



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A Depressão na Doença Crónica

Cláudia Filipa da Costa Esteves Bessa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro de Sousa

Coorientador: Dr. Carlos Manuel de Moura Martins Leitão

Covilhã, Abril 2015

Dedicatória

Ao avô Gaspar que distribuía sorrisos e cuja força inspirou o tema desta dissertação.

Agradecimentos

À minha Mãe, a Mestre em quem me quero espelhar.

Ao meu Pai, por querer tanto que eu seja feliz.

Aos dois, por fazerem o conceito de Pais parecer demasiado pequeno.

À avó Adélia e ao avô Zeca, por me encorajarem a estar sempre um passo à frente.

À Rita, a minha irmã.

À Tucha, que é quem melhor compreende os desafios que este percurso teve.

À ATD, por ser a amiga que todos deviam ter na sua vida.

À Sara, à Carolina, à Carla, ao Ivan, ao Tiago e ao Mário, por fazerem parte da minha vida e a tornarem um pouco mais colorida.

Aos meus amigos na Rotação D, a de sempre e para sempre.

À minha "prima" Helena Garcez Marques, a primeira pessoa que me incentivou na realização desta dissertação.

Ao meu "primo" Carlos Garcez Marques, que me fez acreditar na pertinência do tema da minha dissertação.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, a quem agradeço com a maior sinceridade por ter encontrado sempre tempo para a minha dissertação, pelo apoio e orientação imprescindíveis.

Ao Dr. Carlos Leitão, pela dedicação e disponibilidade.

Resumo

A incidência e prevalência das doenças crónicas têm vindo a aumentar consideravelmente nas últimas décadas não só em Portugal como nos restantes países, prevendo-se que a tendência se mantenha no futuro. Este tipo de doenças tem como consequência uma diminuição acentuada da qualidade de vida e uma morbimortalidade significativa tendo, por isso, um elevado impacto na saúde mundial.

Por acarretarem elevados custos em saúde, as doenças crónicas traduzem-se em pesadas repercussões socioeconómicas quer para o doente e família, quer para a sociedade em geral. O mesmo se verifica com doenças do foro psiquiátrico, em particular a depressão major. Quando presentes em simultâneo, doença crónica e depressão, implicam uma monitorização e manutenção da saúde do doente mais rigorosa, podendo conduzir a uma necessidade de ajustes na terapêutica. Além disso, a existência de uma doença crónica dificulta, muitas vezes, o diagnóstico correto de depressão major.

Metodologia: Para a realização desta monografia, fez-se pesquisa de artigos científicos nas bases de dados médicas MedLine e PubMed, utilizando os termos "chronic disease", "depression", "chronic illness" e "comorbid chronic disease", bem como o vocábulo "depression" cruzado com patologias específicas, a citar diabetes, doença cardiovascular, cancro e asma.

De seguida, efetuou-se a consulta e a seleção dos artigos cujo título ou conteúdo se demonstrassem importantes para a dissertação.

Por fim, procedeu-se à pesquisa de dados estatísticos e orientações na página *web* da Organização Mundial de Saúde, bem como à utilização do *Google*[™] para a obtenção de informação complementar tendo sido utilizadas as palavras-chave referidas anteriormente.

A grande barreira encontrada para a realização deste trabalho foi a data de publicação dos artigos científicos utilizados sendo que, a grande maioria, antecede o ano 2000. Este facto permite inferir que o tema tem sido cada vez mais negligenciado e as algumas das conclusões dos estudos podem mesmo estar desatualizados face ao desenvolvimento na área da saúde nos últimos anos e à situação que se desenha no presente com o aumento crescente da prevalência de doenças crónicas e de doença mental.

Palavras-Chave

Depressão. Doença Crónica. Comorbilidades. Abordagem. Tratamento.

Abstract

The incidence and prevalence of chronic diseases have increased considerably in recent decades not only in Portugal but also in other countries, and it is expected that the trend will continue in the future. This type of disease results in a marked decrease in quality of life and a significant morbidity and mortality therefore having a high impact on global health.

Because they result in high health care costs, chronic diseases translate into heavy socio-economic repercussions both for the patient and family, and for society in general. The same is true for psychiatric conditions, in particular major depression.

When presenting simultaneously, chronic disease and depression, involve a stricter health monitoring and maintenance of the patient and may lead to a need for adjustments in therapy. Furthermore, the existence of a chronic disease often difficult the correct diagnosis of major depression.

Methodology: For the realization of this monograph, scientific papers were researched on the medical databases MedLine e PubMed, using the terms "chronic disease", "depression", "chronic illness" and "comorbid chronic disease", as well as the word "depression" crossed with specific pathologies, as diabetes, cardiovascular disease, cancer and asthma.

Next, it was performed the consultation and selection of the articles witch title or content were important for this dissertation.

Finally, it was done research of statistics and guidelines in the World Health Organization web page, as well as use of Google™ to obtain further information using the keywords mentioned above.

The greatest barrier found in this work was the publication date of the scientific papers used being that, the large majority, preceded the year 2000. This fact allows to infer that the theme as been more neglected over time and that some conclusions of the studies may be outdated in face of the development in the health area in the last years and in face of the present situation with the increased prevalence of chronic diseases and mental illness.

Keywords

Depression. Chronic disease. Comorbidities. Approach. Treatment.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Palavras-Chave.....	iv
Abstract.....	v
Keywords.....	v
Índice.....	vi
Lista de Gráficos.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Depressão e Doença Crónica.....	4
1. Diagnosticar a Depressão.....	6
2. Depressão e Diabetes Mellitus.....	8
3. Depressão e Doença Cardiovascular.....	9
4. Depressão e Cancro.....	11
5. Depressão e Asma.....	12
6. Coping: A Depressão e a Doença Crónica.....	13
Tratamento e Prevenção da Depressão como comorbilidade.....	15
1. Depressão e Diabetes Mellitus.....	16
2. Depressão e Doença Cardiovascular.....	16
3. Depressão e Cancro.....	17
4. Depressão e Asma.....	18
Proposta de Abordagem.....	21
1. Depressão e Diabetes Mellitus.....	22
2. Depressão e Doença Cardiovascular.....	23
3. Depressão e Cancro.....	24

4. Depressão e Asma	25
Conclusão	26
Bibliografia.....	27

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - População com um ou mais problemas de saúde ou doenças prolongados por sexo e grupo etário (%), 2011. Fonte: Saúde e Incapacidades em Portugal 2011 - INE1

Gráfico 2 - Mean Health score by disease status, World Health Survey 20035

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico do DSM-IV-TR para episódio depressivo major	2
Tabela 2 - Prevalência global de Patologias isoladas e associadas à Depressão - criada a partir do Artigo de Moussavi et al	4
Tabela 3 - Extrato da Tabela 2 do estudo de Ciechanowski et al com o número de dias de interrupção na terapia oral hipoglicemiante de acordo com a gravidade da depressão.....	9
Tabela 4 - Antidepressivos que não contêm Tartrazina. Adaptado do Artigo "Treating depression in asthmatic patients"	19

Lista de Figuras

Figura 1 - Antidepressivos com propriedades anticolinérgicas em ordem ascendente 20

Lista de Acrónimos

5HT	Serotonina
CRF	Fator Libertador de Corticotropina
Hemoglobina A ₁ C	Hemoglobina glicosada
IMAOs	Inibidores da Monoaminoxidase
ISRS	Inibidor(es) Seletivo(s) da Recaptação de Serotonina
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental

Introdução

As doenças crónicas, ou não-comunicáveis, como são denominadas pela Organização Mundial de Saúde, são doenças de longa duração, não transmissíveis pessoa-a-pessoa e que, de uma forma geral, têm uma evolução lenta. Enquanto grupo, estas doenças representam a principal causa de morte a nível mundial. Anualmente, mais de 36 milhões de pessoas morrem por doenças crónicas, das quais 9 milhões possuem menos de 60 anos de idade (1). Espera-se, que no ano 2020, a mortalidade atinja um valor de 49.7 milhões.

Com um total de 17.3 milhões de mortes, as doenças cardiovasculares representam a grande fatia da mortalidade anual, seguidas pelos cancros, com 7.6 milhões de mortes, doenças respiratórias, com 4.2 milhões e, finalmente, a diabetes, com 1.3 milhões. Estes quatro grupos de patologias são responsáveis por mais de 80% de todas as doenças não-comunicáveis (1, 2).

Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de uma doença crónica, como dietas pouco saudáveis, atividade física reduzida, exposição ao fumo do tabaco ou abuso de álcool, entre outros, afetam todos os grupos etários e tem-se registado um aumento na prevalência destas doenças devido ao envelhecimento populacional, à urbanização rápida e não planeada e à globalização de estilos de vida pouco saudáveis (1).

Estima-se que sete em cada dez consultas no médico de Medicina Geral e Familiar se devam a doenças não comunicáveis (3).

Em Portugal, cerca de 40.5% das pessoas com idades entre os 15 e os 64 anos, têm pelo menos um problema de saúde ou doença prolongados (4), sendo a maioria mulheres - Gráfico 1.

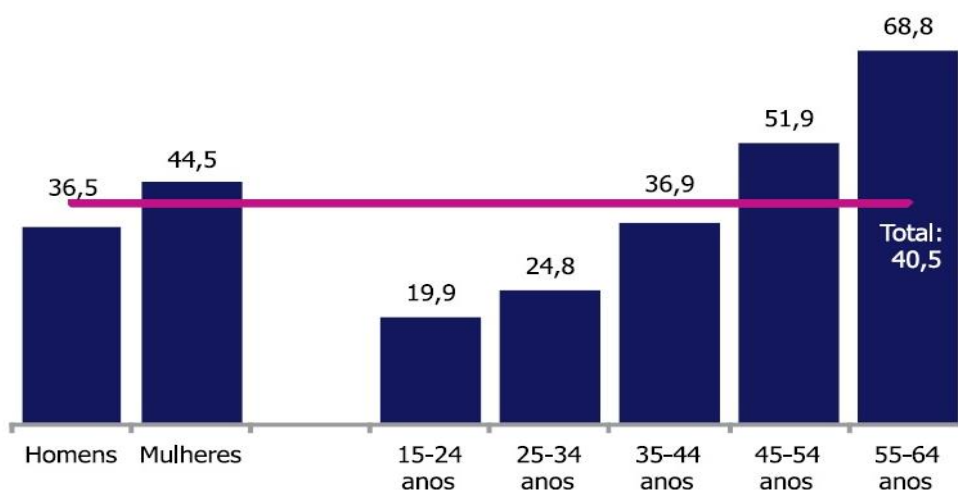


Gráfico 1 - População com um ou mais problemas de saúde ou doenças prolongados por sexo e grupo etário (%), 2011. Fonte: Saúde e Incapacidades em Portugal 2011 - INE

De acordo com os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV-TR), para ser diagnosticado um episódio de depressão major, devem ser

A Depressão na Doença Crónica

encontrados cinco de nove sintomas de depressão, sendo um deles imperativamente humor deprimido ou perda de interesse ou de prazer. Além disso, os critérios B, D e E descartam outras condições, nomeadamente transtorno bipolar, anormalidades do humor resultantes de abuso de substâncias ou de uma condição médica geral, ou uma perturbação do humor desencadeada pelo luto. O critério C permite diferenciar a depressão do transtorno de flutuações normais do humor, uma vez que para se considerar a depressão, deve existir sofrimento ou comprometimento social, ocupacional ou em outras áreas da vida. Estes critérios estão discriminados na **Tabela 1 (5)**.

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico do DSM-IV-TR para episódio depressivo major

Critérios diagnósticos do DSM-IV-TR para episódio depressivo major
<p>A. No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas, representando uma alteração do funcionamento prévio; pelo menos um dos sintomas é humor deprimido -1- ou perda do interesse ou prazer -2.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por exemplo, sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (por exemplo, chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável;2. Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias;3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados;4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias;5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento);6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias;7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente);8. Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros);9. Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio <p>B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.</p> <p>C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo do funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p> <p>D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, abuso de droga ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo, hipotireoidismo).</p> <p>E. Os sintomas não são melhor explicados por luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.</p>

A Depressão na Doença Crónica

A depressão afeta cerca de 350 milhões de pessoas de todas as faixas etárias, constituindo, por si só, um dos mais graves problemas de Saúde Pública nos Países Desenvolvidos e a principal causa de incapacidade a nível mundial. A Organização Mundial de Saúde prevê que, em 2020, a segunda causa de incapacidade seja a depressão, apenas atrás da doença isquémica cardíaca (6).

Em pessoas entre os 15 e os 45 anos, a depressão representa uma arrebatadora cota parte de 10.3% de todos os custos das doenças biomédicas no mundo (5).

Embora existam tratamentos adequados para este problema, estima-se que, em alguns países, menos de 10% da população afetada recebe tratamento (7). Sem tratamento, a depressão pode adquirir um curso crónico e recorrente.

Em Portugal, a depressão major atinge cerca de 8 % da população(8), sendo que a percentagem de pessoas que inicia tratamento no ano de início das queixas é de apenas 37.8%, sendo a mediana da duração de atraso de 4 anos (9).

Pelas características devastadoras que a doença crónica e a depressão possuem isoladamente, é de importância capital o conhecimento das consequências da sua presença em simultâneo, bem como da melhor forma de abordar a situação, em particular quando a doença crónica está englobada num dos quatro grupos com maior mortalidade.

É ainda importante referir que entre os fatores de risco para suicídio em pacientes com depressão, se encontra a coexistência de uma doença crónica (8).

Tendo em conta que a relação entre doença crónica e depressão é uma temática pouco estudada, esta monografia tem como objetivo desenvolver o tema, bem como propor uma forma de abordar, tratar e educar o doente que se encontre nesta situação. Apresenta-se ainda um pequeno resumo das consequências da interação entre depressão e algumas das doenças crónicas mais prevalentes em Portugal e no Mundo, a citar, diabetes, doença cardiovascular, cancro e asma.

Depressão e Doença Crónica

Atualmente, existem evidências de que a depressão isolada constitui um fator de risco para doença física e morte prematura (10).

De forma semelhante, ser portador de uma patologia física é, seguramente, um dos maiores fatores de risco para depressão (11).

Com o aumento da esperança média de vida e, conseqüentemente, o aumento da prevalência de doenças crónicas, é expectável que exista uma elevação concomitante na da depressão.

Contudo, a depressão não deve ser interpretada como uma reação natural à doença crónica, mas antes uma reação comum (12). Um estudo concluiu que os pacientes e os médicos partilham a crença de que a depressão é uma reação compreensível a uma doença crónica (13).

Apesar do aumento das doenças não comunicáveis levar a um aumento da depressão e de pacientes e médicos concordarem que isso é uma situação inteligível, não se pode cair no erro de a considerar natural sob pena de subdiagnosticar e tratar deficientemente este grave problema de saúde.

Num artigo publicado em 2007 no Jornal *Lancet* com a análise dos *surveys* da Organização Mundial de Saúde, Moussavi et al (14) concluíram que a percentagem de indivíduos com depressão associada a uma doença médica crónica era significativamente maior do que a registada em indivíduos com uma só condição, como se verifica na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Prevalência global de Patologias isoladas e associadas à Depressão - criada a partir do Artigo de Moussavi et al

PATOLOGIA	% DE INDIVÍDUOS COM PATOLOGIA	
	ISOLADA	ASSOCIADA À DEPRESSÃO
Depressão	3.2	
Asma	3.3	18.1
Angina	4.5	15
Artrite	4.1	10.7
Diabetes	2.0	9.3

No documento da Organização Mundial de Saúde, *World Health Statistics*, publicado igualmente no ano 2007, é apresentado um gráfico com os *health scores* médios da depressão e doença crónica isoladas, bem como de determinadas doenças crónicas com depressão associada, tendo sido estudados para o efeito pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Neste gráfico o *score* 0 representa o pior nível de saúde e 100 o melhor nível- **Gráfico 2**.

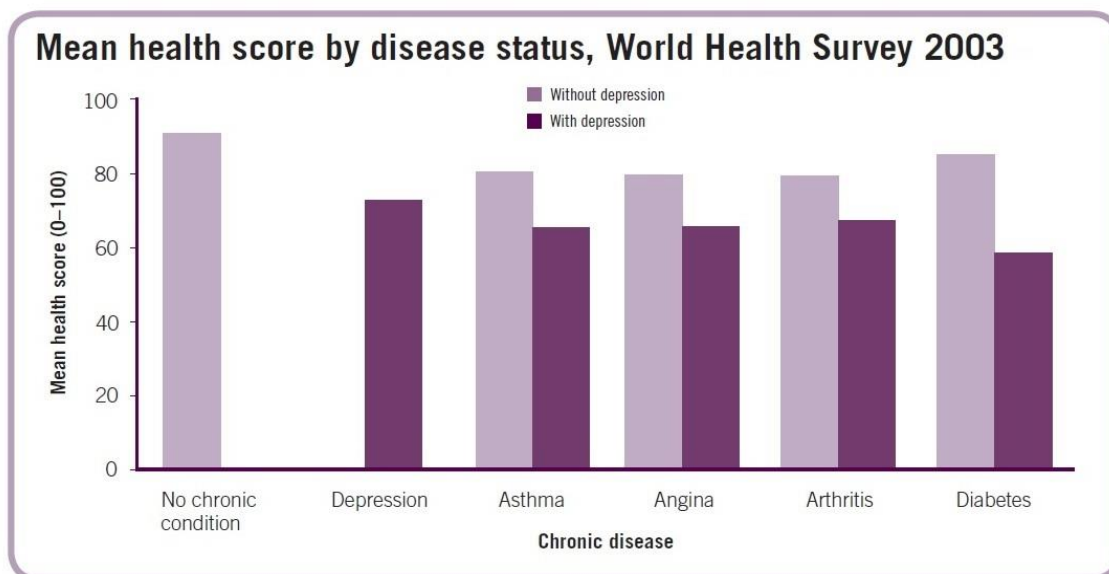


Gráfico 2 - Mean Health score by disease status, World Health Survey 2003

Pela análise do gráfico pode constatar-se que indivíduos sem depressão e sem outras patologias crónicas tinham um *health score* médio de 90; pacientes que padecem de apenas uma das doenças crónicas - asma, angina, artrite ou diabetes - tinham *health scores* médios de aproximadamente 80 e pacientes com depressão um *health score* médio de 73.

A principal conclusão a retirar é que os pacientes que sofrem de doença crónica e depressão em simultâneo têm os *health scores* médios mais baixos. É relevante referir que estes padrões se mantiveram após o ajuste para variáveis sociodemográficas.

Embora este facto adicionado à conclusão de Moussavi et al (14) de que pessoas com doenças crónicas têm maior probabilidade de sofrer de depressão do que pessoas sem doenças ($p < 0.0001$), não permita, *per si*, inferir que nestas pessoas a depressão seja uma consequência de sofrer de uma patologia médica crónica, torna-se necessário um seguimento mais atento e cuidado destes doentes.

Os Cuidados de Saúde Primários são importantes para o diagnóstico e tratamento de muitas patologias do foro psiquiátrico, constituindo os profissionais de saúde deste nível de Cuidados, muitas vezes, a única forma de contacto com os pacientes portadores de doença mental. Este tipo de Cuidados são ainda uma plataforma de seguimento de doentes com patologia(s) crónica(s).

A doença crónica como entidade está, constantemente, associada a um aumento na prevalência de sintomas depressivos e da depressão em si (15). Nos Estados Unidos da América, um estudo na comunidade descobriu que indivíduos que apresentam entre uma a oito condições clínicas têm um aumento de 41% no risco relativo de sofrer qualquer doença psiquiátrica recente quando comparados com pessoas sem patologias médicas.

No Canadá, Kurdyak e Gnam (16) realizaram um estudo onde analisaram uma amostra de 314 pessoas com idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos que tinham sofrido de

depressão major nos últimos 12 meses, tendo sido separados em dois grupos - com e sem uma condição médica crónica associada. A investigação permitiu concluir que as pessoas que tinham depressão e uma condição médica crónica associada eram significativamente mais velhas do que as que tinham apenas depressão (39.5 vs. 33.1 anos; $p < 0.005$) e apresentavam uma maior e permanente probabilidade de tentativa de suicídio (29.0% vs. 14.7%; $p < 0.005$).

A depressão afeta a autogestão da doença crónica devido aos seus efeitos adversos na memória, na energia, na perceção de autoeficácia e nas relações interpessoais (17). Afeta ainda a satisfação do doente com os Cuidados (18) e, desta forma, permite, por si só, prever a pobre adesão à terapêutica médica (19).

Ademais, na maioria das vezes, a depressão acarreta sentimentos de falta de esperança, podendo ser razão suficiente para que os pacientes sejam reticentes a continuar tratamentos médicos para outras doenças. O comprometimento da memória, já mencionado, pode ser outra justificação para a diminuição da adesão à terapêutica.

O médico pode sentir-se frustrado com o paciente que não segue o esquema terapêutico que lhe é prescrito. Nestes casos, ser capaz de reconhecer quando se está perante um doente com depressão pode atenuar esta frustração, melhorando a relação médico-doente.

Nos pacientes que iniciaram recentemente o tratamento para a doença crónica, rastrear precocemente a depressão pode revelar-se uma forma útil de antever a não adesão à terapêutica e, portanto, sugerir uma monitorização e assistência mais consistentes e regular (20).

De maneira a que seja possível determinar a forma exata de como a depressão afeta o cumprimento de regimes terapêuticos e definir protocolos de atuação nestas condições, mais estudos devem ser realizados.

Os pacientes com depressão têm quase duas vezes mais dias de atividade limitada ou ausências no trabalho devido a doença. (21)

A complexa associação entre depressão e doença física, deve ser explorada e estudada, de forma a ser melhor compreendida e a que sejam desenvolvidos os melhores métodos de tratamento para ambas as patologias, devendo constituir uma pedra basilar na Saúde Pública e nos Cuidados de Saúde.

1. Diagnosticar a Depressão

É sabido que o diagnóstico e a evolução das doenças crónicas podem instalar no paciente sentimentos de incerteza, medo, raiva e até mesmo tristeza. No entanto, quando estes sentimentos persistem e diminuem a qualidade de vida e comprometem o quotidiano do paciente, a causa subjacente pode ser a depressão (12). Torna-se, por isso, importante reconhecer que existe todo um conjunto de dificuldades em diagnosticar a depressão na presença de uma doença crónica, sendo crucial ultrapassá-las.

A Depressão na Doença Crónica

A avaliação dos sintomas de episódios depressivos major torna-se particularmente difícil no contexto de outras patologias, nomeadamente cancro e diabetes. Alguns dos sinais e sintomas de um episódio depressivo major são idênticos àqueles que ocorrem nessas condições médicas (por exemplo, a perda de peso nos diabetes não tratados e a fadiga nos pacientes com cancro) (22).

No ano 2000, dois estudos concluíram que, na presença de uma patologia física crónica, a probabilidade da depressão ser discutida ou diagnosticada durante uma consulta diminui. (23, 24)

Foi proposto um modelo de "*competing demands*" para prever a probabilidade de receber tratamento para a depressão em Unidades de Cuidados de Saúde Primários (25, 26). Os autores sugeriram que a inadequada deteção da depressão nestas Unidades, não é devida às dificuldades no diagnóstico, mas antes a um complexo conjunto de fatores que abrange a resistência do paciente, as manifestações somáticas de mal-estar físico, a curta duração das consultas, entre outras. (26) Este modelo encontra uma relação inversa entre a probabilidade que um médico de Medicina Geral e Familiar tem de detetar depressão e a existência de *competing demands* (como as comorbilidades médicas). Na verdade, existem evidências que qualquer condição médica preexistente, inclusive condições psiquiátricas, reduz a probabilidade de qualquer doença adicional ser tratada. (27) Além disso, estudos conduzidos em cenários clínicos indicam que *competing demands*, incluindo doenças crónicas, reduzem a probabilidade de receber tratamento para a depressão. (24, 28)

No entanto, na investigação realizada no Canadá por Kurdyak e Gnam (16), não corrobora esta teoria, concluindo que nem todas as condições médicas existentes estão universalmente relacionadas com a diminuição da probabilidade de receber tratamento para outra condição.

Da forma como os sistemas de saúde estão estruturados, e constituindo a depressão um tema tabú na sociedade, médicos e pacientes são compelidos a priorizar a doença crónica e o seu tratamento em detrimento da depressão. De mais a mais, os próprios pacientes têm tendência a omitir os sentimentos depressivos e a ideação suicida.

Torna-se, por isso, essencial realizar mais estudos e com amostras de maiores dimensões de forma a certificar ou não o modelo de *competing demands*.

Realizando entrevistas a 26 pacientes com doença coronária ou diabetes, Anderson et al (13) concluíram que os participantes se encontravam inseguros em procurar a ajuda de médicos de Clínica Geral e sentiam uma responsabilidade pessoal de ultrapassar a depressão sozinhos.

Por vezes, os próprios profissionais de saúde têm dificuldade em ver além da doença crónica para explicar sintomas inespecíficos, como a fadiga ou a diminuição da capacidade de concentração. (29) Uma vez que os sintomas de depressão, como a perda de apetite, facilmente se sobrepõem a manifestações da patologia física existente, usar testes e critérios de depressão *standard* pode incorrer no sobrediagnóstico de depressão. Desta forma, devem

desenvolver-se novas ferramentas e escalas de diagnóstico, como a Escala de Depressão Geriátrica (EDG) (30).

2. Depressão e Diabetes Mellitus

Os resultados de uma meta-análise indicam que a depressão é duas vezes mais prevalente em diabéticos do que em pessoas sem diabetes (31).

Numa revisão de 10 estudos controlados da prevalência de depressão major ou sintomas depressivos em pacientes com diabetes, em nove, a depressão era significativamente mais comum entre diabéticos quando comparada com grupos de controlo. Foi ainda possível constatar que a prevalência da depressão major no momento dos estudos se situava entre 10-15% (com uma média de 14%) para os dois tipos de diabetes (32).

Entre os pacientes com diabetes, a depressão é mais frequente nas mulheres (31). Acrescenta-se ainda que a gravidade da depressão está inversamente relacionada com a idade (33), ou seja, diabéticos mais jovens apresentam maior tendência a depressão grave.

A depressão está fortemente associada à diabetes mellitus insulino-dependentes em crianças e adolescentes (34).

Foi descrito que, em pacientes diabéticos, a depressão está intimamente relacionada com o relato de nove em onze sintomas comumente associados com o controlo da glicémia, nomeadamente a poliúria e a polidipsia, enquanto a hemoglobina A₁C estava fracamente relacionada com os nove sintomas (35). Isto significa que a presença de depressão é um melhor preditor de sintomas associados ao fraco controlo da glicémia do que os níveis de hemoglobina glicada. Nestes pacientes a hemoglobina A₁C tem tendência a aumentar, à medida que a gravidade da depressão aumenta (33).

Ciechanowski et al (33), concluíram que os pacientes com diabetes mais grave são mais informados a respeito da doença e que quanto mais vasto é o seu conhecimento, maior é a probabilidade de virem a sofrer de depressão e de a sintomatologia ser mais severa.

Generalizando este caso e tendo em conta um maior número de informação disponível e ao alcance dos pacientes, nomeadamente através da internet, é expectável que os indivíduos sejam cada vez mais conhecedores das suas patologias (embora esse conhecimento nem sempre traduza um real saber). Isto faz com que seja mais fácil para o paciente ter consciência da gravidade da sua doença e é por isso mais provável que venha a desenvolver sintomatologia depressiva. Torna-se assim, cada vez mais, necessário que os médicos se mostrem abertos para responder a questões e prestar os esclarecimentos aos doentes.

Nestes pacientes está demonstrada a pobre adesão à dieta e ao exercício físico e a percentagem de dias em que o diabético interrompe a terapêutica oral hipoglicemiante é tanto maior, quanto mais grave é a depressão (**tabela 3**) (33).

O mesmo se passa com os gastos nos Cuidados de Saúde Primários, que são significativamente maiores nos pacientes com depressão grave quando comparados com aqueles com depressão de baixa gravidade (51% maiores, $p=0.002$). Apesar disso, esta

A Depressão na Doença Crónica

situação não se verifica com os Cuidados de Saúde Especializados, em que não existe relação com entre a gravidade e os custos (33). A depressão em pacientes diabéticos está associada a um pior prognóstico, uma vez que tem relação com as complicações, e a uma progressão mais rápida da doença (36). Desta forma, a grande maioria dos gastos em saúde destes pacientes não se deve à patologia mental, mas sim à doença física (33).

Tabela 3 - Extrato da Tabela 2 do estudo de Ciechanowski et al (33) com o número de dias de interrupção na terapia oral hipoglicemiante de acordo com a gravidade da depressão

	Gravidade da Depressão*		
	Baixa	Média	Alta
Dias de interrupção na terapia oral hipoglicemiante	7.1 (com n=65)	9.3 (com n=67)	14.9 (com n=68)

* baseada na gravidade dos sintomas

3. Depressão e Doença Cardiovascular

A associação entre a depressão e a doença cardiovascular é complexa.

As mulheres tendem a relatar mais sintomas depressivos e ansiedade do que os homens (37), embora seja sugerido por alguns autores que isto se deva a viés de relato.

Sullivan et al (38) demonstraram que pacientes com doença coronária, depressão e sintomas de ansiedade estavam significativamente mais propensos a relatar sintomas de dor no peito e fadiga ao fim de cinco anos, mesmo depois de ter sido realizado o controlo cuidadoso do número de vasos ocluídos e do *output* ventricular ser restaurado para níveis basais. Acrescenta-se ainda que a depressão conduz a uma mais rápida progressão da doença isquémica cardíaca, bem como a um pior prognóstico (39).

Lesperánc e Frause-Smith (40) encontraram uma correlação entre emoções negativas como a hostilidade e a depressão e o aumento da mortalidade após um enfarte do miocárdio, mesmo quando a doença cardíaca se encontra controlada.

Diversos estudos prospetivos indicaram que a depressão é um fator de risco major tanto para o desenvolvimento de doença arterial coronária, quer como para a morte após enfarte agudo do miocárdio.

Encontram-se bem documentadas várias alterações neuroquímicas, neuroendócrinas e neuroanatômicas presentes na depressão major e que possivelmente desempenham um papel no aumento da morbilidade e mortalidade de pacientes com doença arterial coronária e depressão comórbida. Estas incluem hiperatividade do sistema simpaticoadrenérgicos, reatividade plaquetar exagerada, redução das oscilações da frequência cardíaca, perturbações do transportador serotoninérgico (5HT) e no recetor serotoninérgico tipo 2 (5HT₂) nas plaquetas (41).

Uma quantidade exorbitante de estudos apresenta evidências da hiperatividade simpaticoadrenérgico em pacientes com depressão major que não se encontram a fazer

A Depressão na Doença Crônica

medicação, refletindo-se isto no aumento da concentração do fator libertador de corticotropina (CRF). (42) Neurónios que contêm CRF fornecem o estímulo necessário a diversos centros autónomos envolvidos na regulação da atividade simpática periférica. (43)

Os terminais simpáticos secretam norepinefrina, aumentando largamente a sua concentração plasmática. A hipersecreção de norepinefrina está documentada na depressão pelo aumento da sua concentração e da concentração dos seus metabólitos no plasma e na urina (44).

A hiperatividade do sistema simpaticoadrenérgico modifica a função das plaquetas circulantes através de efeitos diretos nas plaquetas, de modificações de fatores hemodinâmicos e lípidos circulantes induzidas por catecolaminas e inibição da síntese vascular de eicosanóides (45). As plaquetas humanas possuem recetores adrenérgicos, pelo que as catecolaminas circulantes potenciam o efeito de outros agonistas através da estimulação do subtipo α_2A desses recetores na membrana plaquetar. Em concentrações elevadas podem mesmo iniciar respostas, incluindo a agregação e ativação das vias do ácido araquidónico. (41)

Além da hiperatividade do sistema simpaticoadrenérgico, tem-se proposto que um aumento na reatividade das plaquetas possa estar na origem do desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com depressão.

As plaquetas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da aterosclerose, trombose e síndromes coronários agudos (46). Com recurso a citometria de fluxo ativada por fluorescência, descobriu-se que pacientes com depressão apresentavam uma maior ativação e responsividade basal plaquetar, quando comparados com controlos normais. Embora o mecanismo permaneça desconhecido, este aumento da atividade plaquetar basal pode estar, pelo menos em parte, na origem da maior suscetibilidade dos pacientes depressivos a sofrer de doença cardiovascular e/ou a morrer após enfarte agudo do miocárdio. (41)

A oscilação da frequência cardíaca é definida como um desvio padronizado de intervalos R-R sucessivos em ritmo sinusal. Pensa-se que esta oscilação resulta de um balanço entre o estímulo simpático e parassimpático no coração. (41)

Vários estudos apontam para diminuições destas oscilações em pacientes com depressão (47), embora tenham sido encontrados resultados discrepantes. (48)

Pensa-se que uma diminuição da atividade parassimpática se encontra na origem desta diminuição, predispondo os pacientes com depressão major a arritmias ventriculares e mortalidade de causa cardiovascular. (49)

O risco relativo de morte súbita após um enfarte agudo do miocárdio é maior em pacientes com menores oscilações da frequência cardíaca (50).

Em pacientes com doença arterial coronária, a diminuição das oscilações da frequência cardíaca é significativamente mais comum em pacientes com depressão. (51)

A Depressão na Doença Crónica

Desta forma, é expectável que a presença concomitante de depressão e doença cardiovascular, particularmente após enfarte agudo do miocárdio, aumente de forma exponencial a probabilidade de morte súbita.

O último mecanismo que se pensa contribuir para o aumento da mortalidade de pacientes com doença arterial coronária e depressão são as alterações na neurotransmissão serotoninérgica e consequentes mudanças nas plaquetas.

Acredita-se que a ativação plaquetar induzida pela serotonina contribui para o desenvolvimento de aterosclerose, trombose e vasoconstrição (41). Embora esta monoamina seja um agonista plaquetar fraco, a serotonina aumenta largamente a resposta das plaquetas a outros agonistas, como o tromboxano A₂ e as catecolaminas (41). Através da sua ação nos recetores 5HT₂, a serotonina aumenta a agregação plaquetar e a libertação de produtos intragranulares e de metabólitos do ácido araquidónico em resposta a agonistas que de outra forma seriam ineficazes (52).

Além disso, em pacientes com depressão, a densidade de locais de ligação dos recetores 5HT₂ está aumentada (53) e a densidade de transportadores da serotonina está diminuída nas plaquetas (54). Esta diminuição do número de transportadores dificulta a captação e armazenamento da serotonina periplaquetar, expondo o maior número de recetores à monoamina (55).

Assim, considerando que pacientes com depressão têm um aumento nos recetores serotoninérgicos tipo 2 e uma diminuição da densidade de transportadores, não surge como surpresa que se verifique um aumento da suscetibilidade à ativação plaquetar dependente da serotonina e às suas consequências nas artérias coronárias.

4. Depressão e Cancro

Em pacientes com cancro, estima-se que a prevalência de depressão seja quatro vezes maior do que aquela registada na população em geral (56, 57), sendo a depressão a doença psiquiátrica mais comum em pacientes com cancro (34).

A palavra cancro ainda hoje acarreta consigo uma conotação pesada e é para a população em geral, na maioria das vezes, entendida como uma sentença de morte. O diagnóstico de cancro instala no paciente uma incerteza em relação ao futuro, um sentimento de culpabilização do eu ou uma falta de entendimento do porquê de serem eles os afetados ("Porquê eu?") e uma sensação de solidão.

Diversos fatores de risco, revistos pelo *Depression Guideline Panel* em 1993, predis põem os doentes com cancro a uma depressão, como uma história familiar positiva, o isolamento social, personalidade pessimista, pressões socioeconómicas, perdas recentes, alcoolismo e abuso de outras substâncias, tentativas de suicídio anteriores e um controlo deficiente da dor (34).

Chochinov et al (58) e Breitbart et al (59) encontraram uma correlação forte entre depressão em pacientes com cancro em estágio terminal e a vontade de morte prematura (58% e 44%, respetivamente). Numa amostra de 15 pacientes com doença oncológica em estágio terminal que preenchiam os critérios de episódio de depressão major à luz da quarta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, foram encontrados sete doentes (47%) com uma vontade irreprimível de morte prematura, contra oito (53%) que não a tinham, e entre 74 pacientes sem diagnóstico de depressão, nove (12%) tinham um forte desejo de morte prematura, enquanto sessenta e cinco (88%) não apresentavam essa vontade. Destes resultados, Breitbart et al (59), concluíram que pacientes com depressão major tinham uma probabilidade quatro vezes superior de manifestarem pretensa de uma morte precoce (47% vs. 12%). Ainda no mesmo estudo, constatou-se que depressão e desespero são preditores independentes de desejo de morte antecipada. Desta forma, o tema depressão e cancro assume particular importância, sendo urgente a investigação e criação de normas e orientações para prevenir, cuidar e tratar de pacientes oncológicos com depressão.

Rodin *et al* e o *Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care* (60) realizaram a revisão do "Programa Baseado em Evidência de Ontário" tendo concluído que: o pilar central para o diagnóstico da depressão major em pacientes com cancro assenta numa entrevista estruturada; a realização de rastreios da depressão pode resultar num aumento do seu reconhecimento nestes pacientes, contudo, as evidências de que isto possa ter um impacto positivo na gestão da depressão têm sido mistas (61, 62). Foi enfatizada a necessidade de que os profissionais de saúde estejam alerta para sinais e sintomas de depressão nos pacientes com cancro e que, quando o diagnóstico for duvidoso, quando os sintomas forem graves, quando os pacientes não responderem ao tratamento ou quando outros fatores possam influenciar a escolha da terapêutica, justifica-se referenciar o doente para uma consulta de psiquiatria. Estas *guidelines* aplicam-se a adultos com cancro e diagnosticados com depressão major ou doença bipolar e são dirigidas a profissionais de Oncologia ou de Saúde Mental.

5. Depressão e Asma

Aproximadamente 50% dos pacientes com asma pode vir a sofrer de sintomas depressivos clinicamente significativos (63); o risco de depressão major aumenta quando se fala de pacientes com sintomas disruptivos, como a dispneia ou o despertar noturno. (64) Alguns autores têm proposto que estas doenças partilham a mesma base psicológica, como a existência de um desequilíbrio colinérgico que ligue a depressão à constrição do músculo liso brônquico (65).

Certo estudo determinou que pacientes com asma apresentavam maiores taxas de sintomas depressivos quando comparados com grupos de controlo saudáveis (66); outro estudo encontrou maiores taxas em pacientes asmáticos hospitalizados em comparação a pacientes hospitalizados por outras doenças do foro respiratório (67).

Os pacientes com asma coexistente com depressão relatam mais sintomas respiratórios e piores *outcomes* no que diz respeito à primeira doença (68), nomeadamente um aumento da mortalidade e da necessidade de mais terapia (69) e o compromisso da ativação do diafragma (68). Ainda em relação aos sintomas, foi relatada uma relação entre os sintomas depressivos e pior volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV₁) e pior capacidade vital forçada (CVF) (66, 70). Yellowlees et al (71) estudaram pequenos grupos de pacientes e encontraram altas taxas de depressão diagnosticada por psiquiatras em pacientes que tiveram ataques de asma quase fatais.

Os pacientes com depressão tendem a negligenciar os sintomas de aviso de um ataque de asma iminente (69). Estes pacientes que descumrem as dificuldades respiratórias iniciais apresentam um aumento da morbidade e da mortalidade em relação aos pacientes que são tratados de imediato (72).

Mancuso et al (63) que estudaram a forma como a depressão afeta a qualidade de vida de pacientes asmáticos, entrevistaram 230 indivíduos tendo aplicado, entre outros questionários, o *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ). Não foi demonstrada uma diferença significativa na frequência de sintomas depressivos baseado no género ou no estado civil, embora as mulheres e os pacientes divorciados ou separados tivessem piores resultados no AQLQ. Contudo, conseguiram demonstrar um aumento da prevalência destes sintomas em pacientes mais velhos, de raça não branca e com menor grau educacional. Este aumento registava-se também em pacientes que não se encontravam empregados, que tinham Seguro de Saúde e comorbilidades. Finalmente, verificou-se uma relação inversa entre a prevalência de sintomas depressivos e a renda familiar. No AQLQ a tendência foi semelhante, sendo os resultados piores em pacientes mais idosos, de raça não branca, desempregados, com Seguros de Saúde, com menos instrução e em pacientes com menores rendimentos familiares. Quando ajustado para a atividade da doença atual, este estudo mostrou que os sintomas depressivos afetam o estado funcional e a qualidade de vida medida pelo AQLQ. Neste estudo, 45% dos doentes estavam acima do limite mínimo para o diagnóstico de depressão de acordo com o EDG. Esta escala, apesar de originalmente desenhada para pacientes idosos, também é válida para indivíduos mais novos.

Nos pacientes asmáticos é de extrema importância distinguir reações de tristeza moderadas, de depressão major e de depressão com origem em esteroides em altas doses usados no tratamento da doença respiratória, uma vez que esta diferenciação tem implicações no tratamento (69).

6. Coping: A Depressão e a Doença Crónica

O primeiro passo para lidar melhor com a presença simultânea das duas patologias, é aceitar a situação. Este passo, bem como todo o processo de manutenção das doenças deve ser feito com uma boa rede de suporte, seja ela a família, os amigos, o local de trabalho ou

A Depressão na Doença Crónica

outra. Em seguida, de forma a reduzir o risco e consequências da depressão e da doença crónica, o indivíduo deve ser educado a ter uma alimentação saudável, a manter ou iniciar atividades físicas regulares, bem como a abandonar hábitos tabágicos ou alcoólicos, se presentes. Além disso, o doente deve ser encorajado a colocar todas as dúvidas que possam surgir aos profissionais de saúde que o acompanham (12). A melhor forma de encarar uma situação é aprender o máximo sobre ela.

O paciente deve ser estimulado a realizar tarefas que lhe são prazerosas, no caso de não existirem contraindicações, bem como descobrir novas formas de se manter ativo.

Frequentar grupos de apoio pode revelar-se mais do que uma forma de lidar com a situação, uma forma de tratamento.

Tratamento e Prevenção da Depressão como comorbilidade

Pacientes com doenças crónicas do foro físico devem adaptar-se a sintomas diários causados por essas condições médicas. A título de exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca devem aprender a viver diariamente com fadiga. A grande maioria dos doentes habitua-se a estes sintomas crónicos com relativa facilidade, até que eles afetem significativamente a sua atividade normal (73).

Quando estão presentes sintomas de depressão simultaneamente aos da doença crónica, não é suficiente tratar a última; torna-se necessário efetuar tratamento para ambas (12).

Um estudo com o objetivo de estimar a associação entre doenças crónicas e o diagnóstico, tratamento e seguimento da depressão em indivíduos Hispânicos e Afro-Americanos a ser tratados em Unidades de Cuidados de Saúde Primários, concluiu que a qualidade do tratamento da depressão, evidenciada pelas baixas taxas de diagnóstico e tratamento, permanece pobre para pacientes que recebem o tratamento em Unidades de Cuidados de Saúde Primários (74). No ano 2002, um estudo mostrou que a taxa de tratamento de pacientes com depressão isolada, é semelhante àquela de pacientes com depressão e uma comorbilidade física, mas com piores *outcomes* no último grupo (75). Na verdade, a associação entre a depressão e a doença crónica pode agravar os *outcomes* de ambas as doenças. (76)

O tratamento adequado da depressão numa população com comorbilidades médicas assume uma particular importância, uma vez que existe evidência substancial que o tratamento adequado da depressão major resulta em menores riscos de recaída (77), aumento da qualidade de vida e da recuperação funcional (78, 79). Assim, médicos e outros profissionais de saúde, em especial aqueles dos Cuidados de Saúde Primários deverão ser educados para não ignorar a presença de depressão em pacientes com patologias crónicas.

O tratamento é semelhante àquele usado em pacientes com depressão major isolada.

Os antidepressivos parecem ser efetivos no tratamento da depressão e/ou ansiedade em pacientes com doença cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), cancro, apesar de o número de estudos nesta área ser ainda reduzido.

Os pacientes devem ser informados que a medicação antidepressiva não provoca dependência e que deve ser tomada de acordo com a prescrição médica e não apenas quando o paciente se sente em baixo. É importante que o paciente seja alertado para a possibilidade de desenvolver efeitos secundários e da necessidade de informar o médico caso isso aconteça. Ademais, é crucial informar o paciente que a medicação antidepressiva só surte efeito algum tempo depois de ser iniciada, pelo que pode demorar até um mês para o paciente se sentir melhor, não devendo interromper a medicação quando isso acontecer.

1. Depressão e Diabetes Mellitus

Tendo em conta que a depressão em pacientes diabéticos leva não só a uma diminuição da adesão ao tratamento e ao compromisso funcional, mas também a um aumento dos gastos em saúde, justifica-se que muitos destes efeitos adversos possam ser tratados ou pelo menos atenuados com o tratamento da depressão.

À medicação antidepressiva parece ser possível atribuir um impacto negativo na cognição de pacientes com diabetes mellitus. O comprometimento cognitivo associado à medicação anticolinérgica ou sedativa pode interferir na manutenção dos diabetes. Além disso, a medicação anticolinérgica pode ter efeitos na motilidade intestinal, piorando a gastroparesia ou a prisão-de-ventre associadas à diabetes (80).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) estão associados a reduções na glicémia capilar e a perda de peso (81) e exibem pouco efeito no apetite (82).

Alguns antidepressivos estão associados ao agravamento da hipotensão ortostática em pacientes com neuropatia diabética autonómica (82).

Os Antidepressivos Tricíclicos produzem aumento da vontade de ingerir hidratos de carbono e estão associados a um aumento significativo no apetite em geral, no peso e na glicémia capilar (81). O antidepressivo nortriptilina pode melhorar a depressão em pacientes com diabetes mellitus, no entanto, diminui o controlo glicémico (83).

Por sua vez, os Inibidores da Monoaminoxidase aumentam a hipoglicémia e os ataques de fome (82), bem como provocam o aumento de peso (81).

A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) demonstra-se apenas moderadamente efetiva em pacientes adultos (84) sendo, contudo, capaz de melhorar os níveis de hemoglobina glicada em estudos de *follow-up* ao fim de 6 meses (33).

2. Depressão e Doença Cardiovascular

No tratamento de qualquer sintoma psiquiátrico em contexto de doenças cardiovasculares devem ter-se em atenção três feitos potenciais dos psicofármacos, a citar, alterações na condução auriculoventricular (a considerar em pacientes com perturbações de condução primárias ou iatrogénicas), a hipotensão ortostática (com particular relevância nos pacientes com doença isquémica ou insuficiência cardíaca) e, finalmente, o prolongamento do intervalo QT, passível de levar ao desenvolvimento de ritmos fatais como o *torsade de points* e a fibrilhação ventricular. Assim, neste grupo de pacientes é crucial evitar a polimedicação (85).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina são, por norma, considerados seguros na vigência de doença cardiovascular (85), tendo eficácia moderada em pacientes com angina instável e depressão severa ou recorrente (86), embora não tenham sido capazes

de reduzir os eventos adversos cardíacos (87). Acredita-se que esta classe de medicamentos antidepressivos pode ser benéfica no contexto de doença cardiovascular, uma vez que possui efeito antiagregante plaquetário mediado pelo bloqueio dos transportadores plaquetários de serotonina. Não existem evidências que aconselhem a preferência de um ISRS em relação a outro medicamento da mesma classe (85).

O uso de Antidepressivos Tricíclicos é desaconselhado no contexto de doença cardiovascular, uma vez que esta classe de medicamentos está associada a efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, como a hipotensão ortostática, o aumento da frequência cardíaca e o atraso na condução auriculoventricular(85). No entanto, acredita-se que os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs) e a trazodona não exerçam efeitos na condução cardíaca, causando contudo, e à semelhança dos Tricíclicos, hipotensão ortostática (88).

Os Antidepressivos Tricíclicos permitem diminuir a excreção urinária e concentração plasmática da norepinefrina e dos seus metabolitos (89). A diminuição da oscilação da frequência cardíaca pode ser normalizada pelo tratamento com antidepressivos não tricíclicos (90).

A nortriptilina e a paroxetina são efetivas no tratamento da depressão em pacientes com doença arterial coronária embora, devido aos efeitos secundários, ambos os medicamentos registem altas taxas de desistências e a primeira registe também efeitos adversos no sistema cardiovascular (91).

A duloxetina, um antidepressivo ainda pouco estudado, está presumivelmente ligada a aumentos discretos da frequência cardíaca e a alterações pouco significativas no eletrocardiograma (85).

A mirtazapina tem um bom perfil de segurança no contexto de doença cardiovascular, embora esteja associada ao aumento de peso (85).

Através da elucidação de interações entre o Sistema Nervoso Central, plaquetas e processos cardiovasculares podem-se, possivelmente, encontrar novas formas de tratamento que permitam aumentar a qualidade de vida de pacientes com depressão e doença arterial coronária, diminuir a sua morbilidade e aumentar a sobrevivência a longo prazo (41).

O tratamento psicológico de pacientes com doença arterial coronária foi associado a uma diminuição do risco de eventos cardiovasculares recorrentes e ao aumento da taxa de sobrevivência a longo prazo (92).

Ainda se encontra por esclarecer se o tratamento da depressão acarreta um benefício na sobrevivência após um enfarte agudo do miocárdio (41).

3. Depressão e Cancro

O tratamento da depressão em pacientes com cancro deve ser feito no mínimo durante quatro a seis meses de forma a prevenir recaídas (81).

O tratamento de primeira linha habitual da depressão com antidepressivos tricíclicos pode ser utilizado, a menos que o paciente tenha complicações cardíacas. Nesses casos, devem ser considerados os IMAOs, a fluoxetina, a trazodona e a bupropiona, entre outros (34).

Existe evidência da efetividade dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina no tratamento da depressão em pacientes com cancro (56, 93).

A Terapia Cognitivo-Comportamental mostrou efetividade modesta no tratamento da depressão e ansiedade em pacientes com uma variedade de cancros (94, 95), sendo o seu papel essencialmente para os doentes que encaram o seu prognóstico com uma visão inadequadamente negativa ou para aqueles que manifestam problemas com a sua imagem (81). A TCC deve ser iniciada quando o humor do paciente começar a melhorar (81).

Em casos mais graves, pode utilizar-se a Terapia Eletroconvulsiva (34).

Rodin *et al* e o *Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care* (60), anteriormente citados, não recomendaram antidepressivos específicos nas suas *guidelines*, tendo em conta que as evidências atuais não atribuem superioridade a um fármaco em relação a outro, mas alertam para a necessidade de considerar tratamento para pacientes com depressão moderada a grave. Da mesma forma, não recomendam como primeira linha o tratamento psicossocial em relação ao farmacológico por falta de estudos a demonstrar a superioridade de um sobre o outro. Os autores afirmam que o indivíduo pode beneficiar de uma abordagem combinada de intervenções farmacológicas e psicossociais. Aconselha-se a que a escolha da medicação antidepressiva seja de carácter individualizado, considerando os fatores do doente, como as interações medicamentosas com a medicação oncológica, a tolerância ao tratamento, os efeitos adversos potenciais, a resposta a medicação anterior e a preferência do próprio doente.

4. Depressão e Asma

O corante tartrazina, usado no processamento de comida, refrigerantes, é também usado em alguns medicamentos antidepressivos (96). Quando usado em pacientes com vias aéreas sensíveis, este corante provoca broncospasmo grave durante várias horas após a ingestão, não existindo nenhum antídoto específico para os ataques de asma precipitados pela tartrazina (69).

A incidência da sensibilidade à tartrazina na população em geral varia entre um a seis casos em mil (97, 98) e parece ser maior em pacientes asmáticos (99). Entre 10% a 40% dos indivíduos sensíveis à aspirina respondem de forma adversa à tartrazina (100), podendo este facto ser útil na discriminação de pacientes com risco aumentado de sensibilidade à tartrazina.

A Depressão na Doença Crônica

No caso de ser conhecida de antemão a sensibilidade a este corante, o paciente com depressão deve ser medicado com medicamentos que não o contenham (Tabela 4). Seguindo a mesma linha de ideias, pacientes que não sejam sensíveis não têm contraindicação à sua utilização.

Tabela 4 - Antidepressivos que não contêm Tartrazina. Adaptado do Artigo "Treating depression in asthmatic patients" (69)

Antidepressivos que não contêm tartrazina	
Tricíclicos	1. Amitriptilina: Elavil; Enderp; 1.1. Genéricos: Biocraft, Geneva, Lederle, Parke-Davis, Philips Roxane, Purepac 2. Desipramina: Pertofrane 3. Doxapina: Sinequan 4. Imipramina: Janimine; SK-Pramina; 4.1. Genéricos: Biocraft, Geneva, Lederle, Philips Roxane, Premo, Purepac Nortriptilina: Aventyl; Pamelor Protriptilina: Vivactil Trimipramina: Surmontil
Outros	Amoxapina: Asedin Maprotilina: Ludiomil
Combinações	Perfenazina/Amitriptilina: Etrafon; Triavil Clordiazepóxido/Amitriptilina: Limbitrol

Aquando de uma exacerbação provocada pela ingestão de tartrazina, o tratamento deve ser efetuado de forma semelhante aos ataques de asma precipitados por outros fatores, ou seja, recorrendo a hidratação, preparações de aminofilina, broncodilatadores inalados e, possivelmente, corticosteroides (69). Os antidepressivos que contêm este corante devem ser prontamente descontinuados (69). Contudo, se o papel da tartrazina no ataque não é identificado, o paciente pode continuar a ser tratado com corticosteroides e outra medicação que seriam necessários noutras situações, podendo aumentar os sintomas depressivos (69).

O mecanismo que origina esta reação não é conhecido e a quantidade de corante necessária para que ocorra varia largamente (96).

A atropina inalada é um potente broncodilatador. Ela pode ser usada isoladamente ou em combinação com agentes β - adrenérgicos inalados (101). Na teoria, os antidepressivos com fortes propriedades anticolinérgicas podem ser usados de forma benéfica em pacientes asmáticos (69). A lista destes antidepressivos é apresentada na **Figura 1**. Mais estudos são necessários neste campo.

A Depressão na Doença Crónica

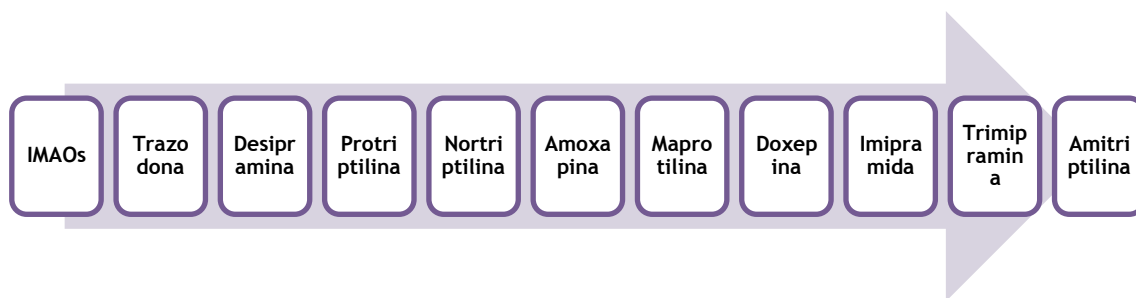


Figura 1 - Antidepressivos com propriedades anticolinérgicas em ordem ascendente

A epinefrina, um broncodilatador usado no tratamento da asma pode potenciar os efeitos dos antidepressivos tricíclicos (102). Contudo, a administração destes antidepressivos com β -agonistas mais seletivos, como o albuterol, parece ser segura (69).

Para finalizar, muitos pacientes asmáticos sofrem também de sinusite ou rinite alérgica que exacerbam a asma, sendo, muitas vezes, tratadas com simpaticomiméticos como a pseudoefedrina ou fenilefrina. Nestes pacientes deve evitar-se a administração de Inibidores da Monoaminoxidase (69).

Proposta de Abordagem

Com base nos conhecimentos atuais da gestão da doença crónica e nas descobertas feitas ao longo desta monografia, um sistema integrado de coping da depressão e doença crónica, deve incluir triagem precoce e seguimento a longo prazo do doente, disponibilidade médica para aconselhamento e educação do doente a respeito de ambas as doenças e das consequências da sua interação, possibilitando alguma autogestão, bem como uma variedade de estratégias cognitivas e comportamentais aplicadas de forma hierarquizada.

Para o diagnóstico da depressão na doença crónica deve usar-se o método da inclusão de Cohen-Cole, uma vez que este método tem elevada sensibilidade e diminui a probabilidade de uma depressão permanecer não diagnosticada. Este método recomenda que o médico tenha em conta todos os sintomas de depressão relevantes, mesmo que exista a possibilidade de estes sintomas serem consequência da doença crónica de base e não da doença mental (81).

O primeiro passo na abordagem de um paciente que se apresenta pela primeira vez com depressão após o diagnóstico de uma doença crónica, é considerar a possibilidade de a medicação ou um novo problema médico, nomeadamente patologia da tiroide, estar na origem dos sintomas depressivos. Neste caso, reduzir ou alterar a dose da medicação ou tratar o problema pode ser a solução. No entanto, em pacientes tratados em ambulatório, a prevalência da depressão major (6-10%) é superior àquela de doenças que simulam a depressão (29).

Uma vez que dados estatísticos indicam que a depressão se encontra subdiagnosticada em pacientes com doenças crónicas e que existem estudos que confirmam que médicos e doentes consideram a depressão como uma reação compreensível à doença crónica, como já referido, o tratamento desta doença pode passar para segundo plano, ou mesmo não existir. Posto isto, parece importante que sejam protocoladas consultas de psiquiatria de tempo a tempo para os doentes diagnosticados com doenças não comunicáveis, elaboradas outras formas de *screening* como questionários ou *checklists* que podem ser efetuados fora das consultas pelo próprio paciente, como por exemplo o "General Health Questionnaire", a "Hamilton Rating Scale for Depression" e o "Beck Depression Inventory" ou a "Hospital Anxiety and Depression Scale".

A última foi elaborada para uso específico em pacientes com doenças físicas de forma a detetar ansiedade ou depressão nestes pacientes e inclui apenas sintomas psicológicos, uma vez que sintomas somáticos podem ser atribuídos à doença física de base (81).

Quando se aumenta a pontuação limite de base para o diagnóstico de depressão, o "General Health Questionnaire" parece ser superior à "Hospital Anxiety and Depression Scale" (81).

A Depressão na Doença Crónica

Para se estabelecer o tempo adequado entre o diagnóstico da doença crónica e a primeira consulta de psiquiatria e o tempo entre consultas subsequentes, devem elabora-se estudos com o maior rigor científico possível e amostras relativamente grandes.

O psiquiatra disponibiliza um novo olhar sobre o paciente e, sendo profissional de saúde especialista em doença mental, pode ser mais perspicaz em detetar doença mental nestes casos. Ademais, pode ser imprescindível na revisão e elaboração de uma nova tabela terapêutica ou na revisão daquela que o doente possui.

Sem negligenciar os pacientes do sexo masculino, as mulheres devem ser mais atentamente vigiadas uma vez que a grande maioria dos doentes com doença crónica que desenvolvem depressão são do sexo feminino.

É de primordial importância que os profissionais de saúde se disponibilizem para esclarecer todas as dúvidas que possam atormentar os pacientes e que se demonstrem empenhados e envolvidos ao máximo na sua educação para a saúde.

A escolha da terapêutica a realizar deve ser individualizada, tendo em conta as características do doente e da doença, as interações medicamentosas e outras comorbidades existentes.

São necessários mais estudos para definir a melhor abordagem e a priorização da terapêutica clínica em relação à psicossocial ou vice-versa.

1. Depressão e Diabetes Mellitus

No que diz respeito aos pacientes diabéticos, o médico deve estar especialmente atento. O aparecimento de depressão nestes pacientes está relacionado com o fraco controlo da glicémia, a pobre adesão à dieta e ao exercício físico e a um pior prognóstico relacionado com o aumento das complicações e a mais rápida progressão da doença.

Desta forma, aconselha-se que o rastreio da depressão seja feito em diversas ocasiões ao longo do seguimento deste grupo de doentes e que, após o diagnóstico da depressão a vigilância dos indivíduos mais jovens seja mais apertada uma vez que é nas faixas etárias mais novas que se regista uma maior gravidade dos sintomas.

Além disso, deve ser feita a educação do doente para a necessidade da prática de exercício físico e o paciente deve ser alertado para as consequências particularmente devastadoras que a vida sedentária pode ter quando se sofre de diabetes.

O paciente diabético com depressão deve ser encaminhado para uma consulta de nutrição, assim que o médico suspeitar de fraca adesão à dieta, nomeadamente quando se encontra um paciente a aumentar de peso progressivamente. O nutricionista e o médico que realiza o seguimento deste doente devem formar uma equipa coesa, de forma a que o paciente compreenda a necessidade de seguir a dieta à risca e a que se sinta mais compelido a fazê-lo.

A Depressão na Doença Crónica

O paciente deve ainda, como qualquer outro diabético, ser orientado para a realização de registos do controlo glicémico. O médico que realiza o seu seguimento deve estar particularmente atento uma vez que, como já referido existe uma maior dificuldade no adequado controlo glicémico e na adesão à terapêutica antidiabética, particularmente aos hipoglicemiantes orais. A manutenção da terapêutica deve ser feita em todas as consultas.

Os Antidepressivos Tricíclicos devem ser evitados, uma vez que estão associados a aumentos de apetite, de peso e da glicémia.

Quando prescrita a nortriptilina, a vigilância dos registos deve ser ainda mais rigorosa, uma vez que, embora seja capaz de melhorar os sintomas depressivos, este tricíclico piora o controlo glicémico.

OS ISRS parecem ser a melhor opção neste grupo de pacientes, uma vez que não exercem qualquer alteração no apetite do paciente e se mostram capazes de diminuir a glicose sanguínea e o peso.

Os Inibidores da Monoaminoxidase devem ser evitados em pacientes que apresentem elevada tendência a hipoglicémias, uma vez que aumentam estes episódios. Além disso, pelo seu efeito no apetite - aumentam os ataques de fome - seriam necessários diversos ajustes na dieta do doente que acarretam uma acrescida dificuldade.

Podem ser efetuadas sessões de Terapia Cognitivo-Comportamental que se pensa melhorarem os níveis de hemoglobina glicada. No entanto, este tipo de psicoterapia tem uma efetividade limitada.

A terapêutica farmacológica ideal para estes pacientes ainda não está determinada. Mais estudos são necessários e urgentes neste campo, particularmente face ao panorama atual do aumento da prevalência dos diabetes mellitus.

2. Depressão e Doença Cardiovascular

A depressão acelera a progressão da doença isquémica cardíaca e piora o seu prognóstico. Ademais, aumenta a mortalidade após um enfarte agudo do miocárdio. Os pacientes com doença cardiovascular diagnosticados com depressão, devem, por isso, iniciar tratamento para a segunda doença.

Em pacientes com angina instável e depressão grave e recorrente, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina podem ser utilizados não sendo, contudo, capazes de reduzir os eventos adversos cardíacos e podendo causar bradicardia grave por disfunção do nó sinoauricular. Por este motivo, os pacientes aos quais forem prescritos medicamentos desta classe farmacológica devem ser monitorizados com eletrocardiogramas frequentes. Mais estudos são necessários para demonstrar a eficácia desta monitorização na prevenção e controlo dos efeitos adversos cardíacos.

A Depressão na Doença Crónica

Os Antidepressivos Tricíclicos devem ser evitados nos pacientes com doença cardiovascular pela sua elevada toxicidade cardíaca. Embora a nortriptilina seja efetiva no tratamento da depressão destes pacientes, existem elevadas taxas de desistências.

Os Inibidores da Monoaminoxidase e a trazodona apresentam um perfil de segurança superior, havendo no entanto registos de hipotensão ortostática pelo que, quando prescritos, o paciente deve ser alertado para este efeito e educado a, quando adotar a posição ereta, evitar fazê-lo de forma brusca. Estes medicamentos devem ser suspensos no caso de este efeito ser persistente.

Aconselha-se o uso de classes de medicamentos antidepressivos não tricíclicos, sendo, ao que tudo indica, os ISRS os mais adequados, uma vez que a sua utilização pode mesmo ter efeitos benéficos nestes doentes.

O tratamento psicológico diminui o risco de eventos cardiovasculares recorrentes e aumenta a sobrevivência a longo prazo, pelo que deve ser iniciado o mais precocemente possível.

3. Depressão e Cancro

Tendo em conta que atualmente a grande maioria das situações oncológicas têm ainda uma carga emocional de peso e que existem diversos cancros que são considerados uma sentença de morte, em pacientes diagnosticados com cancro, o médico deve ter atenção redobrada para o aparecimento de sintomas depressivos e depressão major.

Pode ser conveniente reencaminhar o indivíduo para uma consulta de psiquiatria assim que seja feito o diagnóstico de doença oncológica e o seguimento deve continuar até pouco depois de o cancro ser tratado ou por toda a vida. Nestes pacientes, pode ser possível realizar o diagnóstico de depressão através de entrevistas estruturadas.

Nestes doentes em particular, regista-se um aumento do desejo de morte antecipada, pelo que os profissionais de saúde devem, em todas as consultas, estar alerta para o agravamento dos sintomas depressivos e o surgimento de ideias suicidas.

Pode ser importante dar a conhecer à família do indivíduo os sinais de alerta para o suicídio e o médico deve envolver familiares e amigos no seguimento do doente.

O tratamento pode ser feito com Antidepressivos Tricíclicos em todos os pacientes, exceto naqueles que apresentam patologia do foro cardiovascular, nos quais se deve iniciar tratamento com IMAOs, a fluoxetina, a trazodona e a bupropiona.

O paciente pode ser medicado com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina cuja eficácia no tratamento da depressão está comprovada, embora não existam evidências da superioridade de um fármaco em relação a outro.

A Terapia Cognitivo-Comportamental pode ser realizada, embora a sua eficácia seja discreta e deve ser realizada quando o doente começa a mostrar melhoras no humor.

Em casos mais graves, deve recorrer-se à terapia eletroconvulsiva.

O tratamento deve ser mantido por, no mínimo, 4 meses a fim de evitar recaídas.

4. Depressão e Asma

Os pacientes asmáticos, em particular aqueles com sintomas disruptivos são mais suscetíveis a sofrer de depressão do que a população em geral, pelo que o rastreio desta patologia mental deve ser efetuado com frequência.

Além disso, como estes pacientes são frequentemente tratados com esteroides em altas doses, a distinção entre depressão de major ou depressão com origem neste tipo de medicamentos é crucial. A solução para a depressão pode passar apenas pela suspensão dos esteroides em altas doses.

A tartrazina presente em alguns medicamentos antidepressivos pode provocar exacerbações agudas da asma pelo que o uso de fármacos que contenham este corante deve ser evitado. Em alternativa podem ser realizados testes de sensibilidade, embora este exame possa ser dispendioso ou mesmo desnecessário.

Os melhores antidepressivos indicados no tratamento de pacientes com asma e depressão parecem ser a amitriptilina e a trimipramina. Estes Tricíclicos não contêm o corante tartrazina e possuem um potente efeito anticolinérgico que, em teoria, pode melhorar os sintomas típicos da asma.

Outros antidepressivos que podem ser eficazes são os tricíclicos imipramina, doxepina, desipramina, nortriptilina e protriptilina, os Inibidores da Monoaminoxidase e outros medicamentos como a amoxapina e a marprotilina.

Os β -agonistas mais seletivos parecem ser seguros quando administrados com Antidepressivos Tricíclicos, o que não se verifica com a epinefrina. Desta forma quando são prescritos Tricíclicos, a epinefrina deve ser substituída.

Os Inibidores da Monoaminoxidase devem ser evitados em pacientes que utilizam simpaticomiméticos, uma vez que a sua utilização simultânea pode incorrer em crises hipertensivas.

Conclusão

Até à data, diversos estudos têm vindo a demonstrar que pacientes com doenças crónicas do foro médico têm maior probabilidade de vir a sofrer de depressão durante a vida. A vasta interação entre a depressão e as doenças crónicas pode acarretar consequências devastadoras com o aumento da gravidade dos sintomas experimentados, comprometimento funcional e diminuição da adesão à terapêutica proposta e da autogestão. Não se mostra, portanto, surpreendente que a coexistência de depressão e doenças crónicas conduza a um aumento exponencial dos gastos em saúde, quer em dimensões individuais, quer em termos de comunidade.

Devido à interação entre doença crónica e depressão, deve procurar-se desenvolver e testar a efetividade clínica e o custo-benefício de sistemas de manutenção integrada destes dois componentes. Existem evidências preliminares de uma moderada efetividade da medicação antidepressiva no tratamento da depressão na doença crónica, particularmente no caso da doença cardíaca, cancro e artrite. As terapias psicológicas, nomeadamente a Terapia Cognitivo-Comportamental, também têm demonstrado capacidade para reduzir a depressão e a ansiedade em pacientes com cancro. Embora estes tratamentos sejam promissores e se espere que conduzam a melhorias no humor e bem-estar dos doentes, em geral, os estudos efetuados usufruíram de uma amostra relativamente diminuta de pacientes, sendo, por isso, necessário realizar mais pesquisas.

Além disso, tendo em conta o aumento marcado da morbimortalidade de pacientes com depressão associada a patologias físicas, pode concluir-se que as pesquisas para encontrar soluções efetivas se encontram atrasadas em anos.

Com a pesquisa efetuada e elaboração desta monografia, deixa-se aqui uma nova proposta de abordagem no âmbito da psiquiatria de pacientes que sejam recém diagnosticados com doenças crónicas.

Esta proposta necessita de estudos mais aprofundados no campo clínico que possivelmente permitirão efetuar ajustes e elaborar um protocolo com o maior rigor possível com vista a melhorar a capacidade de diagnóstico, tratamento e monitorização da depressão em doentes com outras patologias crónicas.

Bibliografia

1. OMS. Noncommunicable diseases. Fact sheet. 2013.
2. OMS. Global Action Plan for The Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Geneva 2013.
3. Veale B. Meeting the challenge of chronic illness in general practice. *The Medical journal of Australia*. 2003;179(5):247-9.
4. Saúde e Incapacidades em Portugal 2011. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, IP; 2011.
5. Andreasen NC, Black DW. *Introductory Textbook of Psychiatry*. Fourth ed. United States: American Psychiatry Publishing Inc, Washington DC, London UK; 2006. 672 p.
6. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 - 2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
7. OMS. Depression. Fact sheet N°369. 2012.
8. Saraiva CB, Cerejeira J. *Psiquiatria fundamental*. Lisboa: LIDEL; 2014.
9. Carvalho AA, Nogueira PJ, Silva AJ, Rosa MV, Alves MI, Afonso D, et al. Portugal - Saúde Mental em números - 2013. In: Saúde D-Gd, editor. Lisboa: Letra Solúvel - Publicidade e Marketing, Lda; 2013. p. 59.
10. Wulsin L, Vaillant G, Wells V. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*. 1999;61:6-17.
11. Wilhelm K, Mitchell P, Slade T, Brownhill S, Andrews G. Prevalence and correlates of DSM-IV major depression in an Australian survey. *J Affect Dis*. 2003;75:155-62.
12. *Depression and Chronic Illness*. NAMI. 2009.
13. Alderson SL, Foy R, Glidewell L, House AO. Patients understanding of depression associated with chronic physical illness: a qualitative study. *BMC Family Practice*. 2014;15:37.
14. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
15. Wells K, Golding J, Burnam M. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without medical conditions. *Am J Psychiatry*. 1988;145:976-81.
16. Kurdyak PA, Gnam WH. Medication management of depression: the impact of comorbid chronic medical conditions. *J Psychosom Res*. 2004;57(6):565-71.
17. Katz I. On the inseparability of mental and physical health in aged persons: lessons from depression and medical comorbidity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1996;4:1-16.
18. Katon W, Korff MV, Lin E, Walker E, Simon G, Bush T, et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA*. 1995;273(13):1026-31.
19. Sherbourne C, Hays R, Ordway L, DiMatteo M, Kravitz R. Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med*. 1992;15(5):447-68.
20. DiMatteo M, Lepper H, Croghan T. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2101-7.
21. Ormel J, VonKorff M, Ustun T, Pini S, Korten A, Oldehinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA*. 1994;272(22):1741-8.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5 ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
23. Borowsky S, Rubenstein L, Meredith L, Camp P, Jackson-Triche M, Wells K. Who is at risk of nondetection of mental health problems in primary care? *J Gen Intern Med*. 2000;15:381-8.
24. Rost K, Nutting P, Smith J, Coyne J, Cooper-Patrick L, Rubenstein L. The role of competing demands in the treatment provided primary care patients with major depression. *Arch Fam Med*. 2000;9(2):150-4.
25. Klinkman M. Competing demands in psychosocial care. A model for the identification and treatment of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19(2):99-111.

26. Klinkman M, Schwenk T, Coyne J. Depression in primary care- more like asthma than appendicitis: the Michigan depression project. *Can J Psychiatry*. 1997;42(9):966-73.
27. Redelmeier D, Tan S, Booth G. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *The New England journal of medicine*. 1998;338(21):1516-20.
28. Nutting P, Rost K, Smith J, Werner J, Elliot C. Competing demands from physical problems: effect on initiating and completing depression care over 6 months. *Arch Fam Med*. 2000;9(10):1059-64.
29. Simon GE. Treating depression in patients with chronic disease. *West J Med*. 2001;175(5):292-3.
30. Yesavage J, Brink T, Rose T, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49.
31. Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. The prevalence of co-morbid depression in adults with diabetes: a meta analysis. *Diabetes Care*. 2001;24:1069-78.
32. Lustman P, Clouse R, Freedland K. Management of major depression in adults with diabetes. Implications of recent trials. *Semin Clin Neuropsychol*. 1998;3:102-14.
33. Ciechanowski P, Katon W, Russo J. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of internal medicine*. 2000;160(21):3278-85.
34. Beckham E, Leber W. *Handbook of Depression*. 2 ed. New York: The Guilford Press; 1995.
35. Lustman P, Clouse R, Carney R. Depression and the reporting of diabetes symptoms. *Int J Psychiatry Med*. 1988;18(4):295-303.
36. Groot Md, Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63(4):619-30.
37. Arthur H. Depression, isolation, social support and cardiovascular disease in older adults. *J Cardiovasc Nurs*. 2006;21(5 Suppl 1):S2-7.
38. Sullivan M, LaCroix A, Spertus J, Hecht J. Effects of anxiety and depression on function and symptoms in patients with coronary heart disease: a 5-year prospective study. *Am J Cardiol*. 2000;86:1135-40.
39. Glassman A, Shapiro P. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):4-11.
40. Lespérance F, Frasere-Smith N. Negative emotions and coronary heart disease: getting to the heart of the matter. *Lancet*. 1996;347(8999):414-5.
41. Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. *Depression and Anxiety*. 1998;8(1):71-9.
42. Banki C, Karmacsi L, Bissette G, Nemeroff C. CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1992;2(2):107-13.
43. Cummings S, Elde R, Ellis J, Lindall A. Corticotropin-releasing factor immunoreactivity is widely distributed within the central nervous system of the rat: an immunohistochemical study. *J Neurosci*. 1983;3(7):1355-68.
44. Roy A, Pickar D, Jong JD, Karoum F, Linnoila M. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):849-57.
45. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(5):353-70.
46. Lefkovits J, Plow E, Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *The New England journal of medicine*. 1995;332(23):1553-9.
47. Yeragani V, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I, et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 1991;37(1):35-46.
48. Yeragani V, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, et al. Effect of imipramine treatment on heart rate variability measures. *Neuropsychobiology*. 1992;26(1-2):27-32.
49. Roose S, Glassman A, Dalack G. Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1989;50 Suppl(12-6):discussion 17.
50. Bigger JJ, Kleiger R, Fleiss J, Rolnitzky L, Steinman R, Miller J. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61(4):208-15.

51. Carney R, Saunders R, Freedland K, Stein P, Rich M, Jaffe A. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995;76(8):562-4.
52. deClerck F. Effects of serotonin on platelets and blood vessels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl(5):S1-5.
53. Pandey G, Pandey S, Janicak P, Marks R, Davis J. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry.* 1990;28(3):215-22.
54. Nemeroff C, Knight D, Franks J, Craighead W, Krishnan K. Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression. *Am J Psychiatry.* 1994;151(11):1623-5.
55. Cerrito F, Lazzaro M, Gaudio E, Arminio P, Aloisi G. 5HT₂-receptors and serotonin release: their role in human platelet aggregation. *Life Sci.* 1993;53(3):209-15.
56. Evans D, Charney D, Lewis L, Golden R, Gorman J, Krishnan K, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry.* 2005;58:175-89.
57. Rodin G, Lloyd N, Katz M, Green E, Mackay J, Wong R, et al. The treatment of depression in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2007;15:123-36.
58. Chochinov H, Wilson K, Enns M, Mowchun N, Lander S, Levitt M, et al. Desire for death in the terminally ill. *Am J Psychiatry.* 1995;152(8):1185-91.
59. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Kaim M, Funesti-Esch J, Galietta M, et al. Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA.* 2000;284(22):2907-11.
60. Rodin G, Katz M, Lloyd N, Green E, Mackay J, Wong R, et al. Treatment of depression in cancer patients. *Curr Oncol.* 2007;14(5):180-8.
61. Schade C, Jones EJ, Wittlin B. A ten-year review of the validity and clinical utility of depression screening. *Psychiatr Serv.* 1998;49(1):55-61.
62. Pignone M, BN BG, Rushton J, Burchell C, Orleans C, Mulrow C, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136(10):765-76.
63. Mancuso CA, Peterson MGE, Charlson ME. Effects of Depressive Symptoms on Health-Related Quality of Life in Asthma Patients. *J Gen Intern Med.* 2000;15(5):301-10.
64. Goldney R, Ruffin R, Fisher L, Wilson D. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *The Medical journal of Australia.* 2003;178(9):437-41.
65. Miller B. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(3 Pt 2):481-6.
66. Lyketsos G, Karabetsos A, Jordanoglou J, Liokis T, Armagianidis A, Lyketsos C. Personality characteristics and dysthymic states in bronchial asthma. *Psychother Psychosom.* 1984;41(4):177-85.
67. Fitzpatrick M, Engleman H, Whyte K, Deary I, Shapiro C, Douglas N. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax.* 1991;46(8):569-73.
68. Allen G, Hickie I, Gandevia S, McKenzie D. Impaired voluntary drive to breathe: a possible link between depression and unexplained ventilatory failure in asthmatic patients. *Thorax.* 1994;49(9):881-4.
69. Thompson W, Thompson T. Treating depression in asthmatic patients. *Psychosomatics.* 1984;25(11):809-12.
70. Belloch A, Perpiñá M, Paredes T, Giménez A, Compte L, Baños R. Bronchial asthma and personality dimensions: a multifaceted association. *J Asthma.* 1994;31(3):161-70.
71. Yellowlees P, Ruffin R. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest.* 1989;95(6):1298-303.
72. Jones N, Kinsman R, Dirks J, Dahlem N. Psychological contributions to chronicity in asthma: patient response styles influencing medical treatment and its outcome. *Med Care.* 1979;17(11):1103-18.
73. Prince M, Harwood R, Thomas A, Mann A. A prospective population-based cohort study of the effects of disablement and social milieu on the onset and maintenance of late-life depression. The Gospel Oak Project VII. *Psychol Med.* 1998;28(2):337-50.
74. Ani C, Bazargan M, Hindman D, Bell D, Rodriguez M, Baker R. Comorbid Chronic Illness and the Diagnosis and Treatment of Depression in Safety Net Primary Care Settings. *JABFM.* 2009;22(2):123-35.
75. Koike A, Unutzer J, Wells K. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1738-45.

76. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370:851-58.
77. Melfi C, Chawla A, Croghan T, Hanna M, Kennedy S, Stredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:1128-32.
78. Schulberg H, Block M, Madonia M, Scott C, Rodriguez E, Imber S, et al. Treating major depression in primary care practice: eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:913-9.
79. Coulehan J, Schulberg H, Block M, Madonia M, Rodriguez E. Treating depressed primary care patients improves their physical, mental, and social functioning. *Archives of internal medicine*. 1997;157:1113-20.
80. Lustman P, Griffith L, Gavard J, Clouse R. Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1631-9.
81. Robertson M, Katona C. Depression and physical illness. *Perspectives in Psychiatry*. Vol 6. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1997.
82. Goodnick P, Henry J, Buki V. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:128-36.
83. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000. Updated 2007(4):CD001312.
84. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns*. 2003;51:5-15.
85. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa: LIDLE; 2014.
86. Melle Jv, Jonge Pd, Berg Mvd, Pot H, Veldhuisen Dv. Treatment of depression in acute coronary syndromes with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*. 2006;66(16):2095-107.
87. Wulsin L. Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harv Rev Psychiatry*. 2004;12(2):79-93.
88. Arana G, Hyman S. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. Second ed. Boston: Little Brown, p61; 1991.
89. Charney D, Menkes D, Heninger G. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(10):1160-80.
90. Balogh S, Fitzpatrick D, Hendricks S, Paige S. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(2):201-6.
91. Roose S, Pollack B, Kennedy J, Nelson J, McCafferty J, Gergel I, editors. Paroxetine versus nortriptyline in ischemic heart disease. *Proceedings of the American Psychiatric Association Annual Meeting*; 1997; San Diego, CA.
92. Frasure-Smith N. In-hospital symptoms of psychological stress as predictors of long-term outcome after acute myocardial infarction in men. *Am J Cardiol*. 1991;67(2):121-7.
93. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94:327-90.
94. Barsevick A, Sweeney C, Haney E, Chung E. A systematic qualitative analysis of psychoeducational interventions for depression in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29(1):73-84.
95. Osborn R, Demoncada A, Feuerstein M. Psychosocial interventions for depression, anxiety, and quality of life in cancer survivors: metaanalyses. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(1):13-34.
96. Lee M, Gentry A, Schwartz R. Tartrazine-containing drugs. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15(10):782-8.
97. Tartrazine: a yellow hazard. *Drug Ther Bull*. 1980;18(14):53-5.
98. Bredford B, Wade-West S. Sensitivity to tartrazine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6359):148.
99. Farr R, Spector S, Wangaard C. Evaluation of aspirin and tartrazine idiosyncrasy. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(6 (Part 2)):667-8.
100. Miller K. Sensitivity to tartrazine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6355):1597-8.
101. Brady R, Easton J. The value of atropine in the documentation of reversible airways obstruction. *Ann Allergy*. 1979;42(4):211-7.

A Depressão na Doença Crónica

102. Boakes A, Laurence D, Teoh P, Barar F, Benedikter L, Prichard B. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *Br Med J.* 1973;1(5849):311-15.