresia?



Durerea și depresia⁽²⁶⁾

- ✧ Frecvent întâlnită.
- ✧ „... sindromul somatic poate fi înregistrat de cei care doresc să o facă, sau ignorat, fără a afecta credibilitatea celorlalte informații. Se speră că rezultatul includerii sale aici va fi o dezbatere critică largă privind utilitatea identificării sale separate.” ICD 10.
- ✧ Relație biunivocă între depresie și durere; peste 80% dintre pacienții cu durere au depresie.
- ✧ Caracteristicile durerii nu respectă teritorialitatea anatomică; are caracter migrator.
- ✧ Patognomonic, „durerea morală” - durerea profundă în sensul suferinței.
- ✧ Medicația antidepresivă - rol analgezic.

Durerea și depresia⁽²⁷⁾

- ✧ Depresia apare frecvent la vârstnicul care dezvoltă simptomatologie dureroasă.
- ✧ Datele arată că relația dintre depresie și durere este una controversată.
- ✧ Există o legătură bidirecțională între durere și depresie.
- ✧ Aproximativ 60% din pacienții care au fost diagnosticați cu depresie acuză fenomene dureroase cu diverse localizări: extremitate cefalică, torace, musculo-scheletale, cervicale, lombare și șold.

Durerea și depresia

- ✧ Ierarhia fenomenologiei arată ca inițial apare depresia, iar riscul de apariție a durerii este pe o durată de până la 3 ani.
- ✧ Datele arată că⁽²⁷⁾ riscul de apariție a acuzelor dureroase se menține pe o perioadă de 8 ani la persoanele care au dezvoltat depresie.
- ✧ Invers, persoanele cu simptomatologie dureroasă, cu poziționări multiple, au posibilitatea de a dezvolta depresie cu 12% mai mult decât cei care au o singură poziționare a durerii.
- ✧ În condițiile în care apare invaliditatea, atât ca independent, cât și ca motricitate, secundară durerii, riscul de depresie crește semnificativ.

Durerea și depresia

- ✧ Predispoziția pentru depresie la pacienții cu simptome dureroase se menține pe toată durata vieții.
- ✧ În acest caz se ia în discuție vulnerabilitatea indivizilor (28,29 citat de 27).
- ✧ Ideeația cu conținut depresiv, și în special cea suicidală, apare frecvent în cazul persoanelor care acuză: cefalee, dureri abdominale și la nivel articular. Adesea, ideeația este urmată de tentative sau acte autolitice.

Durerea și depresia

- ✧ Datele arată că, între pacienții cu tentative de suicid, 25% suferă de boli somatice și 21% au prescrisă medicație antiinflamatorie pentru durere⁽²⁷⁾.
- ✧ Comparativ cu populația generală, riscul autolitic este de 2-3 ori mai mare pentru cei diagnosticați cu sindroame algice.
- ✧ O categorie specială o reprezintă cei cu afecțiuni oncologice care au depresie și simptomatologie dureroasă în boala de bază și care au risc crescut de suicid.

Depresia și suicidul

- ✧ Suicidul întâlnit la pacienții cu tulburări psihice este de 3-12 ori mai frecvent decât la populația generală⁽³⁰⁾.
- ✧ În patologia psihiatrică sunt câteva afecțiuni ce se pot asocia cu suicidul, astfel încât la modul general cei care au avut cel puțin o internare la psihiatrie au risc de 10 ori mai mare indiferent de sex, față de restul persoanelor.
- ✧ În privința depresiei, aceasta este cauza principală de suicid.
- ✧ Datele arată că 45-64% dintre persoanele ce comit suicid au fost diagnosticate cu depresie.
- ✧ Datele arată că un procent destul de mare - 15% - dintre depresivii urmăriți pe termen lung vor comite actul autolitic ⁽³⁰⁾.

Depresia și suicidul

✧ Ca poziționare în evoluția afecțiunii a comiterii suicidului, perioadele vulnerabile sunt:

1. **Perioada inițială** sau de intrare în depresie, când se internează pacientul și se inițiază terapia antidepressivă.
2. **Perioada de latență** între inițierea terapiei și apariția răspunsului și apoi a remisiunii este una vulnerabilă, ce necesită o monitorizare permanentă a pacientului.
3. **Perioada de ieșire** din depresie, când medicația începe să își facă efectul și aparența este una de “normalitate”.

În realitate, această perioadă este foarte periculoasă, vorbim despre „*coada depresiei*”, când persoana conștientizează impasul în care se află, condiție în care poate plănuși și comite suicidul⁽³¹⁾.

Depresia și suicidul

- ✧ O perioadă relativ „calmă” o reprezintă aceea când depresia este profundă și când pacientul nu este în stare să comită actul suprem.
- ✧ Acum el trebuie monitorizat pentru susținerea funcțiilor vitale și adaptarea medicației conform depresiei și stării generale, dar și a eventualelor afecțiuni somatice comorbide.
- ✧ Alți factori de risc: bărbați, persoane fără suport familial și/sau social, vârsta de peste 40 de ani, tentative autolitice în antecedente (ratate).
- ✧ Inițierea tratamentului timostabilizator scade riscul de suicid⁽³⁰⁾.

Tulburarea depresivă indusă de substanțe/medicamente

- ✧ Fenomenologia clinică a depresiei include simptomele tulburării depresive, dar este corelată cu ingestia/folosirea unei substanțe⁽⁵⁾.
- ✧ Elementele esențiale sunt reprezentate de dispoziția depresivă, dar și de diminuarea sau lipsa interesului și a plăcerii.
- ✧ În această categorie sunt incluse: medicamente, substanțe toxice, droguri etc.
- ✧ Debutul depresiei este legat de consumul substanței prin determinarea ei în laborator în decurs de o lună de la începerea consumului.
- ✧ Durata episodului este una prelungită, ea persistă și după ce au fost depășită perioada intoxicației sau a sevrajului⁽⁵⁾.

Tulburarea depresivă indusă de substanțe/medicamente

- ✧ Trebuie făcută o evaluare atentă pentru a sesiza existența posibilă a simptomatologiei anterioare consumului de substanțe/medicamente.
- ✧ În acest caz putem discuta despre o tulburare depresivă preexistentă sau independentă.
- ✧ Implicate în determinarea tulburării depresive sunt: alcoolul, fenilciclidina, opioidele, substanțele sedative, hipnotice sau anxiolitice benzodiazepinice, amfetamina, cocaina.
- ✧ Pot cauza depresie și medicamentele ce acționează asupra SNC și care nu au risc de dependență: antibiotice, L-dopa, agenți chimioterapici, agenți imunologici, dermatologici.

Tulburarea depresivă indusă de substanțe/medicamente

Caracteristici și particularități:

- ✧ Se deosebește de tulburarea depresivă prin debut și o relație de cauzalitate ce poate fi stabilită.
- ✧ Anamneza și istoricul.
- ✧ Examenul fizic.
- ✧ Examenul de laborator indică prezența consumului.
- ✧ Stabilirea abuzului, intoxicației sau a sindromului de sevraj anterior debutului tulburării afective.

Depresia indusă de alcool

- ▶ Dependența de alcool este frecvent întâlnită în țara noastră, iar pacienții au vârste din ce în ce mai mici.
- ▶ Circa 30-40% dintre băutori au episoade depresive de intensitate majoră⁽⁹⁾.
- ▶ Durata episodului este de cel puțin patru săptămâni după oprirea consumului.
- ▶ Evoluția depresiei scade capacitatea de adaptare și funcționare a individului în unele cazuri, iar în alte situații, circa 1/3, se structurează și durează suficient de mult pentru a stabili diagnosticul de episod depresiv major.
- ▶ Caracteristic, apare dispoziția depresivă, sentimentul de pierdere a speranței, idei de suicid și planuri de suicid.

Depresia indusă de alcool

- ▶ După oprirea consumului există posibilitatea ca depresia să se amelioreze în decurs de zile până la săptămâni și să îndeplinească criteriile pentru intensitatea medie.
- ▶ Uneori simptome de tip distimic persistă încă după săptămâni de abținere.
- ▶ În cazul episoadelor depresive anterioare, independente de consumul de alcool, evoluția impune tratament antidepressiv.
- ▶ Interesant este faptul că⁽⁹⁾ s-a observat că administrarea de SSRI poate ameliora prognosticul abuzului de alcool.

Tulburarea depresivă secundară unei afecțiuni medicale

Elemente care susțin diagnosticul:

- ▶ Amintim faptul că diagnosticul se face dificil, după o evaluare atentă.
- ▶ Simptomatologia depresivă cuprinde dispoziția depresivă, anhedonia pentru aproape toate activitățile și ocupă poziția centrală.
- ▶ Asociază celelalte acuze descrise în clinica depresiei.
- ▶ De asemenea, se impun diagnosticarea afecțiunii somatice și susținerea pe baza analizelor și investigațiilor a diagnosticului.
- ▶ Dificultatea rezidă din faptul că este necesară o corelare, asociere etiologică, între afecțiunea somatică și depresie.

Tulburarea depresivă secundară unei afecțiuni medicale

Ca elemente ajutătoare putem lua în calcul:

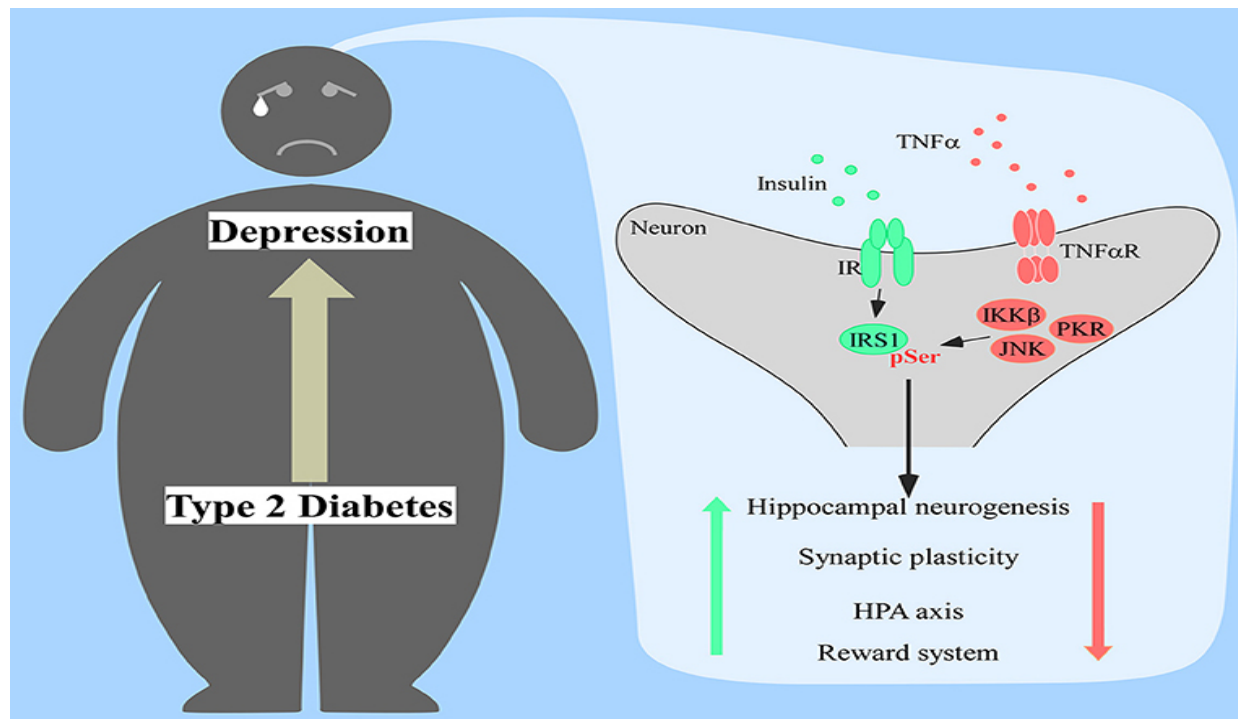
- ▶ Legătura temporală între debutul, evoluția și remisiunea bolii somatice cu aceeași evoluție a depresiei.
- ▶ Elementele oarecum atipice ale depresiei primare și care îndrumă spre legătura cu cealaltă afecțiune: lipsa istoricului familial, vârsta la debut, evoluția atipică⁽⁵⁾.

Relația dintre diabetul zaharat și depresie

- ▶ Depresia este frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat.
- ▶ Clinica este similară, elementele esențiale sunt dispoziția depresivă și anhedonia.
- ▶ Fiziopatologia diabetului implică factori ce pot determina declanșarea tulburării depresive.
- ▶ **Reglarea glicemiei și a nivelului insulinei**
(*depresie* → ↑ *cortisol* → ↓ *insulină* → *rezistența la insulină* → *accelerarea îmbătrânirii cerebrale*)
- ▶ **Stresul oxidativ - vârfurile glicemice** și hiperglicemia postprandială determină **stres oxidativ**, cauzând disfuncție neuronală și, în final, apoptoză.

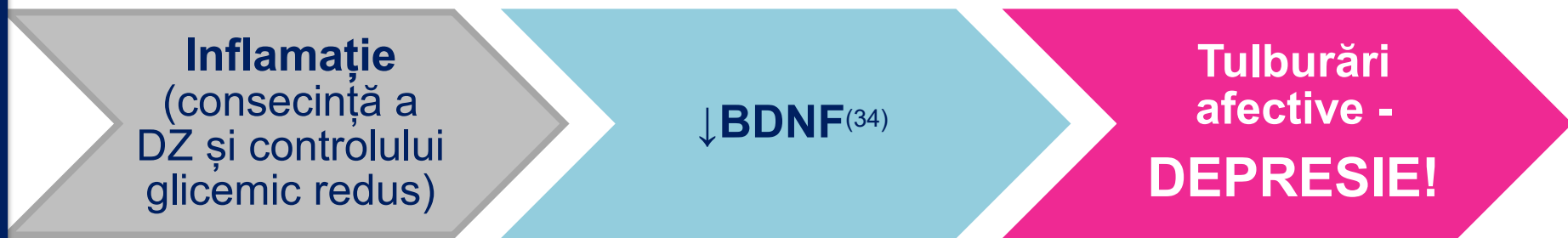
Relația dintre diabetul zaharat și depresie

- ✧ **Insulina** pătrunde în creier prin bariera hematoencefalică, acționând asupra receptorilor pentru insulină din hipocamp și cortexul cerebral (cu rol în depresie).
- ✧ **Rezistența la insulină** => ↓ numărul receptorilor pentru insulină => ↓ cantitatea de insulină din creier => accelerarea îmbătrânirii cerebrale => **DEPRESIE**^(32,33)



Relația dintre diabetul zaharat și depresie

- ✧ **Factorul neurotrofic cerebral (BDNF)** este implicat în susținerea proceselor afective, creșterea și supraviețuirea neuronilor.



- ✧ Nivelul de **BDNF** din hipocamp se află în dependența de glucoză plasmatică.

Relația dintre diabetul zaharat și depresie

- ✧ **Hipoglicemia** (datorată unui management excesiv al glicemiei) determină necroza neuronală în diferite zone cerebrale (cortexul cerebral și hipocampus)⁽³⁵⁾.

Hipoglicemie nocturnă



Disfuncție neuronală



DEPRESIE

Depresia și bolile cardiovasculare

- ✧ *Depresia are mecanisme fiziopatologice comune cu cele ale afecțiunilor cardiovasculare.*
- ✧ Activarea axului hipotalamo-hipofizo-adrenocortical și a sistemului simpatoadrenergic, ceea ce determină următoarele **efecte hemodinamice**:
 - » **Vasoconstricție**
 - » **Hipertensiune arterială**
 - » **Creșterea frecvenței cardiace.**

Depresia și bolile cardiovasculare

- ✧ Pacienții depresivi prezintă **anomalii de coagulare**: ele constau în hiperreactivitatea plachetară și disfuncția endotelială, au rol în apariția și progresia aterosclerozei, cu risc de status protrombotic.
- ✧ Depresia poate conduce la dereglări ale **sistemului inflamator** prin creșterea **citokinelor proinflamatorii**: IL-1, IL-6 sau TNF- α asociate cu un risc crescut, ce determină formarea plăcilor endoteliale cu rol în apariția aterosclerozei, boală coronariană ischemică, diabet zaharat, sau alte boli autoimune⁽³⁶⁾.

Depresia post-schizofrenie

Conform ICD 10, diagnosticul de depresie post-schizofrenie se pune atunci când:

- ▶ criteriile generale pentru schizofrenie au fost întrunite în ultimele 12 luni, fără să mai fie prezente la momentul respectiv.
- ▶ unul dintre simptomele schizofreniei trebuie să fie încă prezent.
- ▶ simptomatologia depresivă trebuie să fie suficient de prelungită, severă și proeminentă pentru a întruni cel puțin criteriile pentru un episod depresiv ușor⁽⁹⁾.

Depresia post-schizofrenie

Datele statistice subliniază faptul că depresia post-schizofrenie:

- ▶ apare la 25% din pacienții cu schizofrenie;
- ▶ la debutul afecțiunii înregistrează o prevalență crescută;
- ▶ determină la 50% dintre pacienți un tablou depresiv și ideeație autolitică;
- ▶ determină la 9% din pacienți apariția tentativelor autolitice.

Depresia post-schizofrenie

Factori de risc:

- ▶ Antecedente heredocolaterale - episoade depresive la rudele de gradul I
- ▶ Dependente (etanol/droguri)
- ▶ Critica bolii mai mare la prima internare
- ▶ Istoric autolitic
- ▶ Autodepreciere intensă
- ▶ Episod psihotic cu debut insidios
- ▶ Pacienți fără suport social, familial
- ▶ Externare recentă din spital.

Depresia post-schizofrenie

Simptomele depresive care pot să apară sunt următoarele:

- ▶ dispoziție depresivă
- ▶ anhedonie
- ▶ scăderea energiei
- ▶ tulburări de concentrare, atenție
- ▶ autodeprecieri, stimă de sine scăzută
- ▶ idei de vinovăție
- ▶ viziune pesimistă asupra viitorului
- ▶ inapetență
- ▶ idei autolitice
- ▶ tentative de suicid

Depresia post-schizofrenie⁽³⁷⁾



Important de reținut este faptul că este imposibil de delimitat în ce măsură simptomele depresive sunt parte intrinsecă a schizofreniei sau o reacție psihologică la aceasta.

Riscul mare de suicid la acești pacienți trebuie avut mereu în vedere!⁽⁹⁾

Depresia în tulburările de personalitate

- ▶ Tulburările de personalitate se caracterizează prin modele durabile de comportament care se abat de la așteptările societății sau ale culturii individuale.
- ▶ Manifestările se pot întâlni în sfera cognitivă, dar și în afectivitate, funcționarea interpersonală și controlul impulsurilor.
- ▶ De menționat este faptul că doar câteva dintre aceste tulburări pot dezvolta episod depresiv.

Depresia în tulburările de personalitate

Tulburarea de personalitate Borderline (cluster B)

- ▶ Se manifestă prin instabilitate în relațiile interpersonale, în ceea ce privește imaginea de sine, afectele, precum și impulsivitate marcată, cu perturbarea imaginii de sine.
- ▶ Sentimentul de gol lăuntric, instabilitate afectivă, teama de a nu fi abandonat, ce predispun la apariția episodului depresiv⁽³⁸⁾.
- ▶ Simptomatologia depresivă se centrează mai degrabă pe dispoziția tristă, dar și iritabilitate, și nu de putine ori cu acte prin care amenință cu suicidul.
- ▶ De menționat că suicidul este anunțat ca o măsură de șantaj în dorința, speranța de a nu fi părăsit.

Depresia în tulburările de personalitate

Tulburarea de personalitate histrionică se caracterizează prin:

- ▶ emoționalitate excesivă și căutarea atenției;
- ▶ dorința de a fi persoana centrală într-o adunare, este motivul pentru care are un comportament seducător/provocator;
- ▶ toți ceilalți sunt în viziunea lui „obiecte de cucerit”;
- ▶ poziția pe care consideră că o merită, aceea de „persoană deosebită”;
- ▶ se poate lovi de situația când este ignorat sau marginalizat. În acest context poate dezvolta o tulburare depresivă, care poate apărea în contextul reactiv⁽³⁸⁾.

Depresia în tulburările de personalitate

Tulburarea de personalitate dependentă (Cluster C):

- ▶ Nevoia excesivă de a fi în grija cuiva.
- ▶ Asociază dificultăți în a lua decizii cotidiene, nevoia ca alții să-și asume responsabilitatea pentru cele mai importante domenii ale vieții lui, are o frică exagerată de a rămâne singur.
- ▶ Se consideră incompetent și face orice pentru a nu fi respins sau abandonat.
- ▶ În această situație poate dezvolta o tulburare depresivă cel mai frecvent apărută în context reactiv.

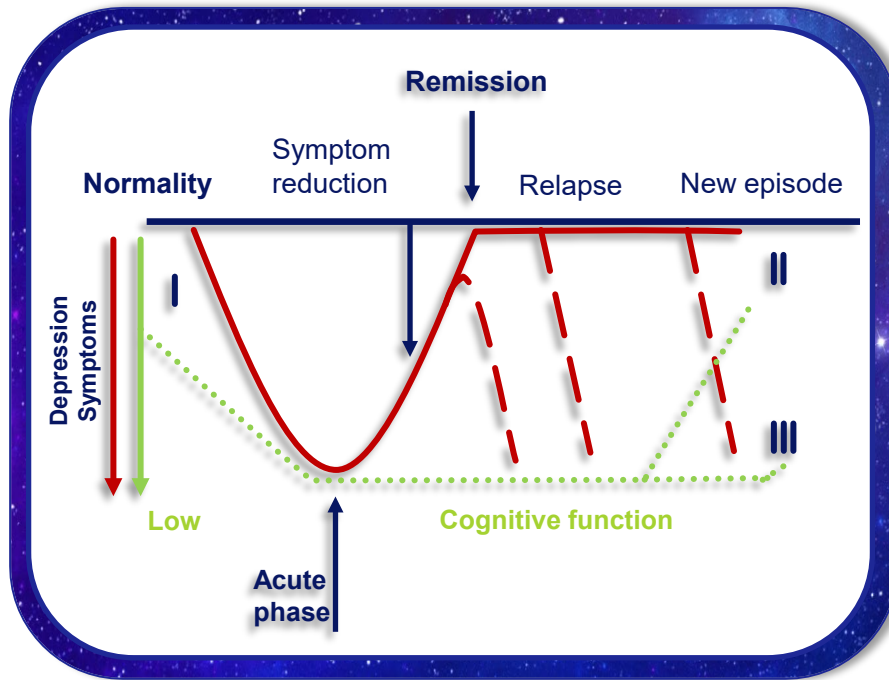
Depresia în tulburările de personalitate

Tulburarea de personalitate evitantă:

- ▶ Inhibiție socială, cu evitarea contactelor interpersonale în activitatea profesională.
- ▶ Reținerea în cadrul relațiilor intime din cauza fricii de a nu se face de râs și inadecvarea, dar și teama de respingere, umilire pot determina mai degrabă tristețe sau disforie și nu depresie, ce poate fi diagnosticată conform criteriilor.

Depresia și tulburările cognitive

- 90% dintre pacienții care au obținut remisia episodului depresiv major au prezentat cel puțin un simptom rezidual (interval de la 1-8)⁽⁵⁸⁾



Anumite simptome, cum ar fi disfuncția cognitivă, par, în mod constant, să se rezolve mult mai târziu decât cele afective și pot persista ani buni⁽²⁾.

REMEMBER!

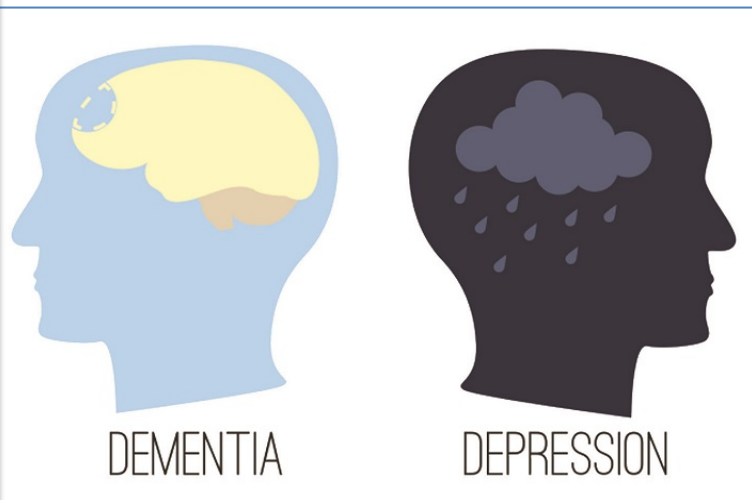
Disfuncția cognitivă este una dintre cele mai frecvente simptome reziduale în depresie. Este nevoie de mai mult timp pentru remisia acesteia comparativ cu simptomatologia legată de dispoziție.

- Depresia este asociată cu disfuncție cognitivă în faza acută a bolii și această afectare poate persista chiar și după ce tulburările de dispoziție s-au îmbunătățit în procesul de remisie al depresiei⁽²⁾.

Depresia și demența

- ▶ O semnificație deosebită o reprezintă depresia apărută la persoanele vârstnice și, de cele mai multe ori, subdiagnosticată.
- ▶ Implicarea în ambele afecțiuni ale glutamat - **neurotransmițător** - atât în depresie, cât și în demență.
- ▶ Efectul excitotoxic cu activarea mecanismelor apoptotice și **moarte neuronală**.
- ▶ **Declin cognitiv în ambele afecțiuni.**
- ▶ Intrarea în demență prin depresie - factor de prognostic defavorabil⁽³¹⁾.
- ▶ Potențarea declinului cognitiv de către depresie în cazul asocierii cu demență.

Depresia și demența



Conform OMS - la nivel mondial există 50 de milioane de pacienți diagnosticați cu demență, iar anual se înregistrează aproape 10 milioane de noi cazuri⁽³⁹⁾.

La fiecare 7 secunde, un individ este diagnosticat cu demență.

Există studii care aduc în discuție următoarele în ceea ce privește relația de cauzalitate dintre cele două patologii - demența și depresia:

► **Deteriorarea prelungită a hipocampusului** din depresie ce poate evolua cu demență (prezența depozitelor de amiloid patognomonică pentru boala Alzheimer la pacienții care au prezentat istoric depresiv pe tot parcursul vieții).

► **Factorul inflamator** care este prezent în cadrul patologiei depresive este declanșator pe termen lung pentru demență.

Depresia și demența

Persoanele cu istoric de tablou depresiv au un risc în a dezvolta demență de două ori mai mare față de restul populației.

Depresia și demența

Tablourile psihopatologice ale celor două patologii (demența și depresia) au puncte comune, cum ar fi tulburările în sfera limbajului, motricității, memoriei, motivației, astfel încât este necesară realizarea unei distincții între cele două:

✧ Depresia

- ✧ lentoare motorie, dar normală
- ✧ declin cognitiv rapid
- ✧ tulburări mnezico-prosexice
- ✧ tulburări de limbaj

✧ Demența

- ✧ declin cognitiv insidios
- ✧ dezorientare
- ✧ afectarea funcției motorii, a limbajului și scrisului
- ✧ pierderea pacientului în locuri cunoscute
- ✧ perturbări mnezice temporare

Depresia în tulburarea de adaptare

Tulburarea de adaptare reprezintă o reacție emoțională sau comportamentală semnificativă clinic față de un stimul stresor.

Criterii de diagnostic conform DSM-5⁽⁵⁾:

- A. Dezvoltarea unor simptome emoționale sau comportamentale ca răspuns la unul/mai mulți factori de stres identificabili, simptome survenite în decurs de 3 luni de la apariția factorilor de stres.
- B. Aceste manifestări sunt semnificative clinic, așa cum reiese din unul/ ambele criterii care urmează - disconfort marcat și disproporționat față de severitatea și intensitatea factorului de stres - deficit semnificativ în sfera socială, ocupațională, alte domenii.
- C. Nu îndeplinește criteriile pentru altă tulburare psihică/exacerbare patologie psihică existentă.
- D. Simptomatologia nu este consecința doliului normal.
- E. Odată cu dispariția factorului de stres, simptomele nu persistă mai mult de 6 luni.

Depresia în tulburarea de adaptare

FACTORI DE STRES:

- * încheierea unei relații sentimentale
- * dificultăți în afaceri
- * relații sexuale nesatisfăcătoare
- * maladie dureroasă persistentă
- * traiul în zone cu criminalitate ridicată
- * plecarea la școală
- * părăsirea locuinței părintești
- * căsătoria
- * momentul devenirii părinte
- * eșecul la locul de muncă
- * pensionarea

Depresia în tulburarea de adaptare

De menționat este faptul că tulburarea de adaptare poate fi însoțită de diferite manifestări, motiv pentru care trebuie să fie specificat tipul tulburării de adaptare:

- ✧ Cu dispoziție depresivă
- ✧ Cu perturbări mixte ale emoțiilor și conduitei
- ✧ Cu dispoziție mixtă, depresivă și anxioasă
- ✧ Cu perturbarea conduitei
- ✧ Cu anxietate
- ✧ Nespecificată



Depresia în tulburarea de adaptare

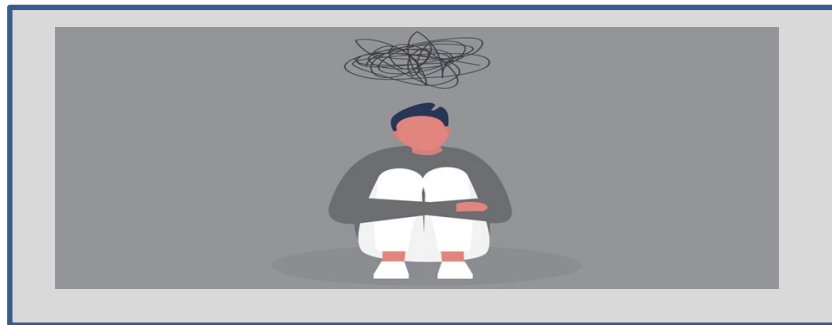
Astfel, tulburarea de adaptare cu:

- ▶ dispoziție depresivă subliniază o dispoziție depresivă, plâns, sentimente de lipsă a speranței;
- ▶ dispoziție mixtă, depresivă și anxioasă aduce în discuție combinația dintre depresie și anxietate (la tabloul depresiv se adaugă elementele anxietății - nervozitatea, îngrijorarea, lipsa de astâmpăr, anxietatea de separare).

De reținut!

Femeile adulte sunt diagnosticate de două ori mai frecvent comparativ cu bărbații.

Depresia și anxietatea



- ✧ Atât depresia, cât și anxietatea fac parte din cele mai des întâlnite patologii psihiatrice.
- ✧ Prevalență mai crescută pentru sexul feminin.
- ✧ 45,7% din persoanele care suferă de tulburare depresivă majoră în cursul vieții au istoric și de tulburare anxioasă⁽⁴⁰⁾.
- ✧ Într-un procent de 41,6% cele două patologii coexistă.
- ✧ Depresia și anxietatea sunt moștenite (ereditar) în proporție de 40%⁽⁴¹⁾
- ✧ Factori non-genetici asociați cu dezvoltarea depresiei și anxietății fac referire la traume, neglijență din perioada copilăriei, stil parental, expunere la stres.
- ✧ În ceea ce privește circuitele neuronale, perturbările de la nivelul căilor limbice și prefrontale (zone responsabile de medierea proceselor de reglementare a emoțiilor) sunt comune pentru apariția patologiilor depresive și anxioase^(42,43).
- ✧ **Există studii care demonstrează faptul că anxietatea precede, în general, depresia⁽⁴⁴⁾.**

Depresia și anxietatea

Simptomatologia depresivă

- * Anhedonie
- * Dispoziție tristă în cea mai mare parte a timpului
- * Idei de inutilitate, incapacitate
- * Tulburări de concentrare, memorie
- * Tulburări de somn
- * Fatigabilitate
- * Diminuarea energiei
- * Tulburări de apetit alimentar
- * Idei/plan suicidal

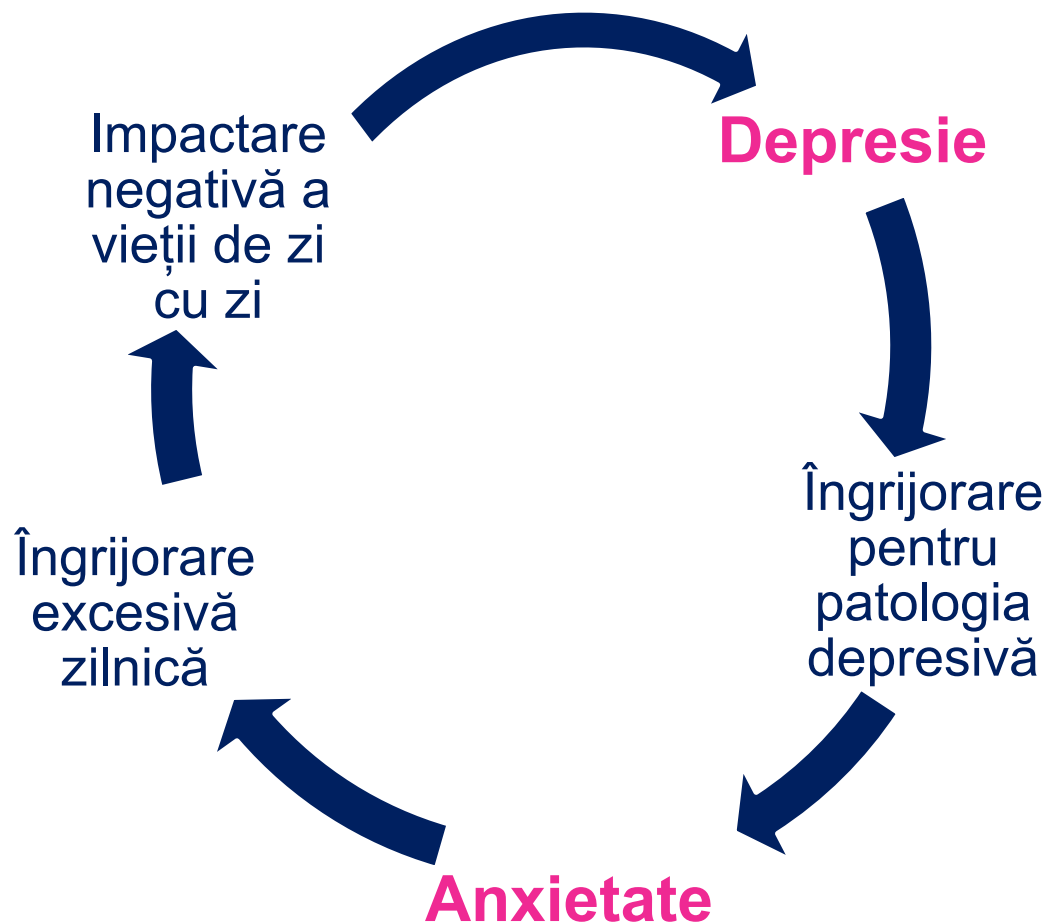
Simptomatologia anxioasă

- * Îngrijorare excesivă
- * Incapacitate de control al gândurilor
- * Agitație, iritabilitate
- * Tulburări de somn (insomnii)
- * Dureri/tensiuni musculare
- * Tulburări de concentrare

* Cele două afecțiuni psihiatrice prezintă tablouri diferite, însă manifestările acestora pot fi intricate la un anumit moment.

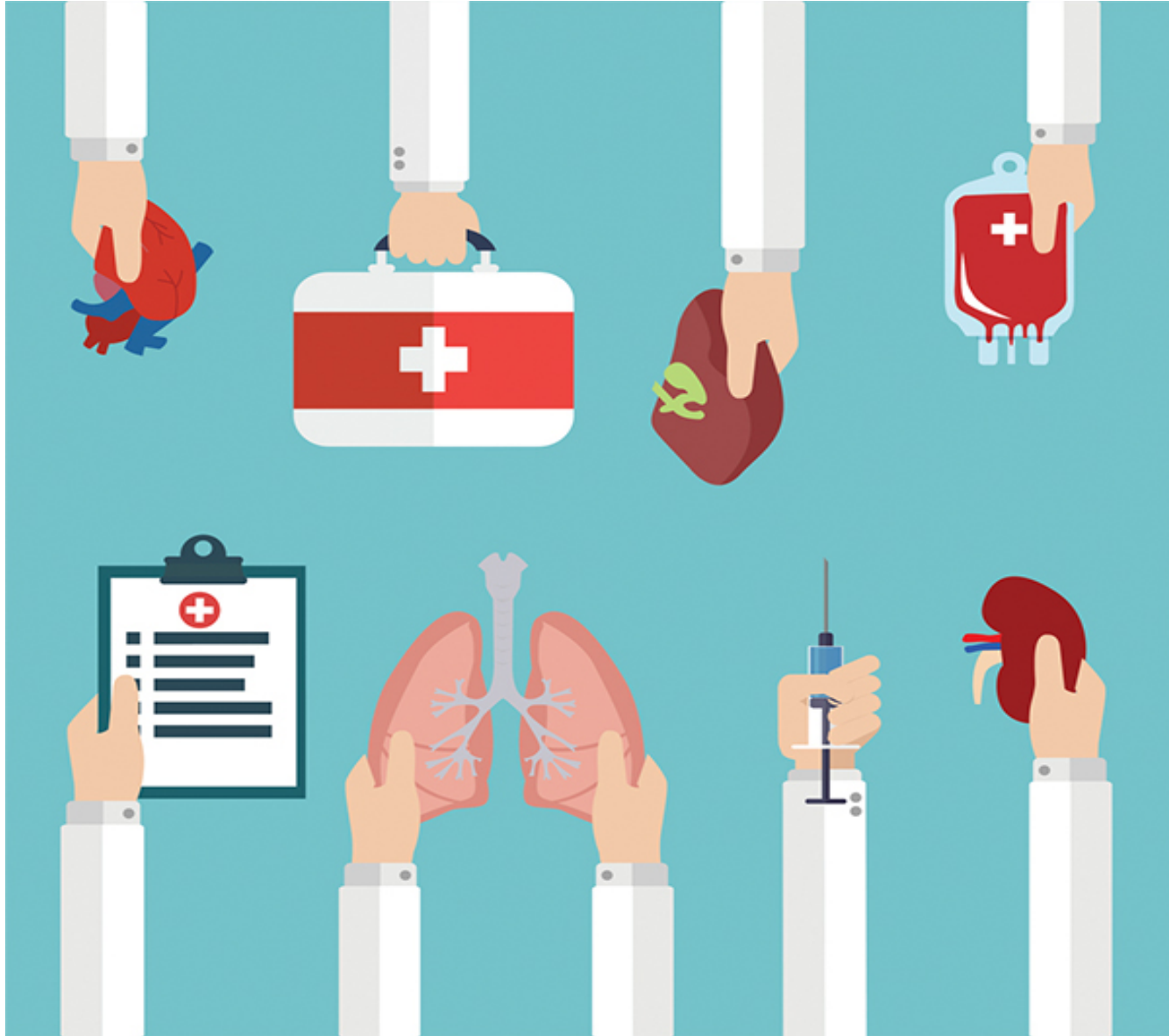
* Atunci când două patologii coexistă (cum este întâlnit în cazul depresiei și anxietății), se poate spune că cele două sunt **comorbide**.

Depresia și anxietatea



Un aspect important de reținut este legat de ciclicitatea relației dintre depresie și anxietate, cele două influențându-se reciproc.

Depresia în transplantul de organe



Depresia în transplantul de organe

- ✧ Pacienții care necesită transplant reprezintă o categorie specială, supusă unui parcurs anevoios, cu multiple schimbări, procese de evaluare, așteptare, management preoperator, recuperare postoperatorie și adaptare pe termen lung la noua viață⁽⁹⁾.
- ✧ Așadar, prin supunerea la un asemenea stres, indivizii vor dezvolta diferite manifestări de ordin psihiatric, cu necesitatea efectuării unui examen de specialitate pentru diagnostic și conduită terapeutică.
- ✧ De asemenea, examenul psihiatric este necesar anterior operației de transplant pentru a se stabili capacitatea pacientului de a-și da acordul informat valabil cu privire la efectuarea procedurii medicale.
- ✧ Timpul de așteptare mediu pentru primirea unui organ este de 2 ani (SUA).

Depresia în transplantul de organe

- ✧ Cele mai frecvente tablouri psihiatrice întâlnite în această situație sunt tulburările afective (depresia) și anxietatea, cu o frecvență ridicată atât înainte, cât și ulterior efectuării transplantului.
- ✧ Apar la 25% din pacienții cu afectare pulmonară avansată, 40% cu hepatopatie avansată, 50% cu boală cardiovasculară avansată.
- ✧ În primul an post-transplant, depresia și/sau anxietatea își pot face apariția.
- ✧ Apatia, anhedonia, dispoziția tristă, ideile de incurabilitate sunt factori de prognostic negativ în ceea ce privește evoluția pacientului post-transplant.

Managementul patologiei depressive

Caracteristicile depresiei

Clinica depresiei

SEROTONINA	NORADRENALINA	DOPAMINA
Depresia ostilă	Depresie puternic inhibată	Inhibiție psihomotorie de tip extrapiramidal
Depresia anxioasă		Anhedonie, apatie, abulie, adinamie, fatigabilitate crescută
Impulsivitate/agresivitate	Tulburări de atenție și memorie	Mimica aplatizată, fără trăiri afective
Risc suicidar	Pierderea stării de alertă (imposibilitatea de a se mobiliza în fața pericolului)	Tensiune intrapsihică
Tendințe toxicofilice	Pierderea interesului și a plăcerii (anhedonie)	Treziri nocturne multiple
Migrene	Tulburări anxioase și atacuri de panică	Cel mai înalt risc suicidar
AHC pozitive pentru depresie, alcoolism, demență Alzheimer		Sindromul picioarelor neliniștite
		AHC pentru boala Parkinson, demență Alzheimer

Dezideratele tratamentului antidepresiv

*

- Tratarea eficientă a cât mai multor simptome ce fac parte din tabloul clinic al depresiei.

*

- Obținerea remisiunii încă de la primul episod depresiv.

*

- Tratamentul farmacologic are drept țintă dezechilibrele depresiei.

Dezechilibrele apărute în contextul patologiei depresive

- ✧ Studiile efectuate până în prezent aduc în discuție prezența unor dezechilibre la nivelul neurotransmițătorilor - *substanțe cu rol în comunicarea interneuronală.*
- ✧ Chimia creierului este susținută de o paletă vastă de neurotransmițători, care participă activ la funcționarea normală a sistemului nervos.
- ✧ În situația în care apar modificări (dezechilibre) ale bunei funcționări chimice, ne așteptăm la diverse modificări în sfera psihicului.

Dezechilibrele apărute în contextul patologiei depresive

Neurotransmițător	Rol	În caz de dezechilibru apar:
1. Serotonina	- Stabilitate emoțională - Toleranță la durere - Încredere în sine	- Stare de tristețe - Neajutorare - Lipsa de speranță - Gânduri autolitice
2. Noradrenalina	- Energie - Motivație	- Stare de letargie - Lipsa motivației - Diminuarea atenției - Scăderea libidoului
3. Dopamina	- Gândire - Plăcere - Recompensă - Afecțiune	- Tulburări în concentrare - Probleme de memorie - Lipsa bunei dispoziții

Dezechilibrele apărute în contextul patologiei depresive



- ✧ Scena dezechilibrelor întâlnite în patologia afectivă - depresia - este completată de modificări în ceea ce privește și alte substanțe eliberate la nivelul organismului.
- ✧ **Cortizolul** este unul dintre „personajele principale”, nivelul său fiind mai ridicat dimineața și mai crescut seara, în cazul indivizilor sănătoși.
- ✧ Eliberarea lui apare în momentele de teamă, furie, stres.
- ✧ Pacienții depresivi vor prezenta pe tot parcursul zilei niveluri crescute ale **cortizolului**.

Rolul antidepressivelor

✧ Cu toate că indicația principală a antidepressivelor este tratamentul depresiei, aceste substanțe și-au mai dovedit utilitatea și în:

- ✧ faza depresivă a tulburării bipolare (recomandare controversată)
- ✧ tulburarea obsesiv-compulsivă
- ✧ tulburarea de panică
- ✧ tulburarea de stres post-traumatică
- ✧ tulburările de alimentație
- ✧ fobia socială
- ✧ enurezis
- ✧ dureri cronice

Rolul antidepresivelor

✧ Clasă de psihotrope care determină:

- ✧ normalizarea dezechilibrului chimic al neurotransmițătorilor;
- ✧ contracararea dispoziției depresive (acționează timoanaleptic);
- ✧ ameliorarea ideății suicidare, a lentorii psihomotorii;
- ✧ ameliorarea tabloului depresiv;
- ✧ îmbunătățirea calității vieții pacientului (familiar, social, profesional);
- ✧ inducerea remisiunii simptomatologiei până la vindecare;
- ✧ prevenția recăderilor;
- ✧ reducerea poverii costurilor economice/emoționale pentru această categorie de pacienți (spitalizări repetate, posibilele tentative de suicid, prezența comorbidităților - pacienții depresivi au tendința de a dezvolta diverse patologii somatice etc.)

Tratamentul episodului acut - etape

1. Perioada inițială a tratamentului antidepresiv (perioada de pre-răspuns)

Până la apariția primelor semne ale răspunsului terapeutic.

2. Perioada de răspuns terapeutic (perioada tratamentului acut)

Ameliorarea cu cel puțin **50%** a simptomatologiei.
Pacientul „se simte mai bine, dar nu bine”.

3. Remisiunea și recuperarea

În urma tratamentului, simptomatologia clinică depresivă dispare, evaluarea pe scalele de depresie au scor final în limita normalului.
Remisiune dacă se menține câteva luni,
recuperare dacă starea se menține **> 6 luni**.
Pacientul „nu se simte doar mai bine, ci bine”.

4. Recăderea și recurența

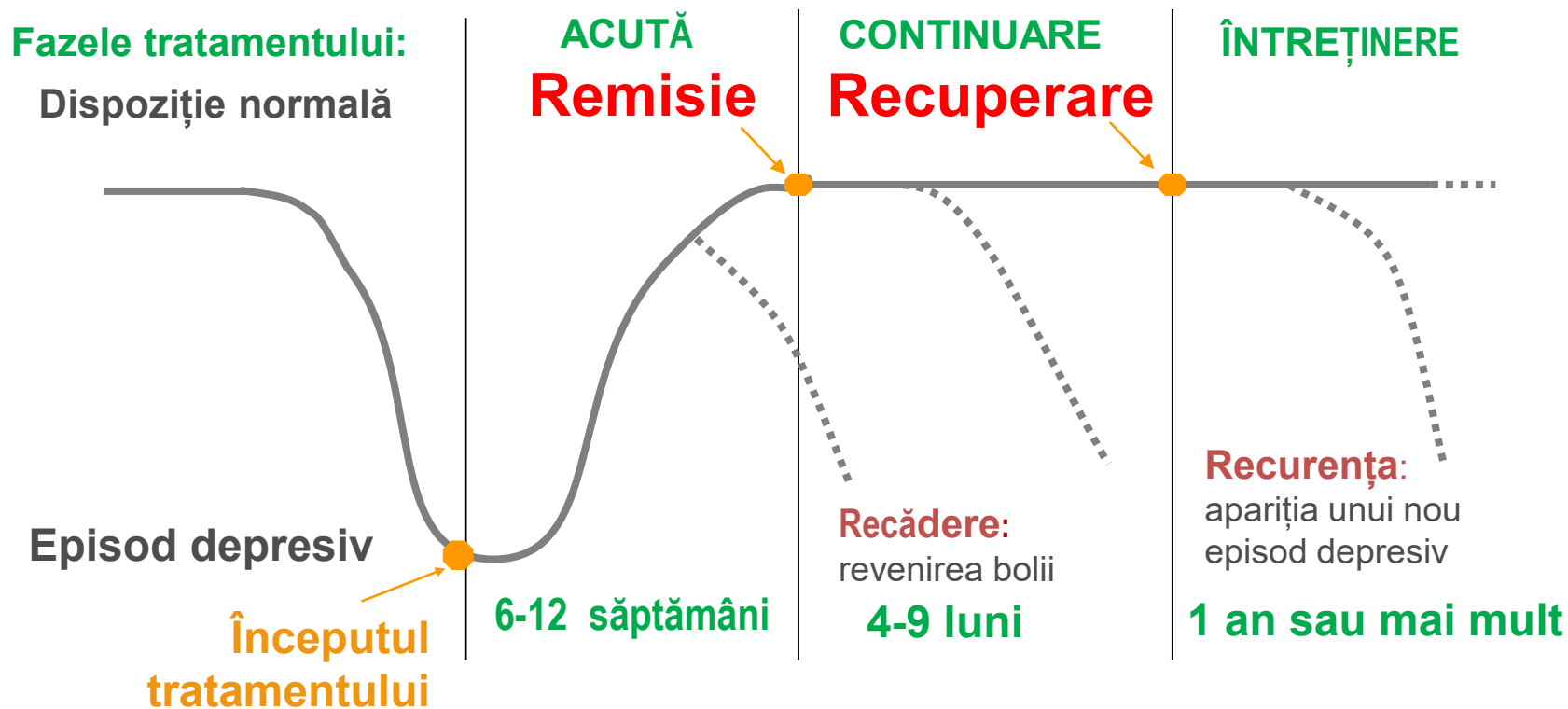
Recădere = depresia reapare înainte de remisiunea completă a simptomelor/primele câteva luni după remisiune.
Recurență = depresia apare după ce pacientul s-a recuperat.

5. Vindecarea

Doar după **> 4 luni** de la debutul remisiunii.

Scopul tratamentului

- ✧ Scopul tratamentului este obținerea: **remisiei și a recuperării**.
 - ✧ **Remisia** este definită ca un scor total egal cu criteriul de eutimie după administrarea tratamentului.
 - ✧ **Răspunsul** este definit ca o reducere de 50% din scorul de intrare pe tratamentul antidepressiv⁽¹²⁾.



Tratamentul depresiei

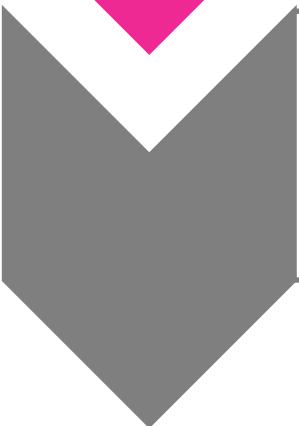
Tratând *eficient*, de *primă intenție*,
un *spectru cât mai larg de simptome*
determinate de deficitul de **serotonină**,
noradrenalină și dopamină:

1. ↑ **rata de remisie a depresiei**
2. ↑ **intervalul de timp fără depresie**
3. ↓ **riscul de recidivă a bolii**

Tratamentul depresiei

- 
- La primul episod se obține remisiunea la **1/3** din pacienți conform studiului STAR*D.

- 
- Până la $\frac{1}{2}$ din cei care răspund la tratament ajung în stadiul de remisiune completă în primele 6 luni de tratament, iar $\frac{2}{3}$ se pot remite după 2 ani de tratament continuu.

- 
- Aproximativ $\frac{1}{2}$ din pacienții care au răspuns la tratament recad în primele 6 luni de remisiune (dacă sunt trecuți pe terapie placebo), comparativ cu 10-25% pentru cei care continuă să ia antidepresivul care le-a adus remisiunea.

Tratamentul depresiei

✧ Fazele tratamentului^(48,49)

- ✧ **Acută** - are o durată de 6-12 săptămâni, scopul este remiterea simptomelor și semnelor din episodul acut.
- ✧ **Continuare**: durata 4-9 luni, cu scop de prevenire a recăderilor pe măsură ce simptomele se ameliorează și funcționalitatea se îmbunătățește,
- ✧ **Menținere**: cu durată NEDEFINITĂ și scopul de prevenire a recurenței episoadelor depresive, sau apariția altora noi:

✧ **ATENȚIE!!!** *Rata de remisie scade cu fiecare eșec terapeutic, prin urmare, este important să alegem antidepresivul potrivit și să administrăm dozele terapeutice.*

✧ **Este de preferat monoterapie și de evitat asocierile de AD (eventual în doze mai mici)!!!**

Tratamentul depresiei

Alegerea antidepressivului se poate face astfel:

1. În funcție de dovezi
2. Simptomatologie
3. Ciclul de viață (genul ♀)
4. În funcție de testele genetice

1. În funcție de dovezi

- ✧ Reprezintă idealul.
- ✧ Din păcate, dovezile superiorității unei variante terapeutice față de alta sunt puține.
- ✧ Metaanalizele care realizează o comparație a antidepresivelor sunt din ce în ce mai controversate.
- ✧ Punctul comun între medici este legat de momentul în care se va opta pentru modificarea dozei și/sau a antidepresivului utilizat (apariția reacțiilor adverse, lipsa răspunsului terapeutic ș.a.m.d.).

2. Simptomatologie

- ✧ Adunarea simptomelor într-un diagnostic.
- ✧ Separarea acestora într-o listă de simptome specifice pe care le prezintă fiecare pacient.
- ✧ Stabilirea unei legături între simptome și circuitele cerebrale care le mediază, apoi cu căile cunoscute de reglare neurofarmacologică realizată de neurotransmițătorii acestor circuite.

2. Simptomatologie

- ✧ În cazul unui pacient cu **probleme de concentrare + interes scăzut + oboseală** = vizarea **noradrenalinei + dopaminei** ca primă linie de tratament antidepresiv la care să se asocieze medicație adjuvantă care să acționeze la nivelul acestor neurotransmițători.
- ✧ În caz de **insomnie** se are în vedere faptul că aceasta are un circuit disfuncțional complet diferit, mediat de alți neurotransmițători => utilizarea **hipnoticelor** care acționează asupra sistemului GABA și/sau antidepresive sedative (mai mult blochează decât stimulează sistemul serotoninergic/histaminergic).

2. Simptomatologie

- ✧ Se va avea în vedere, de asemenea, tratarea simptomelor frecvent asociate depresiei care nu fac parte din criteriile formale ale tabloului depresiv - ***anxietate, durere, somnolență diurnă excesivă/hipersomnie/tulburări de trezire/vigilență, disfuncții sexuale.***
- ✧ Pentru pacienții cu **depresie majoră** trebuie să fie vizate cel puțin 9 din cele 14 simptome ale depresiei pentru a se obține remisiunea!!!

Alegerea antidepresivului

3. Ciclul de viață (♀)

- ✧ Nivelul de estrogeni se modifică destul de mult pe parcursul vieții unei femei, modificările apărute fiind asociate cu debutul/recurența patologiei depresive.
- ✧ Pe măsură ce nivelul de estrogeni crește, în perioada pubertății apare și o ascensiune bruscă a depresiei (în timpul perioadei de fertilitate - incidența depresiei prezentă la genul feminin este de 2-3 ori mai frecventă față de genul masculin).

Riscul antidepresivelor în sarcină

Utilizare	Neutilizare
Malformații congenitale cardiace	Recurența patologiei depresive
Hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut	Risc suicidar crescut
Sindrom de întrerupere neonatal	Autoîngrijire inadecvată
Naștere prematură, greutate scăzută	Scăderea motivației de îngrijire post-partum
Anomalii de neurodezvoltare	Procesul relației mamă-copil perturbat
Risc suicidar crescut dacă se utilizează înainte de 25 de ani	Greutate scăzută la naștere
Risc medico-legal legat de utilizarea antidepresivelor	Autovătămare
	Agresare nou-născut

4. În funcție de testele genetice

- ✧ Utilitate în diagnosticarea patologiilor de ordin psihiatric, precum și în alegerea medicației psihotrope.
- ✧ Răspunsul la tratament nu este de tip totul sau nimic, motiv pentru care markerii genetici ar putea explica probabilitatea mai mare sau mai mică de răspuns, lipsa de răspuns, apariția reacțiilor adverse.
- ✧ Vor sugera dacă pacientul are tendința de a răspunde sau nu, de a tolera sau nu anumite medicamente.
- ✧ Gene care ar putea fi candidate în acest scop SLC 64A, variante ale 5HT2c, DRD2, COMT val, MTHFR T.

Clase de antidepressive

A. Antidepressive din prima generație - triciclice și tetraciclice (imipramina, clomipramina, amitriptilina, doxepina, nortriptilina, maprotilina, mianserina).

B. Antidepressive din a doua generație:

- 1) Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei - **SSRI** (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram)
- 2) Inhibitorii de recaptare a noradrenalinei - **NRI** (reboxetina)
- 3) Inhibitori ai recaptării noradrenalinei și dopaminei - **NDRI** (bupropionul)
- 4) Inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei - **SNRI** (venlafaxina, duloxetina, minalcipran)
- 5) Antidepressive **NaSSA** (mirtazapina, trazodona)
- 6) Antidepressive cu acțiune **modulatoare serotoninergică** (tianeptina) și **serotoninergică/melatoninică** (agomelatina)

C. Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) sunt eficienți, dar rar utilizați de psihiatri din cauza precauțiilor dietetice (pot determina hipertensiune arterială) și a interacțiunilor medicamentoase dăunătoare - selegilina, fenelzina, tranilcipromina.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-SSRI

- ✧ **SSRI**: caracteristica farmacologică principală: inhibarea recaptării de serotonină în mod selectiv și intens, în spațiul sinaptic⁽¹²⁾.
- ✧ Acționează la nivelul terminației axonice presinaptice, dar și la nivelul capătului somato-dendritic, lângă corpul celular, al neuronului serotoninergic.
- ✧ Se prezumă că la aceste niveluri există o scădere a serotoninei.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-SSRI

- ✧ **SSRI** administrate în doze crescute determină creșterea serotoninei datorită blocării transportorului **5-HT**.
- ✧ Inițial are loc creșterea serotoninei din zona somato-dendritică, din mezencefal și după aceea în ariile terminațiilor axonice.
- ✧ Acest mecanism este răspunzător de efectele adverse ce apar la inițierea tratamentului⁽¹²⁾.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-SSRI

- ✧ Urmează un mecanism în cascadă: **SSRI** determină dezinhibarea întârziată și puternică a eliberării de **5-HT** de-a lungul principalelor căi de transmisie cerebrală⁽¹²⁾.
- ✧ Efectul benefic începe să apară și scad efectele adverse prin desensibilizarea receptorilor care le mediază.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-SSRI

✧ Fluoxetina:

- ✧ Are efect activator, uneori încă de la prima doză.
- ✧ Determină o blocare slabă a receptorilor **NA**.
- ✧ Timp de înjumătățire de 2-3 zile.
- ✧ Metabolitul activ are timpul de înjumătățire de 14 zile, util în prevenirea sindromului de discontinuitate⁽¹²⁾.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-SSRI

✧ Sertralina:

- ✧ Inhibă slab transportorul pentru dopamină și se leagă de receptori **sigma-1**.
- ✧ Inhibarea slabă a transportorului pentru dopamină pare să determine efectul activator (creșterea energiei și a motivației) și cel procognitiv (concentrare).
- ✧ Acțiunea pe R. **sigma-1** ar fi răspunzătoare de efectul anxiolitic și de ameliorare a depresiei cu fenomene psihotice⁽¹²⁾.

✧ Paroxetina:

- ✧ Are acțiuni inhibitoare **anticolinergică și muscarinică**, dar și **slabe proprietăți de inhibare a transportorului de noradrenalină**.
- ✧ Efectul anticolinergic determină ușoară sedare inițială.
- ✧ Pe de altă parte, după administrare îndelungată este responsabilă de sindromul de discontinuitate prin fenomenul de rebound anticolinergic.
- ✧ Inhibarea transportorului de Na are acțiuni antidepresivă la doze crescute ale paroxetinei.

✧ Fluvoxamina:

- ✧ Ca și sertralina, acționează pe receptorul **sigma-1**.
- ✧ Pare să fie un antagonist pe acest receptor și acțiunea sa este asupra depresiei cu fenomene psihotice, dar și a anxietății⁽¹²⁾.

✧ Citalopramul:

- ✧ Este un preparat racemic ce conține enantiomerii R și S.
- ✧ Are acțiune antidepresivă, doza pentru a fi eficace trebuie să fie una crescută.
- ✧ Riscul este de a modifica EKG prin alungirea intervalului QTc.
- ✧ Enantiomerul R are și proprietăți antihistaminice.
- ✧ Această componentă a citalopramului are capacitatea de a interfera cu enantiomerul S, activ, care are efect antidepresiv, scăzând cantitatea de serotonină de la nivel sinaptic.

✧ Escitalopramul:

- ✧ Este varianta îmbunătățită a citalopramului, realizată prin eliminarea enantiomerului R și păstrarea activă a enantiomerului S.
- ✧ Astfel, reacțiile adverse amintite: reacția antihistaminică și modificarea EKG sunt eliminate.
- ✧ Doza astfel administrată nu mai are legătură cu reacțiile amintite.
- ✧ Are efect antidepresiv prin inhibarea transportorului de **Serotonină**.
- ✧ Are cele mai puține interacțiuni medicamentoase mediate de CYP 450⁽¹²⁾.

Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei

✧ SNRI:

- ✧ Sunt antidepresive ce asociază inhibiția transportorului de **5-HT** (serotonină) și a celui de **NA** (noradrenalină) (în grade diferite).
- ✧ Inhibiția recaptării 5-HT și a NA în spațiul sinaptic.
- ✧ Eficacitatea pare să fie **mult mai mare, asociind modul de acțiune cu etiopatogenia depresiei.**

✧ Venlafaxina:

- ✧ Acționează la doze mici ca un **SSRI**, odată cu **creșterea dozelor, mecanismul asupra NA** devine și el semnificativ.
- ✧ Indiferent de forma de eliberare: imediată sau prelungită, după administrarea îndelungată și la doze mari poate determina sindrom de discontinuitate.

✧ Duloxetina:

- ✧ Duloxetina are o acțiune echilibrată asupra **serotoninei și noradrenalinei** deja de la doza de inițiere în depresie (60 mg).
- ✧ La doze mai mari are o acțiune slabă de inhibare a recaptării de **dopamină**.
- ✧ Odată cu creșterea dozei, activitatea pe **noradrenalină** este din ce în ce mai evidentă și, într-o mai mică măsură, și pe **dopamină**.
- ✧ În acest mod, duloxetina acoperă o **gamă mult mai largă de simptome**, acționând pe neurotransmițătorii-țintă implicați în depresie.

✧ Duloxetina:

- ✧ La doze mici - **30 mg**, duloxetina acționează pe **serotonină**.
- ✧ Acțiunea duloxetinei pe ambii neurotransmițători: **serotonină și noradrenalină**, se manifestă începând cu **doza de inițiere în depresie - 60 mg** și crește odată cu creșterea dozei în intervalul **60-90 mg**.
- ✧ La doze mai mari - **90-120 mg** - se asociază și efectul pe **dopamină**.
- ✧ Duloxetina **deschide o nouă abordare a depresiei și a durerii, având și impact pe simptomatologia cognitivă și pe lipsa de energie**.
- ✧ Mai sigură decât venlafaxina (mai puține creșteri susținute ale tensiunii arteriale)⁽⁷⁾.

✧ Bupropionul:

- ✧ Acționează prin inhibarea recaptării **dopaminei și a noradrenalinei**.
- ✧ Unii metaboliți activi ai bupropionului sunt inhibitori mai potenți pe transportorul de NA decât bupropionul însuși⁽¹²⁾.
- ✧ Poate înlocui SSRI sau SNRI în cazul răspunsului parțial sau al tolerabilității scăzute.
- ✧ Poate fi administrat în asociere cu un SSRI sau un SNRI.

✧ Trazodona:

- ✧ Este antagonist **serotonergic 2A și 2C** și inhibitor al recaptării **serotoninei**.
- ✧ Acționează prin blocarea receptorilor serotonergici 2A, dar și cu o potență mai redusă a transportorului serotonergic.
- ✧ Are versatilitate funcțională dependent de doză:
- ✧ Dozele mici de 50-100 mg au efect sedativ.
- ✧ Doza de 100-150 mg asociază și efect anxiolitic.
- ✧ Doza de peste 150 mg începe să acționeze și ca antidepresiv, cu recomandare de creștere la 300 mg până la 450 mg, în funcție de tipul și intensitatea depresiei.

Antagonist alfa-2-NaSSA

✧ Mirtazapina:

- ✧ Agent **noradrenergic și specific serotoninergic**^(57,12).
- ✧ Acționează prin creșterea concentrațiilor neurotransmițătorilor serotonină și NA.
- ✧ Blochează R alfa-2 adrenergici presinaptici și crește transmisia de NA.
- ✧ Blochează R alfa-2 adrenergici de la nivelul neuronilor serotoninergici, determinând creșterea transmisiei serotoninergice.
- ✧ Blochează receptorii 5HT2A, 5HT2C și 5HT3.
- ✧ Blochează R histaminergici H1.



Tianeptina

- ✧ Cu un mod de acțiune aparte, a fost inclusă când în categoria **AD tricyclice**, când în cea de **modulatoare serotoninergică**.
- ✧ Stahl⁽⁵⁶⁾ o încadrează ca modulator glutamatergic și stimulant al recaptării serotoninei.
- ✧ Principala acțiune este aceea de a modula transmisia glutamatului prin potențarea R. AMPA.
- ✧ Prin scăderea glutamatului favorizează neurogeneza.
- ✧ Există posibilitatea creșterii recaptării de serotonină, dar, în același timp, poate acționa asemenea celor care blochează recaptarea serotoninei.

Tianeptina

- ✧ Acționează direct la nivel sinaptic asupra glutamatului și previne eliberarea acestuia indusă de stres.
- ✧ Se opune efectului inflamator al glucocorticoizilor care induce reducerea dendritelor și scăderea volumului hipocampal.
- ✧ Restabilește echilibrul GLUTAMAT/GABA, diminuând excitabilitatea neuronală la nivel cerebral și cardiac (scade riscul aritmiilor paroxistice).
- ✧ Restaurează/normalizează raportul NMDA/AMPA, prevenind hiperactivarea receptorilor NMDA și creșterea excesivă a glutamatului.
- ✧ Scade citokinele, factorii proinflamatori și factorii de agregare antiplachetară.
- ✧ Crește neuroprotecția și neurogeneza.

Agomelatina

- ✧ Antidepresiv cu acțiune **agonistă pe receptori melatoninerfici M1 și M2.**
- ✧ Are și calitatea de a acționa antagonist pe receptori 5HT2C, determinând creșterea nivelului de NA și DA în cortexul prefrontal.
- ✧ Asocierea antagonismului pe R. 5HT2C cu cel pe R. MT1/Mt2 determină stimularea neurogenezei și a BDNF.
- ✧ Acțiune pe fazele somn/veghe.
- ✧ Scăderea eliberării de glutamat indusă de stres.
- ✧ Resincronizarea ritmurilor circadiene.

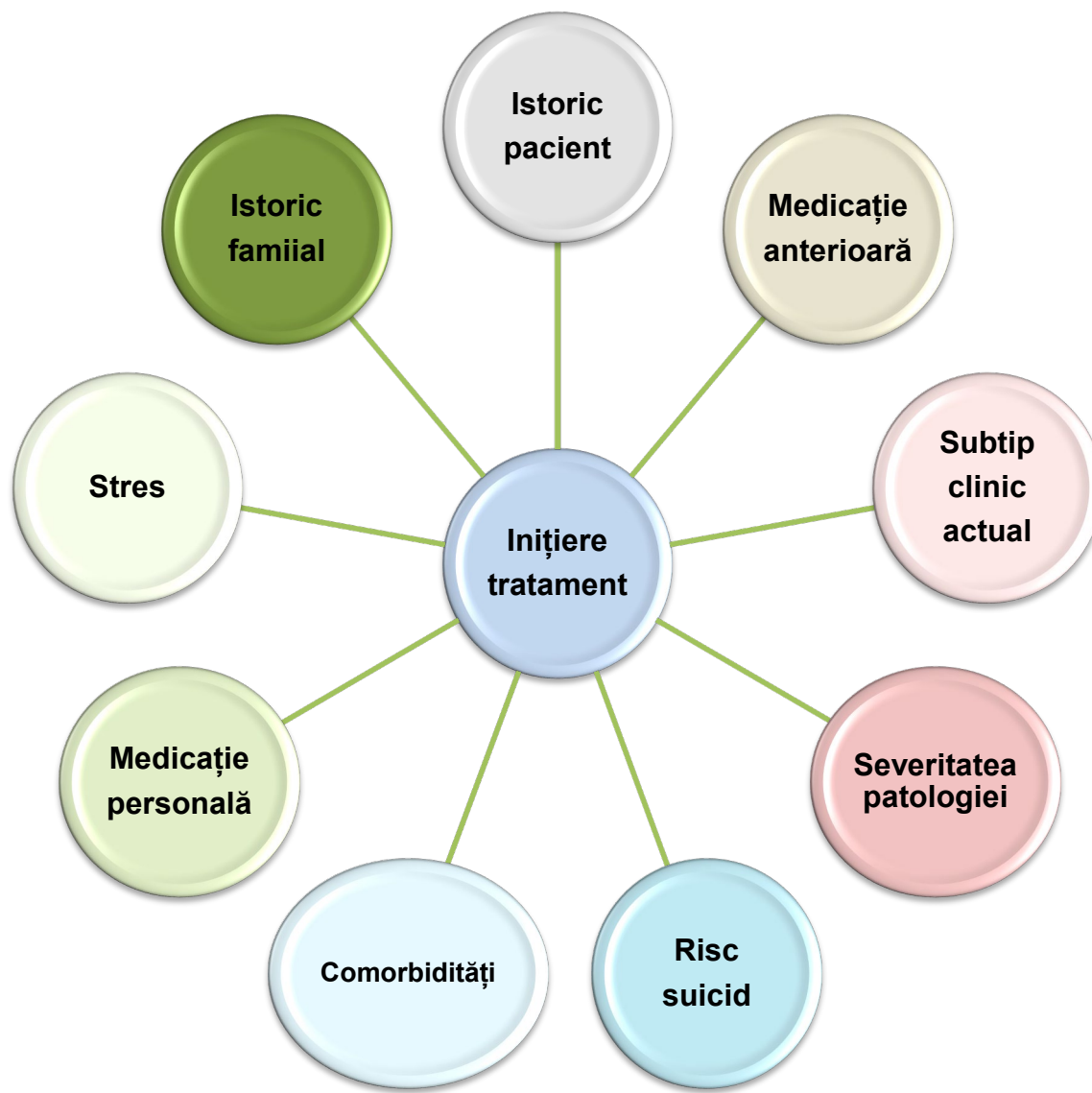
Antidepresivele triciclice

✧ Antidepresivele triciclice - ADT

- ✧ Blochează transportorul de **NA** și sunt antagoniști ai R histaminergici H1, adrenergici alfa-1 și colinergici muscarinici.
- ✧ Unele ADT sunt inhibitori potenți ai pompei de recaptare a serotoninei.
- ✧ Acțiunea de inhibare a transportorilor de NA și serotonină este în majoritatea cazurilor inegală pentru cei doi neurotransmițători.
- ✧ Clomipramina are acțiune mai puternică pe transportorul de SER.
- ✧ Altele au suplimentar calități antagoniste asupra receptorilor 2A și 2C serotoninergici.
- ✧ Modul de acțiune al ADT are inconveniențe și scade tolerabilitatea lor.
- ✧ Apar printre altele: glob vezical, constipație, scăderea acomodării vizuale, xerotomie, hipoTA ortostatică, modificări de ritm cardiac până la stop cardiac.

Inițiere tratament

Elaborarea unui plan terapeutic corespunzător presupune ca înainte de inițierea tratamentului să se evalueze următoarele date:



Managementul cazului psihiatric

☀ Direcții:

- ☀ stabilirea strategiei terapeutice;
- ☀ inițierea, menținerea unei bune relații medic-pacient;
- ☀ reevaluare periodică a stării psihice **(atenție la riscul suicidar!);**
- ☀ reevaluarea diagnosticului;
- ☀ observarea răspunsului pacientului la tratament;
- ☀ reacții adverse;
- ☀ stare de sănătate;
- ☀ educarea atât a pacientului, cât și a familiei în ceea ce privește patologia, precum și necesitatea tratamentului (importanța neîntreruperii tratamentului fără avizul medicului).

EPISODUL DEPRESIV

MINOR

- Antidepresive (în anumite situații)
- Abordările psiho și socioterapeutice pot fi suficiente în astfel de situații

MAJOR

- Antidepresive (prima linie)

Antidepresive de a II-a generație (prima linie), adesea:

- ▶ SSRI
- ▶ SNRI

- Titrare la doza terapeutică minimă (după caz)

- Menținere răspuns inadecvat = reevaluare tratament

- Răspuns inadecvat = ↑ până la doza maxim tolerată

Ce spun ghidurile internaționale?

- ✧ Ghidurile recomandă **SSRI** sau alte clase de antidepressive - **SNRI** ca terapie de primă intenție a depresiei, ținând cont de:
 - ✧ proprietățile farmacologice ale antidepressivului,
 - ✧ siguranța și tolerabilitatea,
 - ✧ interacțiunile medicamentoase,
 - ✧ răspunsul anterior la tratament și
 - ✧ preferința pacientului în alegerea acestuia.
- ✧ În ghidurile **NICE**, **costul** este un factor important în selecția antidepressivului de primă intenție.

Tratamentul depresiei

Ghidurile APA⁽⁵²⁾

- ✧ **1 linie: SSRI, SNRI, mirtazapina, bupropion**

Eficiență comparabilă,
selecția se bazează pe
Reacții adverse preconizate,
siguranță/tolerabilitate,
farmacocinetică,
răspuns anterior la medicația
antidepresivă, cost, preferința
pacientului etc.

Ghidurile NICE^(53,54)

- ✧ **1 linie: SSRI (generic)**

- ✧ **2 linie:** un alt SSRI, sau un alt antidepresiv mai bine tolerat, de generație mai nouă.

- ✧ **3 linie:** un antidepresiv dintr-o clasă diferită de antidepresive sau mai puțin tolerate (venlafaxina, duloxetina, TCA sau MAOI etc.)

Tratamentul depresiei

În cazul menținerii răspunsului inadecvat se vor avea în vedere:

- * schimbarea în cadrul aceleiași clase (SSRI) de AD sau către o clasă de AD diferită
- * SNRI
- * AD triciclice
- * în funcție de tabloul clinic specific fiecărui pacient se va avea în vedere augmentarea tratamentului cu:
 - » **antipsihotice atipice**
 - » **litium**
 - » **hormoni tiroidieni**
 - » **unele anticonvulsive**
- * Combinație: Psihoterapie și/sau farmacoterapie cu unul sau mai multe AD nou/noi.
- * ECT
- * TMS
- * VNS

Tratamentul depresiei

- ✧ Terapiile nefarmacologice ar trebui incluse ca parte a planului de tratament (de exemplu: psihoterapia, IPT, terapie psihodinamică).
- ✧ Se va menține tratamentul pentru 6-9 luni sau ≥ 2 ani dacă există risc de recurență.
- ✧ Răspunsul inadecvat este definit pe scară largă ca fiind lipsa unui răspuns după 4–8 săptămâni de tratament sau o reducere de $\geq 50\%$ pe scala MADRS^(27,29).
- ✧ Vă rugăm rețineți că această figură are scopul de a ilustra calea generală a pacientului și are la bază recomandările APA și CANMAT. Este posibil ca alte ghiduri să recomande o cale alternativă de tratament.

Tratamentul de întreținere

- ✧ Este necesar, întrucât riscul menținerii simptomelor reziduale (prezența a cel puțin unui simptom rezidual) este de **60-80%**.
- ✧ Astfel, se creează un disconfort real pentru pacient prin:
 - » **creșterea riscului de recădere**
 - » **diminuarea calității vieții**
 - » **riscul de suicid**
- ✧ Simptome reziduale precum: dureri cu diferite localizări, insomnie, cefalee.

Simptomele reziduale

- ✧ Cele mai comune simptome reziduale care se întâlnesc la un pacient depresiv și, în același timp, unul din motivele adresabilității la medic sunt: *durerea și insomnia, oboseala, dificultăți de concentrare, scăderea interesului* - acestea putând însoți de la bun început simptomatologia depresivă, dar se pot încadra ulterior în categoria simptomelor reziduale⁽⁵⁴⁾.
- ✧ Se însoțesc de: *scădere marcată a funcționalității*⁽⁵⁵⁾.
- ✧ Risc de *recădere de 3 ori mai mare*^(55,56).
- ✧ *Risc de suicid*⁽⁵⁶⁾.

Depresia și durerea

Organizația Mondială a Sănătății menționează un procent de peste 75% dintre pacienții depresivi care acuză migrene, dureri lombare, dureri nespecifice.

Descrierea durerii îmbracă diferite aspecte, de la individ la individ. Astfel:

1. Pacientul se prezintă ca fiind neliniștit, apar diferite grimase la nivelul mimicii, oftează frecvent, geme.
2. La examenul obiectiv se pot decela: tahicardie, HTA, paloarea tegumentelor, transpirație, greață.

Insomnia

În ceea ce privește insomnia, pacientul va acuza incapacitatea de a se odihni, de a dormi, prezența coșmarurilor, treziri nocturne sau matinale.

În urma acestor acuze, pacientul dezvoltă neliniște, chiar anxietate atunci se apropie momentul culcării. De asemenea, încearcă diferite metode care să le faciliteze somnul - inclusiv consumul de băuturi alcoolice.

Fazele somnului

NREM

REM

4 faze cu fazele 3 și 4 ale somnului profund (slow wave sleep) 15-25%

Lipsa mișcărilor oculare

Mișcări rapide

Reducerea activității cerebrale și a metabolismului

Prezența viselor, respirației accelerate, creșterea activității cerebrale

Refacerea proceselor cerebrale

Învățare, memorie, refacerea neurotransmițătorilor

Durează mai mult în prima parte a nopții

Durează mai mult spre dimineață
Creșterea intensității viselor

Insomnia

- ✧ Este important de monitorizat remiterea insomniei pe parcursul întregului tratament antidepresiv, întrucât aceasta este atât factor de predicție pentru evoluția patologiei, cât și pentru prezicerea recurenței simptomatologiei.
- ✧ Un alt aspect important este cel al reducerii riscului de suicid prin tratamentul adecvat al insomniei⁽¹⁴⁾.

Concluzii

- * Depresia poate afecta pe oricine.
- * Afectează peste 300 milioane de oameni din întreaga lume.
- * Probabil, cea mai frecventă tulburare psihică.
- * Patologie comorbidă cu alte afecțiuni somatice.
- * Invalidantă pentru individ.
- * Costuri ridicate pentru buget.
- * Necesitatea intervenției terapeutice, cu individualizarea acesteia în funcție de fiecare pacient.

Bibliografie

1. <https://www.bible.ca/psychiatry/psychiatry-depression-the-egyptian-ebers-papyrus-the-beginning-of-the-secret-book-of-the-physician-the-science-of-the-action-of-the-heart-and-of-the-heart-itself-1550bc.jpg>.
2. Istoria depresiei - Ep 1. Adrian Serban, Jurnal365.ro, 2020.
3. Aforisme, Hippocrate, Secțiunea 6.23.
4. <https://ro.wikipedia.org/wiki/Depresie>.
5. DSM-5 Task Force (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association. ISBN 9780890425541. OCLC 1026055291.
6. https://ro.wikipedia.org/wiki/lista_de_persoana_cu_tulburare_depresiva_majora.
7. https://www.who.int/healthtopics/depression#tab=tab_1.
8. Melancolia. De la tristețe la sinucidere. Cosman D, Coman H, Cluj-Napoca: Risoprint; 2018 p. 9.
9. Psihiatrie Clinică, sub redacția Prelipceanu D, Ed. Medicală, 2018, București.
10. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative: WHO [online] [Accessed January 12 2017]. Available at: http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/
11. Suicide risk in primary care: identification and management in older adults. *Raue PJ, Ghesquiere AR, Bruce ML. Curr Psychiatry Rep. 2014;16:466.
12. Psihofarmacologie - Bazele neuroștiințifice și aplicații practice, Stephen Stahl, Ed Callisto, ISBN 978-606-8043-36-4, București 2017.
13. Eurostat (online data code- hlth_ehis_cd1e).
14. Depresia și insomnia, Mirela Manea, www.cursurimedicale.ro, curs online 2017, MHMD 125/21.06.2017.

Bibliografie

15. <https://www.blurtitout.org/2018/01/11/depression-money-worries-add-strain-already-feel>
16. <https://www.braininbalancebook.com/what-neurotransmitters-are-involved-in-depression>
17. <https://www.shutterstock.com/ro/video/clip-1048517530-pills-neurotransmitters-dopamine-serotonin-noradrenaline-animation-3d>
18. https://www.researchgate.net/figure/Main-serotonin-pathways-in-the-brain_fig5_339755837
19. <https://ro.pinterest.com/pin/361836151282751682/>
20. https://www.researchgate.net/figure/Main-dopaminergic-pathways-in-the-brain-A-nigrostriatal-pathway-B-mesolimbic_fig1_47930661
21. Stahls-Essential-Psychopharmacology-Neuroscientific
22. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/6.html>
23. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/6.html>
24. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/6.html>
25. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/6.html>
26. ICD-10 Clasificarea tulburărilor mentale și de comportament, World Health Organization, Ed. ALL EDUCATIONAL , 1998, București.
27. Terapia durerii, Sub redacția Ostin Mungiu, Dorel Săndesc, Aurel Marin, Ed ETNA si Ed „Gr. T. Popa” 2017.
28. Optimized antidepressant therapy and pain self management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain; a randomized controlled trial, Kroenke D, et al. JAMA, 2009 May 27, 301(20): 2099-110.

Bibliografie

29. Suicide in the medicaly ill. Huges D, Klesspies P, Suicide life threat behavior. 2001 Spring: 31 Suppl. 48-59.
30. Ghid de urgențe in psihiatrie, Nica-Udangiu Lidia, Prelipceanu D, Mihăilescu R, Ed Scripta, 2000, ISBN 973-9161-86-3, București.
31. Psihiatrie, Vol. II, Predescu V (sub redacția), Ed. Medicală, 1998, București.
32. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? Kawamura T, Umemura T, Hotta N. *Journal of Diabetes Investigation*. 2012;3(5):413-423.
33. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00057/full>
34. Reduced Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Related to Mild Cognitive Impairment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Sun Z, Yu J, Liu Y, -L, Hong Z, Ling L, Li G, Zhuo Y, Wang W, Zhang Y: *Ann Nutr Metab* 2018;73:271-281.
35. Cerebral function in diabetes mellitus. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH 1994 *Diabetologia* 37: 643–650.
36. Depresia și comorbiditățile somatice, Mirela Manea, www.cursurimedicale.ro, curs online 2017, VPMD 07/20.01.2017.
37. <https://www.deviantart.com/tag/schizophrenia>
38. Introducere in Psihiatrie, Volumul 1, coordonatori Mirela Manea, Maria Gabriela Puiu, Mihnea Manea, ISBN 978-973-0-28545-1, 2018.
39. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
40. *Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys*. ref. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, et al. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;24:210–226 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#).
41. *What is the genetic relationship between anxiety and depression?* - ref. Hettema JM. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C:140–146 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#).

Bibliografie

42. Cortico-limbic interactions mediate adaptive and maladaptive responses relevant to psychopathology. Kovner R, Oler JA, Kalin NH. *Am J Psychiatry*. 2019;176:987–999
[Link](#), [Google Scholar](#).
43. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. Etkin A, Schatzberg AF. *Am J Psychiatry*. 2011;168:968–978 [Link](#), [Google Scholar](#).
44. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. Kessler RC, Wang PS. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:115–129 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#).
45. <https://apps.who.int/gho/data/node.sdg.3-4-viz-2?lang=en>
46. Manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale. Ed. a patra revizuită, DSM-IV-TR, Ed. Asociației Psihiatrilor Liberi din România, ISBN 973-98121-0-4, Bucuresti, 2003.
47. <https://workplacementalhealth.org/mental-health-topics/depression/quantifying-the-cost-of-depression>
48. Treatment. Data Monitor Health Care Report, Yip S. Depreşion 2019.
49. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC et al. 3rd Edition. American Psychiatric Association (2010).
50. Clinical depression [internet]. NHS [cited 30.3.2020]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/clinical-depression/>.

Bibliografie

51. Stigma of depression – a personal view [internet]. British Medical Bulletin [cited 5.4.2020]. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/57/1/221/301582>.
52. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd Edition. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC et al. American Psychiatric Association (2010).
53. Depression in adults: recognition and management , NICE guidelines [cited 23.10.2018]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG90>.
54. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and Management, NICE guidelines [cited 23.10.2018]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91/resources/depression-in-adults-with-a-chronic-physical-health-problem-recognition-and-management-pdf-975744316357>.
54. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Third Edition. Cambridge University Press. 543-5.
55. Neurotransmitter targeting in the treatment of depression. Blier P. *J Clin Psychiatry*. 2013;74 (suppl 2): 19-24.
56. The importance of somatic symptoms in Depression in Primary care. Tylee A, Gandhi P. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7:167-76.
57. Psihofarmacologie. Ghidul prescriptorului, Stephen Stahl, Ed Callisto, ISBN 978-606-8043-08-1, București 2012.
58. Nierenberg et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med* 2010; 40 (1): 41-50. 2. Hammar & Ardal G. Cognitive functioning in major depression--a summary. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 26. 3. Matthews & MacLeod. Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2005;1:167-95.