

Depressão e comorbidades clínicas

Depression and medical comorbidity

CHEI TUNG TENG¹
EDUARDO DE CASTRO HUMES²
FREDERICO NAVAS DEMETRIO³

Resumo

A associação entre depressão e doenças clínicas é muito freqüente, levando a pior evolução tanto do quadro psiquiátrico como da doença clínica, com menor aderência às orientações terapêuticas, além de maior morbidade e mortalidade. A depressão muitas vezes é subdiagnosticada e subtratada, principalmente pela presença de sintomas depressivos, que também podem ocorrer em doenças crônicas, como fadiga e anorexia. Diversas doenças estão claramente associadas à depressão, com maior destaque para as doenças cardiovasculares, endocrinológicas, neurológicas, renais, oncológicas e outras síndromes dolorosas crônicas. Os autores discutem as evidências na literatura que demonstram essa associação, com enfoque nos avanços em fisiopatologia e terapêutica psiquiátrica.

Palavras chaves: Depressão, comorbidade médica, transtornos afetivos, mortalidade, morbidade.

Abstract

The association between major depression and other clinical conditions is frequently observed, leading to worse prognosis both on the psychiatric and clinical conditions, poorer compliance with therapy and increased rates of morbidity and mortality.

Depression is often under diagnosed and under treated, mainly when depressive symptoms may be attributed to chronic diseases, such as fatigue and anorexia. Several diseases are clearly linked to depression, typical examples are cardiovascular disease, endocrinological conditions, kidney diseases, neoplasias, and chronic pain.

The authors review and discuss the evidence in the literature that suggest such associations, with focus on the advances on the physiopathology and the psychiatric management.

Key words: Depression, medical comorbidity, mood disorders, mortality and morbidity.

Recebido: 19/02/2005 - Aceito: 28/03/2005

1 Coordenador do Grupo de Interconsultas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Médico supervisor do IPQ-HC-FMUSP. Médico pesquisador do GRUDA - Grupo de Estudos de Doenças Afetivas - IPQ-HC-FMUSP.

2 Preceptor junto à graduação do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

3 Médico Assistente e Supervisor do GRUDA - Grupo de Estudos de Doenças Afetivas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Coordenador de Pesquisas do Grupo de Interconsultas do IPq-HC-FMUSP.

Endereço de correspondência: Dr. Chei Tung Teng, Al dos Nhambiquaras, 626, Moema - 04090-001 - São Paulo - SP; e-mail: tengtung@terra.com.br ou tengct@aol.com

Introdução

A depressão é uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população em geral; estima-se que acometa 3% a 5% desta. Já em populações clínicas, a incidência é ainda maior, uma vez que a depressão é encontrada em 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e 9% a 16% de internados (Katon, 2003). Apesar desta alta prevalência em populações clínicas, a depressão ainda é subdiagnosticada e, quando corretamente diagnosticada, é muitas vezes tratada de forma inadequada, com subdoses de medicamentos e manutenção de sintomas residuais, que comprometem a evolução clínica dos pacientes. Apenas 35% dos doentes são diagnosticados e tratados adequadamente (Hirschfeld et al., 1997).

A presença de depressão piora diversos fatores relacionados à saúde em pacientes clínicos. Estudos recentes descreveram maior mortalidade associada a sintomas depressivos em pacientes idosos com doenças clínicas crônicas (Cooper et al., 2002; Unützer et al., 2002). Pacientes com doenças clínicas e depressão têm maior risco de não aderirem às recomendações médicas (Dimatteo et al., 2000). Depressão e ansiedade parecem aumentar a percepção de sintomas físicos inexplicáveis (Katon et al., 2001). A presença do diagnóstico de depressão maior ou transtorno bipolar triplica os custos médicos (Kupfer e Frank, 2003). A presença de comorbidades clínicas com transtornos depressivo-ansiosos aumenta mais dias de incapacitação do que a soma dos efeitos individuais das doenças clínicas (Kessler et al., 2001). O custo médico em serviços primários é maior na comorbidade entre depressão e doenças clínicas, apesar deste aumento não ser devido exclusivamente à presença do quadro depressivo (Chisholm et al., 2003). Por outro lado, o tratamento bem sucedido da depressão nos pacientes deprimidos de alto custo diminui dias de incapacitação (Von Korff et al., 1992).

A importância da associação entre depressão e outras comorbidades clínicas indica a necessidade de se analisar as razões para o subdiagnóstico e subtratamento da depressão. Algumas possibilidades são descritas na tabela 1.

A avaliação adequada dos sintomas depressivos em pacientes com condições médicas associadas é dificultada pela superposição dos sintomas da patologia clínica (fadiga, inapetência, dor, insônia, lentificação), bem como de condições associadas à internação e à percepção das conseqüências adversas das doenças (desalento e baixa auto-estima). Critérios intuitivos como a intensidade de sintomas desproporcional ao esperado pelo quadro clínico e a relação temporal entre o início dos sintomas depressivos e da patologia clínica podem induzir a erros, como a possibilidade de postergar o diagnóstico de depressão.

Em pacientes internados, pode-se lançar mão de medidas indiretas para avaliar sintomas depressivos,

Tabela 1. Fatores que contribuem para o subdiagnóstico e subtratamento da depressão no contexto médico.

1. Ênfase nos sintomas somáticos em detrimento das queixas cognitivas e afetivas.
2. Relutância em estigmatizar o paciente com um diagnóstico psiquiátrico.
3. Sintomas de depressão muito leves ou pouco específicos; sintomas físicos comuns à depressão e as condições clínicas, tais como: fadiga, diminuição de apetite, dores, alterações do sono e perda de peso. Presença de irritabilidade como traço marcante de depressão, e não da tristeza (ver critérios DSM-IV).
4. Medo dos efeitos colaterais dos antidepressivos.
5. Noção equivocada de que "depressões reativas" não são patológicas, os sintomas de depressão são "reações normais" à condição médica.
6. Falta de tempo para uma abordagem psiquiátrica, ou falta de treinamento para tal; dificuldades pessoais do profissional de saúde em lidar com o adoecer psiquiátrico.

Adaptado e modificado de Rouchell et al., 2002 e de Fráguas Jr e Figueiró, 2001.

como a capacidade de obter prazer em conversas com colegas de quarto e visitas familiares, capacidade de vislumbrar melhora e a possibilidade de voltar a realizar atividades antes prazerosas e fazer planos para o futuro. Alguns sintomas parecem estar associados ao maior risco de mortalidade, como indecisão, insônia, baixa auto-estima, desesperança, anedonia, pensamentos de morte e de suicídio e planejamento suicida (Furlanetto, 2001).

A dificuldade em se avaliar sintomas depressivos e definir o diagnóstico de depressão em pacientes clínicos gerou a necessidade de se definir critérios que clarificassem a questão, apesar de não haver consenso na literatura. Esses critérios podem ser agrupados em tipos de abordagens, descritos na tabela 2.

A melhor abordagem para a prática clínica diária é a inclusiva, em que os sintomas depressivos devem ser contabilizados, independente de poderem ser explicados pela patologia clínica. Como exemplo, pode-se citar a fadiga e insônia na insuficiência cardíaca, que podem ser explicados pela doença clínica, mas devem ser contabilizados como sintomas depressivos. Esta abordagem gera mais diagnósticos falso-positivos, porém diminui o risco de não se diagnosticar um quadro depressivo oligossintomático. A abordagem excludente retira os sintomas explicáveis pela patologia clínica, mas os critérios são muito variáveis de autor para autor, e por ser muito restritivo, acaba gerando muitos diagnósticos falso-negativos. Esta abordagem é mais adequada para pesquisas clínicas. A abordagem etiológica é a utilizada pelo DSM-IV (APA, 1994), onde o diagnóstico de depressão é definido a partir da inferência de que a patologia clínica causou o quadro depressivo, o que gera

Tabela 2. Tipos de abordagens para a definição de critérios diagnósticos para a depressão em pacientes clínicos.

Tipos de abordagens	Características	Situação clínica
Inclusiva	Utilizar sintomas depressivos independente da doença	Prática clínica diária (falso-positivos)
Excludente	Retirar sintomas explicáveis pela doença no diagnóstico	Pesquisa (falso-negativos)
Etiológica	Diagnóstico pela inferência de causalidade (DSM-IV)	Baixa confiabilidade
Substitutiva	Exemplo: trocar alteração de sono por isolamento social	Multiplicidade de diagnósticos

Rouchell et al., 2002.

diagnóstico de baixa confiabilidade. A proposta de substituir um sintoma físico (alteração do sono) por um comportamental ou cognitivo (isolamento social) gera multiplicidade de diagnósticos, de acordo com propostas de autores diversos.

Nas próximas seções, serão discutidas as relações entre a depressão e as principais patologias clínicas usualmente associadas.

Depressão e cardiopatias

O excesso de mortalidade devido a doenças cardiovasculares em pacientes depressivos já foi descrito desde 1937, representando cerca de 40% das causas de morte (Malzberg, 1937). Em portadores de insuficiência coronariana (ICC) ou após infarto agudo do miocárdio (pós-IAM) a prevalência de depressão maior varia de 17% a 27%, podendo ser ainda mais elevada se forem considerados transtornos depressivos subsindrômicos. Podem contribuir para esta taxa variáveis como: uma “reação catastrófica” em pacientes pós-IAM confinados em unidades coronarianas, a gravidade do prejuízo funcional pós-IAM, risco médico geral elevado, histórico prévio de IAM, histórico prévio de depressão e baixo suporte social (Rudisch e Nemeroff, 2003).

É de grande importância a documentada piora da mortalidade e morbidade de pacientes cardíacos deprimidos. A mortalidade destes pacientes pode ser 3,1 vezes maior comparado a cardiopatas não-deprimidos, independentemente da gravidade cardiológica e da disfuncionalidade clínica (Frasure-Smith et al., 1993). Mesmo a presença de depressão

em indivíduos previamente sadios aumenta o risco de eventos cardíacos (Rozanski et al., 1999; O'Connor et al., 2000). Fatores como pior aderência aos programas de reabilitação cardiovascular e medicamentos, associação com outros fatores de risco (tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, obesidade), hiperexcitabilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipercortisolemia, decréscimo da variabilidade da frequência cardíaca, níveis séricos elevados de citocinas e pró-inflamatórias piorando a aterosclerose, aumento de agregação plaquetária e hipercoagulabilidade e estresse psicológico foram implicados no mecanismo da depressão levando à piora do prognóstico cardiovascular (Carney et al., 2002; Joynt et al., 2003).

A presença de quadros depressivos subsindrômicos pós-IAM também pode aumentar o risco de eventos cardíacos graves (Bush et al., 2001). Sintomas depressivos que não fecham diagnóstico de episódio depressivo podem aumentar o risco de morte pós-IAM em 18 meses (Frasure-Smith et al., 1995), provavelmente por ser um indicador de episódio depressivo no futuro (Lespérance et al., 1996). Entretanto, estes mesmos autores mostraram que o risco de morbimortalidade é maior para pacientes pós-IAM que apresentem história de transtorno depressivo recorrente. Existem evidências que os sintomas cognitivos da depressão (e.g. humor depressivo, pessimismo, culpa) são melhores preditores do que os sintomas somáticos (alterações do sono e apetite), sendo o sintoma de desesperança o mais importante (Everson et al., 1996; Barefoot et al., 2000). Apesar dessas evidências, os sintomas somáticos da depressão devem ser levados em consideração na avaliação diagnóstica, pois, caso contrário, muitos pacientes deprimidos deixariam de ser diagnosticados (Carney e Freedland, 2003).

A hipertensão arterial sistêmica, outro fator de risco para doença coronariana e outras doenças cardíacas, parece ocorrer mais em pacientes com sintomas depressivos e ansiosos (Jonas e Lando, 2000). A angina instável foi alvo de apenas um estudo, que observou que, de 430 pacientes, 40% apresentavam depressão, que também tinham um risco de infarto do miocárdio fatal ou não 6,3 vezes superior (Lespérance et al., 2000).

Menos estudada, entretanto, é a possível melhora da morbimortalidade cardiovascular com o correto tratamento da depressão. Um estudo avaliando o impacto de terapia cognitiva para depressão não observou diminuição do risco de mortalidade (Carney e Freedland, 2003). Já um estudo randomizado controlado com placebo em pacientes deprimidos, após sofrerem um infarto do miocárdio, apresentou resultado não significativo com tendência para menor risco de evento cardíaco grave (Glassman et al., 2002). Serão necessários mais estudos para se definir quais estratégias terapêuticas podem ter impacto significativo na evolução das doenças cardíacas associadas à depressão.

Depressão e doenças endocrinológicas

Diabetes melito

Existe clara associação entre diabetes melito e depressão. Em uma metanálise recente, avaliando estudos que utilizaram grupos-controle normais, a prevalência de depressão em pacientes diabéticos era de 11% a 31%, enquanto que a presença de diabetes aumenta em duas vezes o risco de depressão em relação aos grupos controle, independentemente se fosse do tipo 1 ou 2 (Anderson et al., 2001). Pacientes com depressão também têm maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 (Eaton et al., 1996).

Pacientes diabéticos com depressão apresentam maior risco de obesidade, menor nível educacional e socioeconômico, além de pior suporte social, sendo mais vulneráveis a estressores financeiros e psicossociais (Fisher et al., 2001; Everson et al., 2002). A presença de depressão também amplifica a percepção dos sintomas do diabetes, ou seja, pacientes diabéticos deprimidos sentem mais sintomas do que os não-deprimidos, mesmo com a gravidade do diabetes controlada (Ciechanowski et al., 2002). Finalmente, pacientes com comorbidade depressão e diabetes apresentam pior controle glicêmico e maior prevalência de complicações múltiplas do diabetes, como retinopatia, nefropatia, neuropatia, disfunção sexual e complicações macrovasculares (de Groot et al., 2001).

Os mecanismos biológicos envolvidos na associação diabetes e depressão ainda não estão claros. Algumas evidências sugerem que as alterações hormonais, principalmente a hipercortisolemia, além do aumento da ativação imunoinflamatória poderiam explicar o maior risco de diabetes em deprimidos, e alterações do transporte de glicose em regiões específicas do cérebro poderiam ocorrer em pacientes diabéticos, favorecendo o desencadeamento da depressão (Musselmann et al., 2003).

Estudos avaliando o tratamento da depressão em diabéticos, analisaram apenas o impacto do controle glicêmico de curto e médio prazo, através de índices como a hemoglobina glicosilada. Apenas dois estudos controlados avaliaram e observaram, respectivamente, a eficácia antidepressiva da nortriptilina e fluoxetina, sendo que a primeira medicação apresentou piora do controle glicêmico, e a segunda mostrou alguma tendência não significativa para um melhor controle glicêmico (Lustman et al., 1997; Lustman et al., 2000). Outro estudo controlado avaliou a eficácia da terapia cognitiva para a depressão, que foi eficaz, porém surpreendentemente apresentou piora do controle glicêmico em relação ao grupo-controle (Lustman et al., 1998). Estes estudos não avaliaram se o impacto dos tratamentos alterou a morbimortalidade do diabetes, sendo que estudos futuros serão cruciais para a definição destas questões.

Distúrbios da tireóide

Tanto o hipotireoidismo como o hipertireoidismo estão associados a sintomas de astenia, lentificação, alteração de apetite e sono, dificultando o diagnóstico diferencial destas patologias com a depressão. Ainda assim, freqüentemente observa-se que pacientes com depressão podem apresentar alterações tiroidianas, sendo a mais comum o hipotireoidismo, que pode ocorrer em formas subsindrômicas em até 17% dos pacientes com transtornos do humor (Cole et al., 2002). Pacientes agudamente deprimidos apresentam aumento do T4 livre no líquido, que reverte com a melhora do quadro (Kirkegaard e Faber, 1991), e níveis séricos baixos de T3 estão associados à recorrência mais rápida de quadros depressivos (Joffe e Marriott, 2000). Baixos níveis de hormônios tiroidianos livres e altos índices de TSH (hormônio tireostimulante), mesmo dentro dos níveis normais, estão associados à demora na resposta terapêutica em depressão bipolar (Cole et al., 2002). Distúrbios da função tiroideana estão francamente relacionados à evolução e à resposta ao tratamento antidepressivo, sendo muitas vezes necessária a reposição de T4 no hipotireoidismo, ou potencialização com T3, na resistência ao tratamento antidepressivo.

Obesidade

Ter depressão na adolescência é um fator de risco para se ter excesso de peso na fase adulta (Pine et al., 2001), sendo o contrário também verdadeiro, ou seja, ter obesidade quando jovem aumenta o risco de ter depressão quando adulto (Stunkard et al., 2003). Esta associação pode ser explicada de inúmeras maneiras, desde a possível concomitância de fatores de risco em comum, como maus tratos na infância, aspectos genéticos, padrão similar de comportamento alimentar e atividade física, ou manutenção de estados de estresse crônico, representado por hipercortisolemia. Estes fatores de risco não foram avaliados cientificamente. Um fato interessante é a relação do tratamento no impacto de cada um dos problemas, pois o tratamento da depressão pode aumentar o peso, enquanto que a diminuição do peso tende a melhorar o humor (Dymek et al., 2001). Estas relações merecem estudos mais amplos, para se definir com maior clareza como ocorre a associação entre obesidade e depressão.

Hiperreatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (doença de Cushing, tratamentos com corticosteróides)

Sabe-se que em torno da metade dos pacientes deprimidos apresentam aumento da reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, representado pelo aumento do CRH (hormônio de liberação de corticotrofina) (Varghese e Brown, 2001). Este estado de desequilíbrio hormonal pode levar a inúmeras alterações fisiológicas, que explicariam uma série de conseqüências comuns à síndrome depressiva, como as alterações metabólicas

da síndrome X (resistência periférica à insulina, dislipidemia, hipertensão, obesidade), alterações na função tiroideana e sexual, desequilíbrio do sistema imunológico, diminuição do volume do hipocampo, com conseqüente prejuízo cognitivo (Tsigos e Chrousos, 2002). Estas alterações podem ocorrer nos pacientes deprimidos, com maior freqüência que indivíduos não-deprimidos, sendo também esperado que pacientes acometidos por patologias como a doença de Cushing, caracterizada pela hipersecreção de cortisol, ou pacientes que tenham que receber altas doses de corticosteróides, apresentem quadros afetivos com freqüência. Mais estudos são fundamentais para se definir como ocorrem estas alterações em pacientes deprimidos, permitindo vislumbrar novas possibilidades terapêuticas que possam controlar esse desequilíbrio.

Depressão e doenças renais

Existem poucos estudos controlados, e envolvendo grandes amostras populacionais, que avaliaram as relações entre doenças renais e depressão. O grupo de pacientes mais estudado foi os que participavam de programas de diálise em doença renal terminal, sendo que os estudos poderiam envolver pacientes com hemodiálise, diálise peritoneal ou ambos, complicando a interpretação dos resultados. Estudos de prevalência obtiveram taxas de 0% a 100% de depressão, geralmente utilizaram inventários que avaliavam intensidade de sintomas (e.g. inventário de depressão de Beck), e poucos definiram o diagnóstico através de critérios diagnósticos (Kimmel, 2002). Apenas um estudo, realizado na Turquia, foi feito utilizando entrevista estruturada baseada no DSM-IV, e observou a prevalência de depressão de 24% de 50 pacientes (Soykan et al., 2004).

A mortalidade pode estar aumentada pela presença de depressão em pacientes em programa de diálise, apesar de haver estudos com resultados contraditórios (Kimmel, 2002). Um estudo prospectivo com avaliações diagnósticas seriadas observou aumento do risco de mortalidade de 18% a 32% (Kimmel et al., 2000). Sintomas depressivos avaliados através do inventário de Beck para depressão estavam associados com maior risco de peritonite em pacientes em diálise peritoneal (Troide et al., 2003) e de desnutrição (Koo et al., 2003). Pacientes com doença renal terminal apresentam risco aumentado de suicídio em relação à população em geral (Kurella et al., 2005).

Não foram encontrados estudos controlados que avaliassem a eficácia do tratamento antidepressivo em pacientes com doença renal terminal e depressão. Os poucos estudos abertos mostraram boa eficácia antidepressiva, de acordo com revisão de Finkelstein et al. (2002). Estes autores recomendam doses baixas antidepressivas, que geralmente são suficientes para atingir melhora do quadro. O impacto do tratamento antidepressivo na morbimortalidade da doença renal não foi estudada.

Depressão e oncologia

Mesmo que até hoje não se tenha demonstrado uma relação direta entre depressão e câncer, isto é, não existem evidências de que a depressão provoque algum tipo de câncer, a relação entre queda da sobrevida e presença de depressão é nítida. Pacientes oncológicos deprimidos aderem menos aos tratamentos propostos, piorando seu prognóstico. A qualidade de vida fica comprometida, acelerando um ciclo vicioso de desesperança que pode culminar em suicídio. Fatores imunológicos (comprometidos pela depressão) e elevação dos hormônios do estresse podem também reduzir a sobrevida. O reconhecimento ativo e o tratamento agressivo dos quadros depressivos e ansiosos nos portadores de câncer é, portanto, parte essencial da correta abordagem dos pacientes (Raison e Miller, 2003).

A grande maioria dos pacientes portadores de câncer apresentará algum sintoma de estresse emocional, especialmente no momento do diagnóstico. Com freqüência são observados sentimentos intensos como sensação de “choque” ou de descrença, seguidos por período turbulento no qual são aparentes sintomas como ansiedade, tristeza, irritabilidade, alteração do sono e mudança do apetite. Além disso, os pacientes podem ser acometidos por uma série de receios, incluindo o da incapacitação, da perda do status social, de alteração na imagem corporal e de dependência ou de perda de controle. Aproximadamente 10% a 25% dos indivíduos com câncer apresentarão, além da reação “normal” esperada frente à doença, episódio de depressão maior e/ou de ansiedade (Croyle e Rowland, 2003). Apesar da importante associação, o tipo de câncer parece apresentar importante impacto na freqüência, de 50% quando o sítio primário é o pâncreas, 25% quando ocorre na mama. Esses transtornos psiquiátricos interferem de forma bastante negativa na qualidade de vida dos pacientes, levam à não-adesão ao tratamento proposto e prolongam as internações hospitalares. Sabe-se, atualmente, que a depressão e a ansiedade também influenciam negativamente no prognóstico desses pacientes, aumentando sua mortalidade. Diversas hipóteses cercam esta relação, há os que vêem os sintomas depressivos como sintoma da neoplasia, os que crêem que os sintomas depressivos elegeriam pacientes a uma maior propensão ao desenvolvimento de neoplasias e os que crêem ser mera associação. Em um estudo publicado em 1998 com idosos com idade superior a 70 anos, havia risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias nos pacientes com depressão (Penninx et al. 1998). Lillberg e al. (2003) observaram maior relação entre maior número de eventos vitais estressantes nos cinco anos e o desenvolvimento de neoplasias mamárias.

Tratamentos com antidepressivos parecem ser eficazes para reduzir os sintomas depressivos em pacientes com câncer. Cinco estudos controlados foram realizados com mianserina, paroxetina, amitriptilina,

fluoxetina e desipramina observaram resultados positivos, com exceção de um estudo com fluoxetina (Raison e Miller, 2003). Um estudo aberto com mirtazapina observou melhora dos sintomas depressivos, de dor e de caquexia (Theobald et al., 2002).

Psicoterapias focais para pacientes com câncer metastático apresentaram resultados positivos surpreendentes, não só reduzindo sintomas depressivos e ansiosos, dor e melhorando a capacidade de enfrentamento dos problemas, mas também conseguiram aumentar significativamente a sobrevida em até 18 meses (Spiegel e Giese-Davis, 2003). Dez estudos avaliaram o efeito de psicoterapias diversas em pacientes com câncer, sendo que cinco observaram este aumento de sobrevida, e os demais não. Mesmo assim, estes resultados negativos não observaram efeitos deletérios na sobrevida dos pacientes, sugerindo que tratamentos psicossociais são uma chance provável de melhora de qualidade de vida e sobrevida, sem evidências de prejuízos.

Depressão e dor crônica

Pacientes que com dor crônica apresentam frequentemente comorbidade psiquiátrica, 30% a 54% desses preenchem critérios depressão e 40% com abuso de álcool. Entre estes pacientes parece haver forte associação entre dor, depressão e alcoolismo pela história familiar. Geralmente a terapia cognitiva para depressão e o uso de antidepressivos tricíclicos são eficazes e auxiliam no controle da dor (Sindrup e Jensen, 1999; O'Malley et al., 2000; Banks e Kerns, 1996; Burns et al., 2003; Leibing et al., 1999; Morley et al., 1999). Pelo menos quatro neurotransmissores estariam relacionados à modulação central da dor: serotonina (5HT), noradrenalina (NA), substância P e fator de liberação de corticotrofina. Os antidepressivos que agem tanto em serotonina como em noradrenalina costumam ser eficazes para a dor, com evidências favorecendo mais a noradrenalina (Campbell et al., 2003) e antidepressivos com ação dual 5HT+NA (Briley, 2004).

Dor grave está associada à maior frequência de pensamentos suicidas, tentativas de suicídios e suicídio completo (Fishbain et al., 1997), o que exige a pesquisa da ideação e planejamento suicida regularmente nos pacientes cronicamente acometidos. A abordagem eficiente da depressão em pacientes com transtornos dolorosos crônicos depende do diagnóstico e tratamentos adequados dos problemas clínicos de base, e pelo tratamento antidepressivo incisivo, buscando a remissão dos sintomas depressivos.

Depressão e doenças neurológicas

Grande parte dos transtornos neurológicos que possuem algum acometimento do sistema nervoso central frequentemente apresenta depressão, tanto pelas alterações neurofisiológicas diretamente implicadas na gênese biológica da depressão, como pelas conse-

quências adversas para as capacidades de adaptação psicossocial que as doenças infligem nestes indivíduos. A epilepsia é bom exemplo, pois os pacientes epiléticos podem ser vítimas de preconceitos quanto à sua doença, tanto em sua própria casa, como em ambiente de trabalho, escola e convívio social. A prevalência de depressão é considerada alta em pacientes epiléticos, atingindo de 20% a 55% dos pacientes com crises recorrentes, e 3% a 9% dos pacientes controlados (Kanner, 2003). Mais contundente é a observação que a depressão parece preceder o início das crises epiléticas, pois epiléticos têm até seis vezes mais chance de ter história de depressão que controles normais (Forsgren e Nystrom, 1990; Hesdorffer et al., 2000). A depressão pode ser consequência dos tratamentos antiepiléticos farmacológicos e cirúrgicos, por vezes apresentando quadros atípicos (Kanner, 2003). O suicídio é a principal causa de morte entre epiléticos, podendo ser até dez vezes mais frequente que na população geral, implicando em necessidade de pesquisa sistemática de ideação suicida e tratamento antidepressivo vigoroso, apesar de não haver estudos sistematizados que mostrem o impacto destes tratamentos na evolução da depressão e da epilepsia (Gilliam e Kanner, 2002). O risco dos antidepressivos diminuir o limiar convulsivo existe, porém é baixo, e não deve ser um fator impeditivo do uso deste tipo de tratamento em pacientes epiléticos (Tatum et al., 2001).

A doença de Parkinson pode apresentar comorbidade com depressão em até 50% dos pacientes acometidos, o que pode ser explicado pela reação psicológica à incapacitação gerada pela doença ou pela neurodegeneração de áreas cerebrais comuns às duas patologias, principalmente no circuito gânglios da base-talamocórtex pré-frontal e frontal, com consequente redução da atividade serotoninérgica, dopaminérgica e noradrenérgica (McDonald et al., 2003). O uso de antidepressivos causa preocupação pelos efeitos indesejáveis, seja pelos efeitos hipotensores e cognitivos dos tricíclicos, seja pela piora dos sintomas extrapiramidais e risco de crise serotoninérgica na associação do inibidor de MAO-B selegilina, com inibidores seletivos de recaptura de serotonina; mas a eficácia antidepressiva é observada na prática clínica, com raras intercorrências relevantes (Jimenez-Jimenez et al., 1994; Richard et al., 1999; McDonald et al., 2003). Eletroconvulsoterapia e, com menor corpo de evidências, a estimulação magnética transcraniana podem ser eficazes tanto nos sintomas da doença de Parkinson como na depressão (Moellentine et al., 1998; Dragasevic et al., 2002).

Depressão pós-acidente vascular cerebral (AVC) foi extensamente estudada, ocorrendo entre 19% a 23% dos casos, sendo que a presença de depressão pré-mórbida aumenta o risco de eventos vasculares cerebrais em 10 e 15 anos (Robinson, 2003). Depressão na fase aguda pós-AVC está associada com pior recupe-

ração e maior mortalidade (Paolucci et al., 1999; Morris et al., 1993). Quadros depressivos tendem a ocorrer em lesões do hemisfério esquerdo, enquanto quadros maníacos ocorrem mais com lesões em hemisfério direito incluindo áreas subcorticais (Robinson, 2003). O tratamento antidepressivo pode ser feito tanto com drogas noradrenérgicas como serotoninérgicas, com possível maior eficácia das primeiras (Robinson et al., 2000; Wiart et al., 2000). Há evidências também de que o tratamento antidepressivo pode prevenir episódios depressivos futuros, melhorar a recuperação e diminuir a mortalidade (Robinson, 2003).

Outras doenças neurológicas como a demência de Alzheimer e a esclerose múltipla seguem o padrão dos citados acima, com alta prevalência de depressão, beirando os 50% dos casos, e com conseqüências negativas na evolução dos quadros neurológicos. Mais estudos são necessários para se determinar os melhores tratamentos para cada tipo de patologia, respeitando a grande heterogeneidade, tanto da síndrome depressiva como das lesões causadas pelas patologias neurológicas (Adda et al., 2001; Lee e Lyketsos, 2003).

Depressão em ginecologia e obstetrícia

As mulheres são mais vulneráveis à depressão. Levantamentos epidemiológicos apontam duas mulheres deprimidas para cada homem (Kessler et al., 1994; Regier et al., 1988). Em certos subtipos depressivos esta relação pode ser ainda maior. A maior ocorrência de depressão ocorre pelo maior número de primeiros episódios (novos casos), não significando maior recorrência ou cronificação nas mulheres. A desproporção mulher/homem ocorre no período reprodutivo, sendo as prevalências semelhantes antes da puberdade e também após alguns anos da transição menopausal (Demetrio, 2000).

Embora fatores socioculturais tenham sua contribuição, é inegável a importância dos hormônios femininos (estrógeno e progesterona) na gênese desta vulnerabilidade. O papel central do estrógeno nos ritmos biológicos femininos (menstruação e menopausa) pode desestabilizar ou sensibilizar mecanismos neurotransmissores, neuroendocrinológicos e dos 'relógios biológicos', contribuindo para o desenvolvimento de transtornos cíclicos do humor (Demetrio e Vieira, 2001).

No entanto, digno de nota é que nas mulheres que sofrem com transtornos psíquicos relacionados ao ciclo reprodutivo (como o transtorno disfórico pré-menstrual ou a depressão puerperal) a flutuação hormonal é idêntica a de controles saudáveis (Teng, 2000; Dias, 2003), ou seja, estes transtornos significam vulnerabilidade cerebral às flutuações normais dos hormônios, não se tratando portanto de patologia endócrina, e sim predisposição genética para maior sensibilidade do humor devido à variação normal dos hormônios sexuais femininos.

Tratamento

As medicações antidepressivas (AD) exercem diversos efeitos, além da desejada melhora da depressão. Alguns antidepressivos podem tratar a depressão mas aumentar o risco cardiovascular por possuírem propriedades cardiopáticas, mesmo em níveis terapêuticos (como os AD tricíclicos e seu efeito na pressão arterial [PA], frequência cardíaca [FC] e na condução do impulso elétrico no miocárdio – efeito antiarrítmico do tipo 1A).

Os AD tricíclicos têm uso restrito em cardiopatas nos dias de hoje, limitado às aminas secundárias. Cuidadosa avaliação risco–benefício é imperiosa. As aminas secundárias (nortriptilina e desipramina, esta última não disponível no Brasil) provocam menos efeito anticolinérgico e menos hipotensão ortostática que os tricíclicos tradicionais (aminas terciárias como imipramina, clomipramina, amitriptilina). A eficácia e tolerabilidade da nortriptilina, em populações de cardiopatas, foi extensamente estudada em nosso meio. Os efeitos anticolinérgicos também podem provocar piora cognitiva e grave obstipação intestinal.

Os ISRS foram extensivamente estudados em pacientes com doenças clínicas, sendo seguros na grande maioria dos casos. Muita atenção deve ser dada ao grande potencial de interações medicamentosas de alguns destes compostos (Tabela 3), o que pode provocar intoxicação por outros medicamentos que o paciente esteja fazendo uso.

Outros AD como bupropiona e venlafaxina parecem seguros em relação ao potencial antiarrítmico, mas preocupações com o possível aumento do tônus simpático e conseqüente aumento da variabilidade do intervalo QT podem indicar restrição de seu uso. A venlafaxina pode elevar a PA sistólica em doses diárias acima de 300 mg. A duloxetina também apresenta elevação de PA dose–dependente, de pequena monta. A mirtazapina está associada à obesidade, restringindo seu uso nesta população.

Ao iniciar-se o tratamento, deve-se aumentar gradualmente a dose do AD até atingir a dose mínima eficaz descrita na tabela 3; algumas preparações de antidepressivos, entretanto, exigem seu uso já em dose plena (como os ISRS e os novos antidepressivos) pois não apresentam forma farmacológica com doses menores que a mínima usual; sendo assim a emergência de efeitos colaterais pode ser intensa. A nortriptilina permite o incremento a cada dois ou três dias em doses de 10 a 25 mg. Uma vez atingida a dose mínima eficaz, é preciso aguardar pelo menos uma semana antes de pensar em incremento de dose ou troca de antidepressivo. Depois de atingida a remissão completa do quadro depressivo, a dose de AD necessária para este fim deve ser mantida por vários meses (mínimo de seis) para consolidação da remissão. A utilização de psicoestimulantes (metilfenidato), eletroconvulsoterapia e estabilizadores do humor (como o lítio) é indicada caso a caso.

Tabela 3. Medicamentos utilizados no tratamento da depressão em pacientes com comorbidades clínicas.

Classe	Nome	Dosagem usual (mg/dia)	Indicações de uso	Perfil de efeitos adversos
ISRS	Fluoxetina Sertralina Paroxetina Citalopram Escitalopram Fluvoxamina	20-80 50-200 20-60 20-60 10-30 50-150	Baixo potencial arritmogênico, mesmo em doses elevadas	Grande potencial de interações medicamentosas (exceto citalopram, escitalopram, sertralina). Agitação, alteração do sono, disfunção sexual e distúrbios gastrintestinais.
Antidepressivo tricíclico	Nortriptilina	50-150	Eficácia comprovada nesta população. Útil em pacientes com depressão associada à dor, inapetência ou insônia.	Antiarrítmico 1A (risco de arritmias cardíacas) Baixa incidência de efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão borrada, constipação) tontura e hipotensão.
Novos antidepressivos	Bupropiona Mirtazapina Venlafaxina Duloxetina	150-300 15-45 75-300 60-120	Útil em pacientes com hipersônia, lentificação psicomotora ou disfunção sexual induzida por ISRS. Eficaz em depressões graves; melhora da ansiedade, apetite e distúrbios do sono. Poucas interações medicamentosas. Eficaz em depressões graves; menor interação medicamentosa do que os ISRS. Poucas interações medicamentosas, limitadas ao CYP 2D6. Ação dual benéfica contra dor.	Agitação, insônia, náusea e convulsões. Ganho de peso, sedação, lentificação cognitiva, distúrbios motores. Hipertensão sistólica (doses mais altas). Agitação, insônia, perda de peso, disfunção sexual. Náuseas (início do tratamento). Elevação da PA dose-dependente.

Independentemente da condução do tratamento farmacológico, é sempre útil a indicação de avaliação psicológica e eventualmente de psicoterapia para depressão, associada ao tratamento medicamentoso. A psicoterapia melhora a compreensão, tanto da doença cardíaca de base como da depressão, facilitando a adesão aos tratamentos biológicos propostos. Os efeitos da psicoterapia sobre o humor são muitas vezes evidentes, promovendo melhora direta do ânimo e da vontade de viver. É preciso salientar que, caso seja confirmado o diagnóstico de depressão (conforme os critérios descritos anteriormente), está indicado o tratamento farmacológico, mesmo que haja possibilidade de abordagem psicoterápica concomitante.

Conclusão

A síndrome depressiva é companheira freqüente de quase todas as patologias clínicas crônicas, e quando está presente acaba levando a piores evoluções, pior aderência aos tratamentos propostos, pior qualidade de

vida, e maior morbimortalidade como um todo. A depressão é freqüentemente subdiagnosticada e, quando diagnosticada corretamente, muitas vezes é subtratada. Pelas suas potenciais conseqüências prejudiciais, o tratamento antidepressivo é preconizado, sendo intuitivo a necessidade de uma abordagem eficaz, buscando a remissão dos sintomas, como é a orientação para os quadros depressivos sem comorbidades. Faltam estudos que comprovem o valor real do tratamento antidepressivo no prognóstico das doenças clínicas comórbidas, sendo necessários estudos sistemáticos que auxiliem a distinguir quais as estratégias terapêuticas mais adequadas para cada caso. É bom ressaltar que é fundamental o correto tratamento da patologia clínica de base, uma vez que a depressão e as doenças clínicas quase sempre se retroalimentam, interagindo para criar uma situação deteriorante. A importância das associações entre a síndrome depressiva e as doenças clínicas deve exigir constante vigilância para se detectar tanto a depressão como alterações subclínicas das doenças mais comuns, e estimular a pesquisa clínica neste campo vasto e complexo.

Declaração de interesses

Dr. Chei Tung Teng recebeu apoio para programas educacionais e de divulgação científica das empresas Abbott Laboratórios do Brasil Ltda, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda, Eli Lilly do Brasil Ltda, Eurofarma Laboratórios Ltda., Libbs Farmacêutica Ltda., Lundbeck Brasil Ltda., Novartis Biociências S.A., Organon do Brasil Ind. Com. Ltda, Laboratórios Pfizer Ltda, Lab. Wyeth-Whitehall Ltda.

Recebe apoio de pesquisa da FAPESP área de políticas públicas processo 03/06383-7; e da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Dr. Frederico Navas Demetrio já recebeu apoio para programas educacionais e de divulgação científica das empresas Abbott Laboratórios do Brasil Ltda, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda, Eurofarma Laboratórios Ltda., Libbs Farmacêutica Ltda., Novartis Biociências S.A. e Lab. Wyeth-Whitehall Ltda.

Referências bibliográficas

- ADDA, C.; LEFRÈVE, B.; CALLEGARO, D. - Esclerose Múltipla. In: Fráguas, Jr. R.; Figueiró, J.A.B. (eds.) - *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas – depressões secundárias*, Atheneu, São Paulo, pp. 145-150, 2001.
- ANDERSON, R.J.; FREEDLAND, K.E.; CLOUSE, R.E.; LUSTMAN, P.J. - The Prevalence of Co-morbid Depression in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 24:1069-78, 2001.
- APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION) - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- BANKS, S.; KERNS, R. - Explaining High Rates of Depression in Chronic Pain: A Diathesis-Stress Framework. *Psychol Bull* 119:95-110, 1996.
- BAREFOOT, J.C.; BRUMMET, B.H.; HELMS, M.J. et al. - Depressive Symptoms and Survival of Patients with Coronary Artery Disease. *Psychosom Med* 62:790-5, 2000.
- BRILEY, M. - Clinical Experience with Dual Action Antidepressants in Different Chronic Pain Syndromes. *Hum Psychopharmacol* 19(Suppl.1):S21-S25, 2004.
- BURNS, J.W.; KUBILUS, A.; BREUHL, S. et al. - Do Changes in Cognitive Factors Influence Outcome Following Multidisciplinary Treatment for Chronic Pain? A cross-lagged panel analysis. *J Consult Clin Psychol* 71:81-91, 2003.
- BUSH, D.E.; ZIEGELSTEIN, R.C.; TAYBACK, M. et al. - Even Minimal Symptoms of Depression Increase Mortality Risk after Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 88:337-41, 2001.
- CAMPBELL, L.C.; CLAUW, D.J.; KEEFE, F.J. - Persistent Pain and Depression: a Biopsychosocial Perspective. *Biol Psychiatry* 54:399-409, 2003.
- CARNEY, R.M.; FREEDLAND, K.E.; MILLER, G.E.; JAFFE, A.S. - Depression as a Risk Factor for Cardiac Mortality and Morbidity. A review of Potential Mechanism. *J Psychosom Res* 53:897-902, 2002.
- CARNEY, R.M.; FREEDLAND, K.E. - Depression, Mortality, and Medical Morbidity in Patients with Coronary Heart Disease. *Biol Psychiatry* 54:241-7, 2003.
- CHISHOLM, D.; DIEHR, P.; KNAPP, M. et al. (LIDO GROUP) - Depression Status, Medical Comorbidity and Resource Costs. *Br J Psychiatry* 183:121-31, 2003.
- CIECHANOWSKI, P.S.; KATON, W.J.; RUSSO, J.E. - The Relationship of Depressive Symptoms to Symptom Reporting, Self Care and Glucose Control in Diabetes. *Diab Care* 25:731-736, 2002.
- COLE, D.P.; THASE, M.E.; MALLINGER, A.G. et al. - Slower Treatment Response in Bipolar Depression Predicted by Lower Pretreatment Thyroid Function. *Am J Psychiatry* 159:116-21, 2002.
- COOPER, J.; HARRIS, Y.; MCGREADY, J. - Sadness Predicts Death in Older People. *J Aging Health* 14:509-26, 2002.
- CROYLE, R.T.; ROWLAND, J.H. - Mood Disorders and Cancer: a National Cancer Institute Perspective. *Biol Psychiatry* 54:191-4, 2003.
- DE GROOT, M.; ANDERSON, R.; FREEDLAND, K.E. et al. - Association of Depression and Diabetes Complications: a Meta-Analysis. *Psychosom Med* 63:619-30, 2001.
- DEMETRIO, F.N. - Efeito da terapia de reposição estrogênica sobre o humor e a ansiedade em mulheres menopausadas [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, 2000.
- DEMETRIO, F.N.; VIEIRA Fº AHG. - Efeito da terapia de reposição estrogênica no humor em mulheres menopausadas: revisão da literatura. *Rev Psiq Clín*, 28(2):89-93, 2001.
- DIAS, R.S. - Estudo do tratamento da depressão em mulheres menopausadas com antidepressivo associado à terapia de reposição hormonal com e sem andrógenos: resultados preliminares. São Paulo, Tese (mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2003.
- DIMATTEO, M.R.; LEPPER H.S.; CROGHAN, T.W. - Depression is a Risk Factor for Noncompliance with Medical Treatment: Meta-Analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. *Arch Intern Med* 160:2101-7, 2000.
- DRAGASEVIC, N.; POTREBI, A.; DAMJANOVI, A. et al. - Therapeutic Efficacy of Bilateral Prefrontal Slow Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depressed Patients with Parkinson's Disease: an Open Study. *Mov Disord* 17:528-32, 2002.

- DYMEK, M.P.; LE GRANGE, D.; NEVEN, K. ALVERDY, J. - Quality of Life and Psychosocial Adjustment in Patients after Roux-en-Y Gastric Bypass: a Brief Report. *Obes surg* 11:32-9, 2001.
- EATON, W.W.; ARMENIAN, H.; GALLO, J. et al. - Depression and Risk for Onset of Type II Diabetes: a Prospective Population-Based Study. *Diab Care* 22:1097-102, 1996.
- EVERSON, S.A.; GOLDBERG, D.E.; KAPLAN, G.A. et al. - Hopelessness and Risk of Mortality and Incidence of Myocardial Infarction and Cancer. *Psychosom Med* 58:113-21, 1996.
- EVERSON, S.A.; MATY, S.C.; LYNCH, J.W.; KAPLAN, G.A. - Epidemiologic Evidence for the Relation Between Socioeconomic Status and Depression, Obesity and Diabetes. *J Psychosom Res* 53:891-95, 2002.
- FINKELSTEIN, F.O.; WATNICK, S.; FINKELSTEIN, S.H.; WUERH, D. - The treatment of depression in patients maintained on dialysis. *J Psychosom Res* 53:957-60, 2002.
- FISHBAIN, D.A.; CUTLER, R.; ROSOMOFF, H.L.; ROSOMOFF, R.S. - Chronic Pain-Associated Depression: Antecedent or Consequence of Chronic Pain? A review. *Clin J Pain* 13:116-37, 1997.
- FISHER, L.; CHESLA, C.A.; MULLAN, J.T. et al. - Contributors to Depression in Latino and European-American Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 24:1752-7, 2001.
- FORSQREN, L.; NYSTROM, L. - An Incident Case Referent Study of Epileptic Seizures in Adults. *Epilepsy Res* 6:66-81, 1990.
- FRASURE-SMITH, N.; LESPERANCE, F.; TALAJIC, M. - Depression Following Myocardial Infarction. Impact on 6 Month Survival. *JAMA* 270:1819-25, 1993.
- FRASURE-SMITH, N.; LESPERANCE, F.; TALAJIC, M. - Depression and 18 Month Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 91:999-1005, 1995.
- FURLANETTO, L. - Diagnóstico. In: Fráguas Jr., R; Figueiró, J.A.B. (eds.) - *Depressões em Medicina Interna e em Outras Condições Médicas – Depressões Secundárias*, Atheneu, São Paulo, pp. 11-20, 2001.
- GILLIAM, F.; KANNER, A.M. - Treatment of Depressive Disorders in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 3(5S):2-9, 2002.
- GLASSMAN, A.H.; O'CONNOR, C.M.; CALIFF, R.M. et al. - Sertraline Treatment of Major Depression in Patients with Acute MI or Unstable Angina. *JAMA* 288:701-9, 2002.
- HESDORFFER, D.C.; HAUSER, W.A.; ANNEGERS, J.F.; CASCINO, G. - Major Depression is a Risk Factor for Seizures in Older Adults. *Ann Neurol* 47:246-9, 2000.
- HIRSCHFELD, R.M.; KELLER, M.B.; PANICO, S. et al. - The National Depressive and Manic-Depressive Association Consensus Statement on the Undertreatment of Depression. *JAMA* 277:333-40, 1997.
- JIMENEZ-JIMENEZ, F.J. TEJEIRO, J.; MARTINEZ-JUNQUERA, G. et al. - Parkinsonism Exacerbated by Paroxetina. *Neurology* 44:2406, 1994.
- JOFFE, R.T.; MARRIOTT, M. - Thyroid Hormone Levels and Recurrence of Major Depression. *Am J Psychiatry* 157:1689-91, 2000.
- JONAS, B.S.; LANDO, J.F. - Negative Affect as a Prospective Risk Factor for Hypertension. *Psychosom Med* 62:188-96, 2000.
- JOYNT, K.E.; WHELLAN, D.J.; O'CONNOR, C.M. - Depression and Cardiovascular Disease: Mechanism of Interaction. *Biol Psychiatry* 54:248-61, 2003.
- KANNER, A.M. - Depression in Epilepsy: Prevalence, Clinical Semiology, Pathogenic Mechanism, and Treatment. *Biol Psychiatry* 54:388-98, 2003.
- KATON, W.J. - Clinical and Health Services Relationships Between Major Depression, Depressive Symptoms, and General Medical Illness. *Biol Psychiatry* 54:216-26, 2003.
- KATON, W.; SULLIVAN, M.; WALKER, E. - Medical Symptoms without Identified Pathology: Relationship to Psychiatric Disorders, Childhood and Adult Trauma and Personality Traits. *Ann Intern Med* 134:917-25, 2001.
- KESSLER, R.C.; MCGONAGLE, K.A.; ZHAO, S. et al. - Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results from National Co-morbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19, 1994.
- KESSLER, R.; GREENBERG, P.; MICKELSON, K. et al. - The Effects of Chronic Medical Conditions on Work Loss and Work Cutback. *J Occup Envir Med* 43:218-225, 2001.
- KIMMEL, P.L. - Depression I Patients with Chronic Renal Disease. What we Know and What We Need to Know. *J Psychosom Res* 53:951-6, 2002.
- KIMMEL, P.L.; PETERSON, R.A.; WEIHS, K.L. et al. - Multiple Measurements of Depression Predict Mortality in a Longitudinal Study of Chronic Hemodialysis Patients. *Kidney Int* 57:2093-8, 2000.
- KIRKEGAARD, C.; FABER, J. - Free Thyroxine and 3,3 Prime, 5-Triiodothyronine Levels in Cerebrospinal Fluid in Patients with Endogenous Depression. *Acta Endocrinol* 124:166-72, 1991.
- KOO, J.R.; YOON, J.W.; KIM, S.G. et al. - Association of Depression with Malnutrition in Chronic Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 41:1037-1042, 2003.
- KUPFER, D.J.; FRANK, E. - Comorbidity in Depression. *Acta Psychiatr Scand* 108(Suppl. 418):57-60, 2003.
- KURELLA, M.; KIMMEL, P.L.; YOUNG, B.S.; CHERTOW, G.M. - Suicide in the United States End-Stage Renal Disease Program. *J Am Soc Nephrol* 16:774-81, 2005.
- LEE, H.B.; LYKETSOS, C. - Depression in Alzheimer's Disease: Heterogeneity and Related Issues. *Biol Psychiatry* 54:353-362, 2003.
- LEIBING, E.; PFINGSTEN, M.; BARTMANN, U. et al. - Cognitive-Behavioral Treatment in Unselected Rheumatoid Arthritis Outpatients. *Clin J Pain* 15:58-66, 1999.
- LESPÉRANCE, F.; FRASURE-SMITH, N.; TALAJIC, M. - Major Depression Before and After Myocardial Infarction: its Nature and Consequences. *Psychosom Med* 58:99-110, 1996.
- LESPÉRANCE, F.; FRASURE-SMITH, N.; JUNEAU, M.; THÉROUX, P. - Depression and 1-Year Prognosis in Unstable Angina. *Arch Intern Med* 160:1354-60, 2000.
- LILLBERG, K.; VERKASALO, P.K.; KAPRIO, J. et al. - Stressful Life Events and Risk of Breast Cancer in 10,808 Women: A Cohort Study. *Am J Epidemiol* 157:415-23, 2003.
- LUSTMAN, P.J.; FREEDLAND, K.E.; GRIFFITH, L.S.; CLOUSE, R.E. - Fluoxetine for Depression in Diabetes: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 23:618-23, 2000.

- LUSTMAN, P.J.; GRIFFITH, L.S.; CLOUSE, R.E. et al. - Effects of Nortriptyline on Depression and Glucose Regulation in Diabetes: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychosom Med* 59:241-50, 1997.
- LUSTMAN, P.J.; GRIFFITH, L.S.; FREEDLAND, K.E. et al. - Cognitive Behavior Therapy for Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 129:613-21, 1998.
- MALZBERG, B. - Mortality Among Patients with Involutional Melancholia. *Am J Psychiatry* 93:1231-8, 1937.
- MCDONALD, W.M.; RICHARD, I.H.; DELONG, M.R. - Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 54:363-75, 2003.
- MOELLENTINE, C.; RUMMANS, T.; AHLKOG, J.E. et al. - Effectiveness of ECT in Patients with Parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:187-93, 1998.
- MORLEY, S.; ECCLESTON, C.; WILLIAMS, A. - Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Cognitive Behavior Therapy and Behavior Therapy For Chronic Pain in Adults, Excluding Headache. *Pain* 80:1-13, 1999.
- MORRIS, P.L.P.; ROBINSON, R.G.; ANDREZEJEWSKI, P. et al. - Association of Depression with 10-Year Post-Stroke Mortality. *Am J Psychiatry* 150:124-9, 1993.
- MUSSELMAN, D.L.; BETAN, E.; LARSEN, H.; PHILLIPS, L.S. - Relationship of Depression to Diabetes Types 1 and 2: Epidemiology, Biology and Treatment. *Biol Psychiatry* 54:317-29, 2003.
- O'CONNOR, C.M.; GURBEL, P.A.; SEREBRUANY, V.L. - Depression and Ischemic Heart Disease. *Am Heart J* 140:63-9, 2000.
- O'MALLEY, P.G.; BALDEN, E.; TOMKINS, G. et al. - Treatment of Fibromyalgia with Antidepressants: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 15:659-66, 2000.
- PAOLUCCI, S.; ANTONUCCI G.; PRATESI L. et al. - Poststroke Depression and its Role in Rehabilitation of Inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 80:985-90, 1999.
- PENNINX, B.W.; GURALNIK, J.M.; PAHOR, M. et al. - Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 90:1888-93, 1998.
- PINE, D.S.; GOLDSTEIN, R.B.; WOLK, S.; WEISSMAN, M.M. - The Association Between Childhood Depression and Adulthood Body Mass Index. *Pediatrics* 107:1049-56, 2001.
- RAISON, C.L.; MILLER, A.H. - Depression in Cancer: new Developments Regarding Diagnosis and Treatment. *Biol Psychiatry* 54:283-94, 2003.
- REGIER, D.A.; BOYD, J.H.; BURKE, J.D. et al. - One-Month Prevalence of Mental Disorders in the United States. Based on Five Epidemiologic Catchment Area Sites. *Arch Gen Psychiatry* 45(11):977-86, 1988.
- RICHARD, I.H.; MAUGHN, A.; KURLAN, R. - Do Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Worsen Parkinson's Disease? A Retrospective Case Series. *Mov Disord* 14:155-7, 1999.
- ROBINSON, R.G. - Poststroke Depression: Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Disease Progression. *Biol Psychiatry* 54:376-87, 2003.
- ROBINSON, R.G.; SCHULTZ, S.K.; CASTILLO, C. et al. - Nortriptyline Versus Fluoxetine in the Treatment of Depression and Short Term Recovery after Stroke: a Placebo Controlled, Double Blind Study. *Am J Psychiatry* 157:351-9, 2000.
- ROUCHELL, A.M.; POUNDS, R.; TIERNEY, J.G. - Depression. In: Wise, M.G., Rundell, J.R. (ed.) *Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry - Psychiatry in the Medically Ill*, American Psychiatric Publishing Inc., Washington, DC, pp. 307-38, 2002.
- ROZANSKI, A.; BLUMENTHAL, J.A.; KAPLAN, J. - Impact of Psychological Factors on the Prognosis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation* 99:2192-217, 1999.
- RUDISCH, B.; NEMEROFF, C.B. - Epidemiology of Comorbid Coronary Artery Disease and Depression. *Biol Psychiatry* 54:227-40, 2003.
- SINDRUP, S.H.; JENSEN, T.S. - Efficacy of Pharmacological Treatments of Neuropathic Pain: An Update and Effect Related to Mechanism of Drug Action. *Pain* 83:389-400, 1999.
- SOYKAN, A.; BOZTAS, H.; KUTLAY, S. et al. - Depression and its 6-Month Course in Untreated Hemodialysis Patients: a Preliminary Prospective Follow-Up Study in Turkey. *Int J Behv Med* 11:243-6, 2004.
- SPIEGEL, D.; GIESE-DAVIS, J. - Depression and Cancer: Mechanism and Disease Progression. *Biol Psychiatry* 54:269-82, 2003.
- STUNKARD, A.J.; FAITH, M.S.; ALLISON, K.C. - Obesity and Depression. *Biol Psychiatry* 54:330-7, 2003.
- TATUM, W.O.; FRENCH, J.A.; FAUGHT, E. et al. - Postmarketing Antiepileptic Drug Survey. Postmarketing Experience with Topiramate and Cognition. *Epilepsia* 42:1134-40, 2001.
- TENG, C.T. - Estudo retrospectivo do transtorno disfórico pré-menstrual em uma população homogênea de mulheres universitárias: diagnóstico, fatores de risco e análise fatorial dos sintomas perimenstruais. São Paulo, Tese de doutorado, Faculdade de Medicina USP, 2000.
- THEOBALD, D.E.; KIRSH, K.L.; HOLTSCLAW, E. et al. - An Open Label, Crossover Trial of Mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 23:442-7, 2002.
- TROIDLE, L.; WATNICK, S.; WUERH, D.B. et al. - Depression and its Association with Peritonitis in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 42:350-4, 2003.
- TSIGOS, C.; CHROUSOS, G.P. - Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, *Neuroendocrine Factors and Stress*. *J Psychosom Res* 53:865-71, 2002.
- UNÜTZER, J.; PATRICK, D.; MARMON, T. et al. - Depressive Symptoms and Mortality: a Prospective Study of 2558 Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:521-30, 2002.
- VARGHESE, F.P.; BROWN, E.S. - The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depression: a Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim Care Compan. J Clin Psychiatry* 3:151-5, 2001.
- VON KORFF, M.; ORMEL, J.; KATON, W.; LIN, E. - Disability and Depression Among High Utilizers of Health Care: a Longitudinal Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49:91-100, 1992.
- WIART, L.; PETIT, H.; JOSEPH, P.A. et al. - Fluoxetine in Early Post-Stroke Depression: a Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Stroke* 31:1829-32, 2000.