



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Faculdade Ciências da Saúde

Depressão e comorbilidades orgânicas

Adriana Maria Arantes Pinheiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Juliana da Silva Nunes

Covilhã, Maio de 2019

Agradecimentos

É com enorme satisfação que termino esta que será a última etapa do meu percurso acadêmico.

Não posso deixar de agradecer a todos aqueles que me acompanharam neste percurso.

O primeiro agradecimento é dirigido à minha família, aos meus pais e aos meus irmãos. Sem eles, nunca teria chegado onde cheguei e, por isso, serei eternamente grata.

Quero também agradecer ao meu namorado, pela paciência durante estes anos de faculdade e pelo apoio na realização desta tese.

A todos os amigos que me acompanharam de perto nesta jornada, obrigada por tudo! Um agradecimento especial à Leonor Gomes, que continua a ser um pilar na minha vida.

Para terminar, gostava de agradecer à minha orientadora, Dra. Juliana da Silva Nunes, por ter aceite orientar-me, pela paciência e apoio durante a realização da tese.

A todos, muito obrigada.

Resumo

As perturbações depressivas são caracterizadas por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa, autoestima baixa, fadiga, perturbações do sono e/ou do apetite e peso, sensação de cansaço e baixo nível de concentração.

O número total de indivíduos com depressão a nível mundial foi estimado, em 2015, em mais de 300 milhões, o equivalente a 4,4% da população mundial. É mais prevalente no sexo feminino (5,1%) do que no masculino (3,6%). Normalmente tem início na terceira década de vida e atinge um pico de prevalência na idade adulta (acima de 7,5% entre as mulheres com 55-74 anos e acima de 5,5% entre os homens). A prevalência entre homens e mulheres iguala-se por volta dos 70 anos.

A depressão é uma patologia subdiagnosticada e subtratada. Cerca de metade dos doentes com depressão não procuram ajuda e, dos que a procuram, cerca de metade não são diagnosticados. Quando adequadamente identificada, é, muitas vezes, tratada de forma inadequada ou com doses insuficientes de medicação, o que leva à manutenção de sintomas residuais, que comprometem a sua evolução clínica. Apenas 35% dos doentes são diagnosticados e tratados adequadamente. É uma patologia multifatorial, salientando-se como principais condições etiológicas a genética, a personalidade, as experiências na infância, os eventos precipitantes, alterações endócrinas e do sistema imune, aspetos cognitivos e alterações dos neurotransmissores.

O tratamento da depressão assenta na terapia farmacológica e em psicoterapia concomitante. Em casos severos ou refratários pode ser realizada ECT.

Existe uma relação bidirecional entre depressão e doenças orgânicas crónicas. Os comportamentos adversos e as mudanças psicobiológicas associadas com a depressão, aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças crónicas. Por outro lado, as alterações biológicas e as complicações associadas às doenças crónicas podem precipitar episódios depressivos, aumentando o risco de morbilidade e mortalidade. Indivíduos com doenças crónicas têm taxas 2 a 3 vezes mais elevadas de depressão *major*. A associação entre depressão e doenças orgânicas é muito frequente, levando a pior evolução tanto do quadro psiquiátrico como da doença orgânica, a menor adesão às orientações terapêuticas e a maior morbilidade e mortalidade. Diversas doenças estão claramente associadas à depressão, com maior destaque para as doenças endócrinas, cardiovasculares, neurológicas e oncológicas.

Palavras-Chave

Depressão; Comorbilidades médicas; Mortalidade e morbilidade;

Abstract

Depressive disorders are characterized by: sadness; loss of interest; feelings of guilt or low self-esteem; fatigue; sleep, appetite or weight disorders; feeling tired or low levels of concentration.

The number of individuals with depression worldwide, in 2015, was estimated to be superior to 300 million, the equivalent of 4,4% of the entire world population. The prevalence of depression is higher in female individuals (5,1%) than in males (3,6%). Normally, it starts in the third decade of life and it reaches the highest levels of prevalence in adulthood (above 7,5% amongst women with 55-74 years and above 5,5% amongst men). The prevalence amongst men and women reaches the same levels around the age of 70.

Depression is an under-diagnosed and under-treated pathology. About half the patients with depression do not seek help, and those who do, half of them are not diagnosed. When diagnosed correctly, it's often treated inappropriately, with insufficient doses of medicine, which leads to maintenance of residual symptoms, that compromise the clinical prognosis of patients. Only 35% of patients are diagnosed and treated properly. It is a multifactorial pathology. As main etiological factors stand out: genetic factors, personality, childhood experiences, precipitating events, cognitive theory, monoamine hypothesis, endocrine and immunological changes.

The treatment for depression is a combination of pharmacological therapy and psychotherapy. In severe cases, or cases that don't respond to the pharmacological therapy, it is advisable to start ECT.

There is a bidirectional relationship between depression and chronic diseases. The adverse health behaviors and psychobiological changes associated with depression raise the risk of developing chronic diseases. In the other hand, the biological changes and the complications that arise from chronic diseases can precipitate or worsen depressive episodes, increasing their morbidity and mortality risk. Patients with chronic diseases have 2 to 3 times higher rates of depression. The association between major depression and other clinical conditions is frequently observed, leading to worse prognosis, both on the psychiatric and clinical conditions, less adherence to therapy guidelines and increased rates of morbidity and mortality. Several diseases are clearly linked to depression, typical examples are endocrine, cardiovascular, neurological and neoplastic diseases.

Keywords

Depression; Medical comorbidities; Mortality and morbidity;

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice	v
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Acrónimos	viii
Introdução.....	1
Metodologia	2
Capítulo 1: Depressão	3
1. Definição.....	3
2. Epidemiologia e Prevalência	3
3. Subdiagnóstico	4
4. Etiologia.....	5
5. Fatores de Risco	8
6. Curso da doença	8
7. Apresentação clínica.....	8
8. Diagnóstico	10
9. Abordagem terapêutica	12
Capítulo 2: Comorbilidades da depressão	19
2.1. Mecanismos biológicos.....	20
2.2. Depressão e Diabetes.....	22
2.3. Depressão e Doença Cardiovascular	23
2.4. Depressão e Obesidade.....	24
2.5. Depressão e Doenças Neurológicas.....	25
2.6. Depressão e Doenças Oncológicas.....	27
Conclusão	29
Bibliografia.....	31

Lista de Figuras

Figura 1 - Modelo cognitivo da depressão	6
Figura 2 - Interação bidirecional entre depressão e doenças crónicas	20
Figura 3 - Efeitos fisiológicos da depressão	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Achados clínicos da depressão.	9
Tabela 2 - Sintomas diagnósticos de depressão.	11
Tabela 3 - Classes de Antidepressivos.	13
Tabela 4 - Comparação dos efeitos adversos dos antidepressivos mais comuns na prática clínica.	14
Tabela 5 - Risco de mortalidade em pacientes com IC com e sem depressão prévia.	23

Lista de Acrónimos

Dalys - Disability adjusted life years

OMS - Organização Mundial de Saúde

DSM - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais

5-HT - Serotonina

NE - Norepinefrina

DA - Dopamina

MAO - Monoaminoxidase

ADT - Antidepressivos tricíclicos

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

AV - Auriculoventriculares

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

PA - Pressão arterial

AD - Antidepressivos

ECT - Eletroconvulsivoterapia

HH - Hipotálamo-hipofisário

CV - Cardiovascular

DM - Diabetes *mellitus*

NYHA - New York Heart Association

IMC - Índice de massa corporal

Introdução

A Depressão *major* é, das perturbações psiquiátricas, a mais comum. É uma patologia crónica debilitante que pode prejudicar todos os aspetos da vida afetando milhões de pessoas em todo o mundo (1,2,3). Tem-se verificado um aumento na prevalência, consequência do aumento dos indivíduos em risco, do aumento da esperança média de vida e do aumento dos níveis de stresse (4,3). O número total de indivíduos com depressão a nível mundial foi estimado, em 2015, em mais de 300 milhões, o equivalente a 4,4% da população mundial (3).

A depressão é classificada pela OMS como a doença que mais contribui para os DALYS (Disability adjusted life years), sendo em 2015, responsável por 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade (3).

Os comportamentos adversos e as mudanças psicobiológicas associadas com a depressão aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças crónicas e as mudanças biológicas e complicações associadas às doenças crónicas podem precipitar episódios depressivos, aumentando o risco de morbilidade e mortalidade aquando da concomitância de depressão e doenças crónicas (11,12,13,14).

Com esta dissertação pretende-se sintetizar de forma global todos os aspetos da depressão, sendo depois abordadas algumas das várias comorbilidades que se associam a esta patologia, na tentativa de sensibilizar para a importância da deteção precoce e tratamento adequado da depressão.

Metodologia

Este trabalho de revisão incide sobre a depressão e a ocorrência de comorbidades associadas a esta, com especial ênfase nas alterações relacionadas com a diabetes, a doença cardiovascular, a obesidade, as doenças neurológicas e as doenças oncológicas.

Critérios de Pesquisa

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e de revisão em programas de pesquisa na Internet, tais como, PubMed e Google Scholar, com as seguintes palavras-chave: “Depression”, “Medical comorbidities”, “Mortality and morbidity”.

A pesquisa foi feita no período compreendido entre outubro de 2018 e fevereiro de 2019.

Houve também recurso a bibliografia pertinente de autores de referência, tendo sido selecionados artigos em português e inglês, sem critério temporal.

Capítulo 1: Depressão

1. Definição

As perturbações depressivas fazem parte das perturbações do humor, também designadas por doenças afetivas. Atualmente, considera-se que englobam dois tipos principais de episódios: depressivo e maníaco.

Os episódios depressivos são caracterizados por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa, autoestima baixa, fadiga, perturbações do sono e/ou do apetite e do peso, sensação de cansaço e baixo nível de concentração (3,5). Pode ser duradoura ou recorrente (cerca de 80%) (9), com altas taxas de cronicidade, prejudicando os domínios físico e psicossocial, com alta taxa de morbimortalidade (6,3,7,8). Na sua forma mais grave, a depressão pode levar ao suicídio (9,3,10). À medida que a severidade da doença vai aumentando a incapacidade associada progride e a qualidade de vida diminui.

2. Epidemiologia e Prevalência

A Depressão *major* é, das perturbações psiquiátricas, a mais comum, com uma prevalência de 17,3% em toda a vida (7). O número total de indivíduos com depressão a nível mundial foi estimado, em 2015, em mais de 300 milhões, o equivalente a 4,4% da população mundial (3).

Classificada pela OMS como a doença que mais contribui para os DALYS, em 2015, verificou-se ser responsável por 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade (3). As mortes por suicídio atingem quase 800 mil por ano (9,3,10). Foi responsável, em 2015, por um total global de mais de 50 milhões de anos de vida com incapacidade, tendo, em mais de 80% dos casos ocorrido em países de baixo e médio rendimento. As taxas variaram de 640 anos de vida com incapacidade por 100.000 habitantes na Região do Pacífico Ocidental, a mais de 850 em países de baixo e médio rendimento da Região Europeia (9,3,10).

É mais prevalente no sexo feminino (5,1%) do que no masculino (3,6%). Normalmente tem início na terceira década de vida e atinge um pico de prevalência na idade adulta (acima de 7,5% entre as mulheres com 55-74 anos e acima de 5,5% entre os homens) (16). A prevalência entre homens e mulheres iguala-se por volta dos 70 anos (17,3). Sendo uma patologia bastante subdiagnosticada, estima-se que a prevalência mundial seja bastante superior aos valores apresentados (2).

3. Subdiagnóstico

Uma grande percentagem de doentes com depressão é incorretamente diagnosticada e tratada. Cerca de metade dos doentes com depressão não procuram ajuda e, dos que a procuram, cerca de metade não são diagnosticados. Quando adequadamente identificada, é, muitas vezes, tratada de forma inadequada ou com doses insuficientes de medicação, o que leva à manutenção de sintomas residuais, que comprometem a sua evolução clínica. Apenas 35% dos doentes são diagnosticados e tratados adequadamente (2). Em Portugal, apenas 37,4% das pessoas com depressão *major* acede a cuidados clínicos no primeiro ano (3).

A depressão não tratada diminui substancialmente a esperança média de vida e, quando se apresenta com comorbilidades orgânicas, afeta a mortalidade, a morbilidade e os custos associados. A alteração no prognóstico associada a essas comorbilidades, a diminuição da esperança média de vida e o declínio funcional crescente com a evolução da doença, impõe a necessidade de se analisar as razões para o subdiagnóstico e o subtratamento da depressão (2,18,13).

Causas para subdiagnóstico (4,7):

- O estigma associado às doenças mentais que leva à falta de procura de ajuda;
- Falta de conhecimento sobre estas entidades por parte dos profissionais de saúde;
- Medo de tratar perturbações mentais por parte dos profissionais de saúde;
- Presença concomitante de sintomas físicos (69% das pessoas com depressão reportaram apenas sintomas somáticos como motivação de consulta);
- Concomitância de doenças físicas;
- Negação;
- Sintomatologia que reduz a iniciativa em procurar ajuda;
- Abandono do tratamento.

O reconhecimento e tratamento adequado da depressão é crucial, não só porque reduz o sofrimento dos doentes, mas também porque diminui as taxas de mortalidade, devido não só à menor mortalidade associada a complicações, bem como à diminuição das taxas de suicídio (4,7).

São necessárias a melhoria da capacidade de reconhecimento e tratamento da doença, (através de uma melhor formação dos estudantes e especialistas relativamente aos sinais de alarme, ao diagnóstico e à gestão e tratamento da doenças mentais), uma maior consciencialização a nível da população em geral para a gravidade da patologia e a existência de tratamentos eficazes, a insistência no ensino do doente e da família sobre a maneira mais apropriada de lidar com a doença e de como prevenir a sua consequência mais trágica, o suicídio (6), a elaboração de *guidelines* e protocolos que deverão ser acessíveis quer aos doentes quer aos profissionais de saúde, o desenvolvimento de práticas colaborativas entre os profissionais de saúde e, por fim, continuar a pesquisa na área, na tentativa de aperfeiçoar o tratamento dos doentes, especialmente dos que apresentam várias comorbilidades (4,7,6).

4. Etiologia

A depressão é uma patologia multifatorial (19,20,15,8,21).

Como principais condições etiológicas salientam-se a genética, a personalidade, as experiências na infância, os eventos precipitantes, alterações endócrinas e do sistema imune, aspetos cognitivos e alterações dos neurotransmissores (19,20,15,8,21).

4.1. Genética

Quando um familiar de 1º grau apresenta depressão, o risco para a doença aumenta cerca de 3 vezes. A hereditariedade da depressão é poligénica e a contribuição genética pode ser expressada diretamente, através de modificações no circuito cortical ou, indiretamente, através dos efeitos na personalidade e nos mecanismos de *coping* (19,20,15,8,21).

4.2. Personalidade

Certos tipos de personalidade estão mais associados a alterações do humor, influenciando a forma como os indivíduos reagem a eventos adversos, tornando mais prováveis o aparecimento da doença (19,20,15,8,21). O neuroticismo predispõe à depressão. A sociotropia, caracterizada por um investimento excessivo nas relações interpessoais, é um traço de personalidade que aumenta o risco de depressão após eventos adversos (19,20,15,8,21).

4.3. Experiências na infância

As experiências vivenciadas na infância têm grande influência na predisposição para alterações do humor (19,20,15,8,21). Privação de relação parental, qualquer tipo de violência (psicológica, física, abuso sexual), falta de cuidados adequados, relação parental disfuncional (tanto desleixo como excesso de proteção) são as principais experiências na infância que se associam ao aparecimento da depressão (19,20,15,8,21).

4.4. Eventos precipitantes

A depressão pode ser precipitada por vários acontecimentos, nomeadamente doenças orgânicas e seus tratamentos, eventos adversos e stressantes e suporte e integração social pobres (19,20,15,8,21). Todas as doenças cursam com níveis de stress aumentados, os quais podem desencadear alterações do humor em indivíduos predispostos, havendo, no entanto, patologias que acarretam maior risco. A síndrome de Cushing, por exemplo, aumenta o risco de depressão em 50% (19,20,15,8,21).

4.5. Distorções cognitivas

O modelo cognitivo baseia-se na teoria de Beck, a qual identifica as distorções cognitivas como desencadeantes de pensamentos automáticos negativos (19,20,15,8,21). As distorções cognitivas são pensamentos disfuncionais que se estabelecem cedo na vida, normalmente por eventos adversos na infância e que afetam a forma como os indivíduos respondem ao stress e às adversidades (19,20,15,8,21).

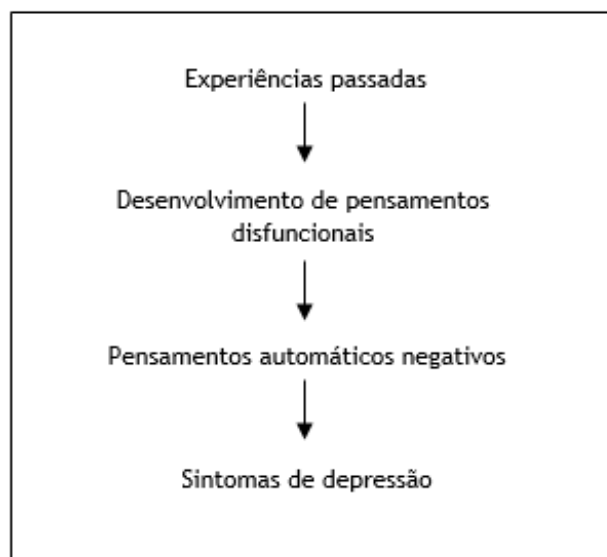


Figura 1 - Modelo cognitivo da depressão. Adaptado de Fazel, 2018.

4.6. Alterações dos neurotransmissores

A teoria monoaminérgica defende que a depressão pode ser causada por alterações no sistema monoaminérgico. Os neurotransmissores monoaminérgicos são a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, sendo as duas últimas designadas de catecolaminas (19,20,15,8,21). Esta hipótese é fundamentada principalmente na bioquímica dos neurotransmissores em doentes com distúrbios depressivos e nas propriedades farmacológicas partilhadas pelos antidepressivos (19,20,15,8,21).

A produção de serotonina no cérebro é dependente do triptofano, que se encontra diminuído na depressão, reduzindo também a concentração de 5-HT (19,20,15,8,21). Doentes com depressão que realizam tentativas de suicídio apresentam menores níveis de 5-HT (19,20,15,8,21). Nos doentes em risco, a diminuição do 5-HT, da NA e da DA é suficiente para causar depressão (19,20,15,8,21).

4.7. Alterações endócrinas

A disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário desencadeia níveis elevados de cortisol através da elevação da ACTH (19,20,15,8,21). O teste de supressão da dexametasona, em que a administração desta diminui os níveis de cortisol, encontra-se alterado em doentes com depressão. Os níveis elevados de cortisol aumentam o risco de depressão (19,20,15,8,21).

4.8. Sistema imune

Estudos recentes evidenciam que alterações no sistema imune aumentam o risco de desenvolver depressão. A ativação imunológica aumenta a libertação de citocinas pró-inflamatórias, as quais são responsáveis por provocar hiper-reactividade do eixo HH e, portanto, desencadear depressão (19,20,15,8,21).

5. Fatores de Risco

A depressão afeta 4,4% da população mundial (3). Inicia-se normalmente na terceira década de vida (16). Os fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia são (22,13,10,16,8): Idade avançada; Sexo feminino; Raça afro-americana; História de ansiedade; Personalidade neurótica; Experiências adversas na infância; Eventos stressantes; Baixo *status* socioeconómico; Comorbilidade psiquiátrica; Genética.

Os familiares de primeiro grau de indivíduos com transtorno depressivo *major* têm um risco 2 a 4 vezes mais elevado de desenvolver a doença do que a população em geral. O risco relativo parece ser mais alto para as formas de início precoce e recorrente (22,13).

6. Curso da doença

A idade de início da depressão varia amplamente e pode ocorrer em qualquer fase da vida. Cerca de metade dos casos ocorrem antes dos 21 anos (8).

Os sintomas depressivos atingem o pico na idade adulta jovem, decrescem na idade adulta e aumentam novamente na velhice. É aproximadamente por volta dos 70 anos que a prevalência entre os sexos se iguala (8).

A duração média de um episódio depressivo é de 6 meses. Cerca de 25% dos doentes apresentam episódios que duram mais de um ano e 80% apresentam depressão *major* recorrente. Na depressão recorrente, os intervalos entre os episódios vão-se tornando progressivamente inferiores. A remissão completa dos sintomas entre episódios ocorre em apenas 50% dos doentes (8,23).

7. Apresentação clínica

A depressão é uma patologia crónica, de elevada prevalência, que pode afetar vários aspetos biopsicossociais (24). As alterações que ocorrem na depressão estão listadas na tabela seguinte (2,5,17,25,26,27,28,29,30,31,24,32,33,34,35):

Tabela 1 - Achados clínicos da depressão.

<p>Físicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Perda ou ganho de apetite • Fadiga ou perda de energia • Perda da libido • Agitação ou lentificação psicomotora • Dores inexplicadas que não cedem ao tratamento • Perda ou ganho de peso • Alterações do sono - insónia ou hipersónia • Alterações do ciclo menstrual
<p>Psicológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humor deprimido persistente • Perda de memória • Acentuada diminuição do interesse ou prazer • Dificuldade em concentrar ou tomar decisões • Baixa autoestima • Sentimentos de desamparo • Pessimismo e desesperança • Irritabilidade • Ansiedade marcada • Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva • Pensamentos ou tentativa de suicídio
<p>Sociais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evição de contacto com amigos ou atividades sociais; • Deterioração das capacidades laborais; • Deterioração das relações familiares; • Isolamento social; • Negligência dos interesses e <i>hobbies</i>.

Distúrbios de sono estão presentes em 90% dos doentes deprimidos (31). Insónia ou fadiga são, frequentemente, a queixa principal apresentada. Quando a insónia está presente, assume a forma de insónia intermédia ou terminal. A insónia e hipersónia podem coexistir em 6% dos adultos e 8% dos adultos jovens, sendo mais comum em indivíduos do sexo feminino (5,8,31,10).

Em indivíduos idosos, as dificuldades de memória podem ser a queixa principal e ser confundidas com os sinais iniciais de uma demência (31,10,5,8,25).

As perturbações psicomotoras são pouco comuns, mas são indicativas de maior gravidade, assim como a presença de culpa delirante ou quase delirante. O doente pode apresentar agitação (incapacidade de ficar sentado quieto, agitar as mãos *etc.*) ou lentificação psicomotora (discurso, pensamento ou movimentos corporais lentificados; maior tempo de latência de resposta; fala diminuída em termos de volume, inflexão, quantidade ou variedade de conteúdos ou, mesmo, mutismo *etc.*) (31,10,5,8).

O humor é descrito pelo próprio como deprimido, triste, desesperançado ou desencorajado. Alguns doentes enfatizam queixas somáticas em vez de relatar sentimentos de tristeza. Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável em vez de triste. A perda de interesse ou prazer quase sempre está presente, pelo menos em algum grau (31,10,5,8).

O subdiagnóstico e subtratamento da doença pode resultar em agravamento da patologia que, na sua forma mais grave, pode levar ao suicídio. Pensamentos sobre morte, ideação suicida ou tentativas de suicídio são comuns (31,10,5,8).

Os sintomas somáticos incluem fadiga, perturbações do sono e do apetite. Os sintomas cognitivos da depressão incluem humor depressivo, pessimismo e sentimentos de culpa.

8. Diagnóstico

De acordo com a CID-10, o diagnóstico de depressão é feito quando os sintomas apresentados na tabela seguinte estão presentes durante um período de pelo menos duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior, devendo ainda estar presente pelo menos um dos seguintes sintomas: humor deprimido ou perda de interesse ou prazer (10,5). Os sintomas estão presentes na grande maioria dos dias e na maior parte do dia (10,5,36,28).

Tabela 2 - Sintomas diagnósticos de depressão.

Sintomas
1. Humor deprimido na maior parte do dia;
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia;
3. Perda ou ganho significativo de peso ou redução ou aumento do apetite ;
4. Insônia ou hipersônia ;
5. Agitação ou lentificação psicomotora ;
6. Fadiga ou perda de energia ;
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes);
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar , ou indecisão ;
9. Pensamentos recorrentes de morte , ideação suicida recorrente, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

É importante para o diagnóstico, além da presença destes sintomas, que estes não sejam atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica; que causem sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo; que a ocorrência do episódio depressivo *major* não seja melhor explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado; e, por fim, que nunca tenha havido um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco (10,5,36).

A CID-10 subclassifica o episódio depressivo e a perturbação depressiva recorrente de acordo com a gravidade (incluindo o número de sintomas) e a existência de sintomas psicóticos e somáticos. O episódio depressivo subclassifica-se ainda em leve, moderado ou grave.

As perturbações depressivas apresentam várias subcategorias:

- **Perturbação depressiva *major*/episódio depressivo:** Humor deprimido, perda de interesse e do prazer, pensamento negativo e diminuição da energia; dependendo do número e gravidade dos sintomas, pode ser categorizado como ligeiro, moderado ou grave (3,8,15).
- **Depressão psicótica:** Os sintomas depressivos vão-se tornando mais severos, com presença de delírios e/ou alucinações, podendo ocorrer turvação da consciência em casos mais graves. Trata-se de uma depressão grave (8,15).
- **Distímia:** Sintomas persistentes ou crónicos, semelhantes aos do episódio depressivo, mas menos intensos e durando mais tempo, não preenchendo os critérios para episódio depressivo *major*. Sintomas de intensidade variável que podem durar anos (3,8,15).
- **Depressão atípica:** Ansiedade marcada, fadiga extrema, humor reativo a estímulos e inversão dos sintomas vegetativos da depressão endógena (hipersónia, aumento do apetite e do peso) (8,15).

9. Abordagem terapêutica

a. Terapia Farmacológica

Os antidepressivos são preferencialmente classificados em função da ação farmacológica, que é mais útil na prática clínica (37,38,8).

Na tabela seguinte apresentam-se as classes de antidepressivos (37,38,8):

Tabela 3 - Classes de Antidepressivos.

ANTIDEPRESSIVOS	
Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetina • Paroxetina • Sertralina • Fluvoxamina • Escitalopram
Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (5- HT) e da norepinefrina (NE)	<ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina • Duloxetina
Inibidores da recaptção da serotonina e antagonistas alfa-2	<ul style="list-style-type: none"> • Trazodona
Inibidores da recaptção da dopamina (DA) e da NE	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropiom
Inibidores seletivos da recaptção de NE	<ul style="list-style-type: none"> • Reboxetina
Antagonistas alfa-2	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapina • Mianserina
Antidepressivos tricíclicos (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> • Imipramina • Desipramina • Clomipramina • Amitriptilina • Nortriptilina
Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)	<ul style="list-style-type: none"> • Moclobemida • Fenzina • Clorgilina • Iproniazida • Isocarboxazida

A escolha de um antidepressivo, não existindo diferenças significativas em termos de eficácia, deverá ter como base a sua tolerabilidade, segurança, menor custo, bem como a história individual do doente e os antecedentes de resposta a tratamentos realizados anteriormente (38,8). A tabela seguinte enumera os principais efeitos adversos relacionados com os principais fármacos usados na prática clínica (2,37,38,8,40,41,37).

Tabela 4 - Comparação dos efeitos adversos dos antidepressivos mais comuns na prática clínica.

Classe	Nome	Dosagem (mg/dia)	Efeitos adversos
ADT	Nortriptilina	50-150	Cardiotóxicos: Aumento da frequência cardíaca; Achatamento da onda T; Prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS; Hipotensão postural; Efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turva, obstipação, hipotensão, tonturas, retenção urinária); Aumento de peso em tratamento de longo prazo; Prejuízo cognitivo.
ISRS	Fluoxetina	20-80	Grande potencial para interações farmacológicas (exceto escitalopram e sertralina); Agitação; Alterações do sono; Disfunção sexual; Distúrbios gastrintestinais.
	Sertralina	50-200	
	Paroxetina	20-60	
	Escitalopram	10-30	
	Fluvoxamina	50-150	
Antidepressivos atípicos	Bupropiom	150-300	Agitação; Insônia; Náuseas; Convulsões.
	Mirtazapina	15-45	Aumento de peso; Sedação; Lentificação cognitiva; Distúrbios motores.
	Venlafaxina	75-300	Hipertensão sistólica (doses mais elevadas); Agitação; Insônia; Perda de peso; Disfunção sexual.
	Duloxetina	60-120	Náuseas; Elevação da PA dose-dependente.

i. Antidepressivos Tricíclicos

São os fármacos antidepressivos mais eficazes (8), no entanto, não são efetivos no tratamento de depressão em adolescentes (8). A ação depressiva tem início após duas semanas de uso (2,37,38,8).

Estes fármacos atuam a nível pré-sináptico, bloqueando a recaptção de monoaminas principalmente, a norepinefrina (NE) e a serotonina (5-HT) e, em menor proporção, a dopamina (DA), aumentando a sua concentração sináptica (37). Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos, alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos (2,37,38,8,19).

Os ADT podem induzir aumento da frequência cardíaca, achatamento da onda T, prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS, tendo, portanto, um uso restrito em cardiopatias (2,37,19). É imperativa uma avaliação cuidadosa do risco-benefício (37,38,8,19).

Em alguns doentes, a interrupção abrupta dos ADT é acompanhada de uma síndrome de descontinuação que ocorre nas primeiras 48 horas após a suspensão do antidepressivo. Clinicamente caracteriza-se por alterações gastrointestinais, ansiedade, irritabilidade, diarreia, sonhos vívidos, movimentos parkinsonianos ou acatisia (2,37,38,8,19).

ii. Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)

Os ISRSs inibem, de forma potente e seletiva, a recaptação da serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica (37,8). Os mais potentes são a sertralina e a paroxetina. São tão eficazes como os ADTs, mas apresentam melhor tolerabilidade e segurança, estando, por isso, associados a menores taxas de abandono. São mais seguros em doses mais elevadas (8,37,2). Estes fármacos foram extensivamente estudados em doentes com comorbilidades orgânicas, sendo seguros na grande maioria dos casos. No entanto, apresentam grande potencial de interações medicamentosas, o que pode provocar intoxicação por outros medicamentos (2,37,38,8).

Devido à sua grande eficácia e elevado perfil de tolerabilidade, os ISRSs tornaram-se os fármacos de primeira linha no tratamento de depressão e providenciam uma opção segura para doentes com depressão *major* com ideação suicida (7,2,37,8). A venlafaxina, um inibidor da recaptação da serotonina e da NA, é mais efetiva nos estados depressivos severos (2,37,8).

Devido à sua ação seletiva, apresentam um perfil de efeitos secundários mais tolerável, incluindo efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, obstipação), psiquiátricos (agitação, ansiedade, insónia, nervosismo), alterações do sono, fadiga, efeitos neurológicos (cefaleias, tremores, efeitos extrapiramidais), perda ou ganho de peso, disfunção sexual e reações dermatológicas (37). Estas e os efeitos psiquiátricos são mais frequentes com a fluoxetina. A sertralina e a fluoxetina podem induzir perda de peso, enquanto que a paroxetina e o escitalopram tendem a aumentá-lo (2, 37,8,19).

Aquando da toma concomitante de fármacos que também afetem a transmissão serotoninérgica, pode ocorrer a síndrome serotoninérgica, que se caracteriza por alterações cognitivas e comportamentais (confusão, hipomania, agitação), do sistema nervoso autónomo (diarreia, febre, diaforese, efeitos na pressão arterial, náuseas e vômitos) e neuromusculares (mioclonias, hiperreflexia, incoordenação e tremores) (8,2,37,19). A interrupção abrupta dos ISRSs pode induzir uma síndrome de abstinência, clinicamente benigna, surgindo até 1 a 10 dias após a retirada da medicação, caracterizada por tonturas, vertigens, ataxia, sintomas gastrointestinais, sintomas gripais, distúrbios sensoriais, alterações do sono e sintomas psíquicos (irritabilidade, agitação, ansiedade) (2,37,8,19).

iii. Antidepressivos Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs)

O mecanismo de ação dos IMAOs ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que inibe a atividade da enzima monoaminoxidase. Os subtipos da MAO, A e B, estão envolvidos no metabolismo da serotonina, noradrenalina e dopamina. A redução na atividade da MAO resulta em aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso simpático (2,37,38,8,19). A ação antidepressiva ocorre entre os 7 e os 10 dias (38,8).

Os IMAOs podem causar mais frequentemente disfunções autonómicas e do sistema nervoso central. É comum hipotensão ortostática grave, visão turva, obstipação, edema nos pés e tornozelos, taquicardia, palpitações, insónia, agitação, cefaleias e fadiga, entre outros. Pode causar uma síndrome serotoninérgica aquando da combinação com medicamentos serotoninérgicos. A síndrome pode manifestar-se com confusão mental, hipomania, inquietação, mioclonias, hiperreflexia, arrepios, calafrios, tremores, diarreia, incoordenação e febre (38, 8,19).

iv. Antidepressivos atípicos

Dentro desta classe, os mais comumente utilizados são o bupropiom, a venlafaxina, a mirtazapina e a duloxetina. O uso de bupropiom e venlafaxina pode ser restringido pelo possível aumento do tónus simpático e conseqüente aumento da variabilidade do intervalo QT. A venlafaxina pode elevar a pressão arterial (PA) sistólica em doses diárias acima de 300 mg e a duloxetina também apresenta elevação de PA dose-dependente. A mirtazapina está associada à obesidade, limitando o seu uso nesta população (39,38,8,19).

O bupropiom é útil em doentes com hipersónia, lentificação psicomotora ou disfunção sexual induzida por ISRSs. A mirtazapina é eficaz na depressão grave, melhorando a ansiedade, o apetite e os distúrbios do sono e apresenta poucas interações medicamentosas. A venlafaxina apresenta-se eficaz na depressão grave. Tem menores interações medicamentosas que os ISRSs. A duloxetina apresenta, também, poucas interações medicamentosas e tem ação contra a dor (2,37,8,19).

Depois de atingida a remissão completa do quadro depressivo, o AD deve ser mantido, na dose necessária para controlar os sintomas vários meses para consolidação da remissão (2,37,38,8).

b. Psicoterapia

Nos últimos anos têm-se desenvolvido vários modelos de psicoterapia, sobretudo na área da depressão. Atualmente existem 4 tipos de psicoterapia: cognitiva, comportamental, interpessoal e psicodinâmica (43,44,39,8,45).

i. Psicoterapia comportamental

Foca-se no que provoca os sintomas ou comportamentos anormais. Usa os princípios do condicionamento, através da identificação da ligação entre ações e *outcomes* emocionais. O objetivo é planejar atividades que desencadeiem um efeito positivo no humor. Há quatro elementos básicos nesta terapia: análise do contexto dos sintomas, monitorização e planeamento de atividades com o doente, manejo de experiências adversas e desenvolvimento de habilidades sociais (8,37,45).

ii. Cognitiva

O modelo de Beck é o mais aceite e analisado na terapia cognitiva, identificando as cognições negativas como características primárias da depressão. Foca-se em dois tipos de pensamento anormal, os pensamentos automáticos e as crenças e atitudes disfuncionais. Pensamentos automáticos são respostas exageradas e estereotipadas a eventos stressantes como, por exemplo, críticas leves. Estes provocam uma resposta emocional imediata, como ansiedade ou depressão, que podem desencadear diminuição da autoestima. Crenças e atitudes disfuncionais determinam a forma como as situações são percebidas e interpretadas (8,37,45).

O objetivo principal é ajudar a identificar e modificar formas de pensar e agir em relação a situações que possam causar sintomas depressivos, na tentativa de reduzir a vulnerabilidade do doente a episódios futuros (8,37). Não tem eficácia superior às outras técnicas de psicoterapia e é tão eficaz como o tratamento farmacológico para a depressão moderada. A combinação de tratamento farmacológico e terapia cognitiva tem eficácia superior ao tratamento farmacológico isolado (8,37,45).

iii. Terapia psicodinâmica

O objetivo é usar a relação terapêutica para investigar, esclarecer e solucionar os conflitos precoces, principalmente relacionados com problemas de privação, proximidade e intimidade, subjacentes à síndrome depressiva (46,8,37,45).

iv. Psicoterapia interpessoal

A psicoterapia interpessoal encoraja o doente a reconhecer que a depressão é uma patologia real e que este sofre dela. Os problemas interpessoais são enquadrados em 4 áreas: luto; disputas interpessoais (com parceiro, filhos, outros membros da família, amigos, companheiros de trabalho); mudança de papéis (novo emprego, saída de casa, término dos estudos, mudança de casa, divórcio, mudanças económicas ou outras mudanças familiares); défices interpessoais (solidão, isolamento social). Para cada problema são propostos mecanismos alternativos de *coping* (46,8,37,45).

c. Eletroconvulsivoterapia

A eletroconvulsivoterapia (ECT) é um tratamento rápido e eficaz para os distúrbios depressivos. Deve ser usada apenas quando é necessária uma recuperação rápida de sintomas severos, por risco de suicídio, quando outras opções de tratamento se mostram ineficazes e/ou quando a condição se mostra ameaçadora da vida, em doentes com depressão severa, catatonia ou um episódio maníaco severo. Não deve ser usada rotineiramente em doentes com depressão moderada, mas deve ser considerada se não houver resposta às terapêuticas farmacológicas e psicológicas (46,8).

A ECT é, nas depressões severas, o tratamento de escolha quando a depressão se torna ameaçadora para a vida, por recusa de alimentação ou fluidos ou cursa com um risco de suicídio elevado. Pode ser considerada na depressão severa associada a estupor, atraso psicomotor ou delírios e alucinações. É usada como segunda ou terceira linha, quando não há resposta a farmacoterapia ou psicoterapia (37,8).

Capítulo 2: Comorbilidades da depressão

Existe uma relação bidirecional entre depressão e doenças orgânicas crônicas. Os comportamentos adversos e mudanças psicobiológicas associadas com a depressão aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. Por outro lado, as mudanças biológicas e as complicações associadas às doenças crônicas podem precipitar episódios depressivos, aumentando o risco de morbidade e mortalidade (11,12,13,14). Indivíduos com doenças crônicas têm taxas 2 a 3 vezes mais elevadas de depressão *major* (11).

A predisposição genética e a exposição a eventos adversos na infância e durante toda a vida, são fatores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de depressão, através de mecanismos de *coping* desadequados. Eventos que provocam stresse têm maior probabilidade de precipitar episódios de depressão, quanto maior for o número de fatores de vulnerabilidade. A depressão é comumente associada a comportamentos de risco como sedentarismo, má alimentação, alcoolismo, tabagismo, e fatores de risco, como estados crônicos de stresse, fatores pró-inflamatórios e alterações no sistema nervoso autônomo, os quais vão aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes ou doença cardiovascular. Os sintomas adversos e o prejuízo funcional crescente associados à patologia orgânica crônica podem precipitar ou agravar um episódio depressivo. Por outro lado, a comorbilidade da depressão vai aumentar a sintomatologia, o prejuízo funcional, a qualidade de vida e o prognóstico da patologia orgânica crônica, devido aos seus efeitos adversos na aderência aos regimes de tratamento e a efeitos diretos nos fatores pró-inflamatórios e metabólicos, no eixo hipotálamo-hipofisário e no sistema nervoso autônomo, aumentando a morbidade e mortalidade (47,31,1,48,11).

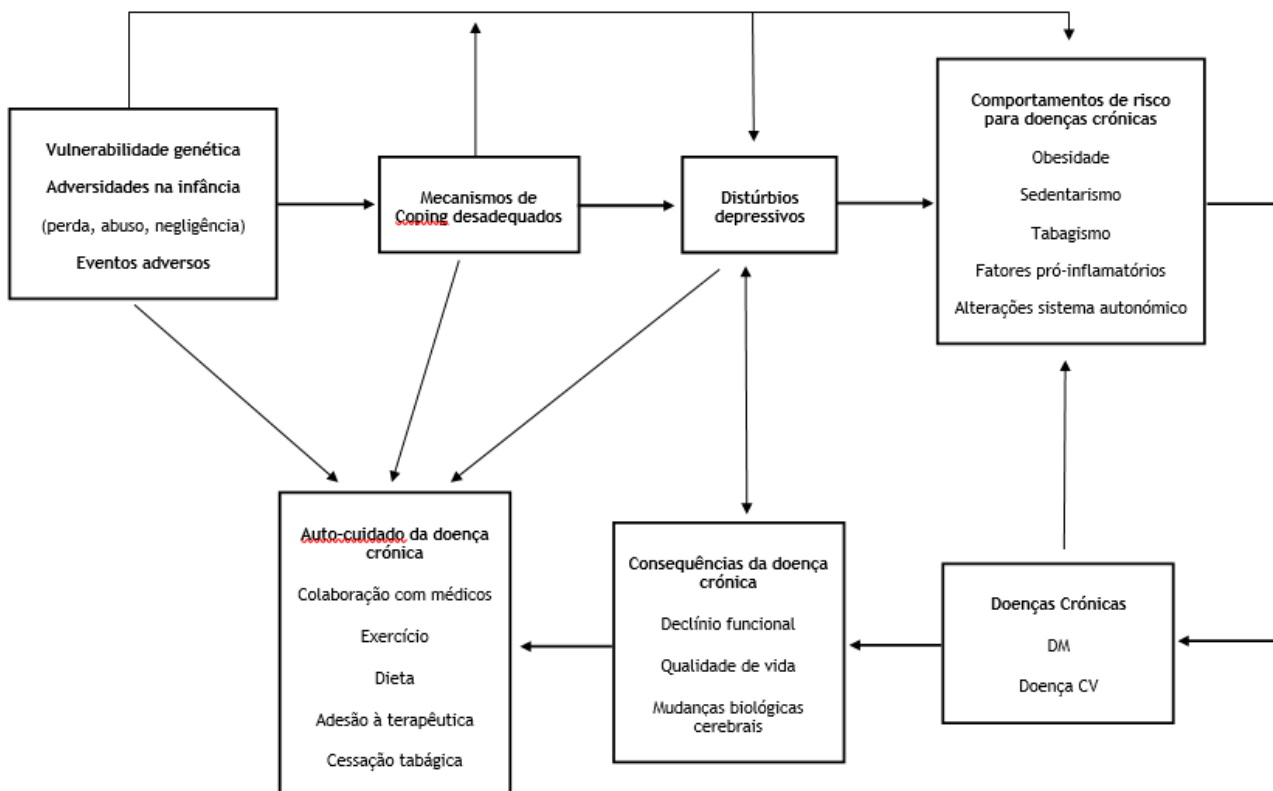


Figura 2 - Interação bidirecional entre depressão e doenças crónicas. Adaptado de Wayne J. Katon, 2011.

Os doentes com depressão têm menor taxa de adesão ao tratamento devido aos sentimentos de desesperança e desamparo, défices de memória, energia e função executiva e, portanto, necessitam de um controlo apertado, no sentido de tentar controlar quer a sintomatologia depressiva quer o curso da doença crónica (47,31,1,48,11).

2.1. Mecanismos biológicos

A hiper-reatividade do eixo hipotálamo-hipofisário (HH), a disfunção do sistema nervoso autónomo e o estado pró-inflamatório são os principais mecanismos biológicos que acarretam risco elevado de Diabetes *Mellitus* (DM) e Doença cardiovascular (CV), associados à depressão (49,50,51).

2.1.1. Hiper-reatividade do eixo hipotálamo-hipofisário e disfunção do sistema nervoso autónomo

O stresse inerente a estados depressivos acarreta a hiper-reatividade do eixo hipotálamo-hipofisário e a ativação simpática, as quais levam ao aumento de cortisol, catecolaminas e citocinas, respetivamente. Estas alterações, através do aumento da glicémia,

contribuem para a insulinoresistência, a qual é um fator de risco para o desenvolvimento de DM e doença cardiovascular. Os níveis elevados de cortisol levam à redistribuição da gordura corporal, de subcutânea para visceral, contribuindo para a insulinoresistência, a qual pode contribuir ou agravar a DM ou a patologia CV (31,1,48,11). O cortisol tem efeitos cardiovasculares negativos, como hipertensão, obesidade troncular, hiperinsulinemia, hiperglicemia, insulinoresistência, dislipidemia e aumento do volume plasmático (49,50,51). A depressão também reduz os níveis de atividade física, aumentando o risco de obesidade, os níveis de cortisol e a insulinoresistência (11,48).

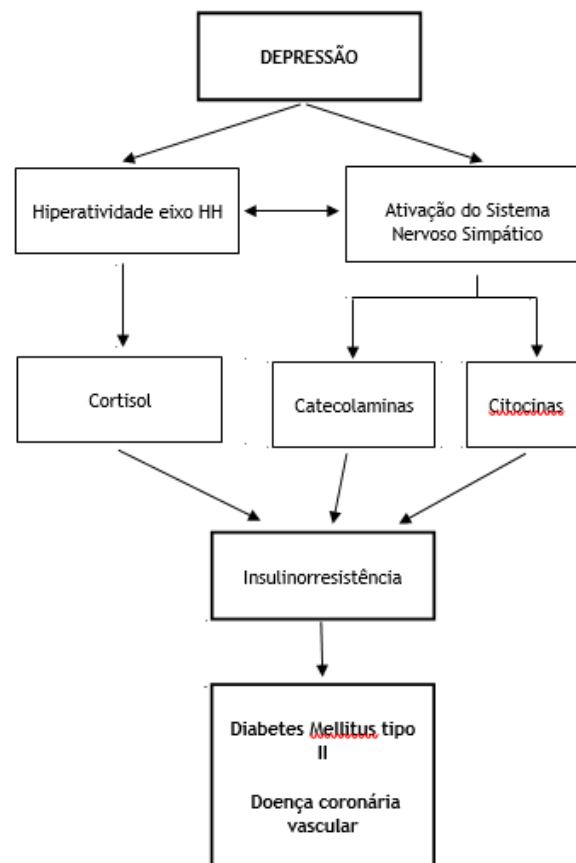


Figura 3 - Efeitos fisiológicos da depressão. Adaptado de Wayne J. Katon, 2011.

A disfunção do sistema nervoso autônomo associada aos estados depressivos acarreta maior ativação do sistema nervoso simpático e diminuição do sistema nervoso parassimpático (50). Esta disfunção reduz a variabilidade da frequência cardíaca, cujo principal responsável é o sistema nervoso parassimpático (52,50). O sistema nervoso parassimpático é responsável também pela atenuação da resposta do sistema imune à inflamação (50), pelo que a disfunção do sistema nervoso autônomo não só diminui a variabilidade da frequência cardíaca como aumenta a resposta do sistema imune à inflamação, contribuindo para a patologia cardiovascular (49,50,52,53).

2.1.2. Estado pró-inflamatório

A depressão está associada a uma resposta inflamatória de fase aguda: aumento dos níveis da Proteína C-Reativa (PCR) e aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 1-beta, o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e o antagonista do recetor da interleucina 1. Sabe-se que o aumento do tecido adiposo leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais aumentam a resistência à insulina e levam à disfunção endotelial, aumentando o risco de patologia CV por via da lesão endotelial e processo de aterosclerose acelerado (54,52,49,51,55,50,51).

Nos estados depressivos observa-se, também, função plaquetar anormal, com reatividade plaquetar aumentada, níveis de fator 4 e beta-tromboglobulina elevados e hipercoagulabilidade (50).

2.2. Depressão e Diabetes

A depressão é a comorbilidade psiquiátrica mais comum da diabetes (47). A relação entre estas patologias é bidirecional (1,48).

A diabetes acarreta níveis elevados de stresse, prejuízo funcional, pior qualidade de vida e alterações do sono que podem precipitar episódios depressivos, sendo este risco é cerca de duas vezes superior (31).

Estima-se que a prevalência de depressão em indivíduos com diabetes tipo 1 é cerca de 3 vezes maior do que na população em geral e cerca de 2 vezes maior nos pacientes com diabetes tipo 2 (1). Um em cada 3 indivíduos com diabetes apresenta depressão a um nível que condiciona o funcionamento e a qualidade de vida, a adesão ao tratamento médico, o controlo glicémico e aumenta o risco de complicações da diabetes (31), sendo mais afetado o sexo feminino (31,1).

Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de depressão são: sexo feminino; diagnóstico em idade jovem; índice de massa corporal (IMC) elevado; controlo glicémico reduzido; complicações da diabetes; baixo rendimento; presença de comorbilidades (1,48,31).

Quando estas duas patologias coexistem, observam-se piores *outcomes* psicossociais, físicos e de saúde geral (31,1,48,47). Observa-se um maior número de complicações micro e macrovasculares da diabetes, pior controlo dos valores glicémicos, mais internamentos e altas taxas de mortalidade (1,48,47). Adicionalmente, estes doentes têm um estilo de vida mais sedentário, relutância em adotar estilos de vida saudáveis, exercício e dieta adequada e

aderem menos a consultas de seguimento e a regimes de tratamento, contribuindo para a deterioração do estado de saúde (1,48,56). O risco de mortalidade nos doentes com diabetes aumenta de 33% para 52%, aquando da concomitância da depressão. Esta está associada a aumento do risco de complicações microvasculares de 36% e a um risco de complicações macrovasculares de 24%, aumentando a probabilidade de amputação não traumática para 33% (11).

Em doentes com diabetes, a depressão vai aumentar e acelerar a apresentação de uma doença arterial coronária.

É importante fazer um controlo estreito das duas patologias, de modo a conseguir o melhor *outcome* possível (1,31). Um reconhecimento e tratamento precoce da depressão acarreta uma melhoria do controlo glicémico e da qualidade de vida, risco cardiovascular reduzido e menores taxas de mortalidade (1,31,48,47).

2.3. Depressão e Doença Cardiovascular

A depressão é a comorbilidade psiquiátrica mais comum na doença cardiovascular (57). As duas apresentam uma relação bidirecional (11), ou seja, os eventos cardiovasculares aumentam o risco de depressão e esta é um fator de risco para o desenvolvimento de doença CV (11,58,53,55). A prevalência de depressão em doentes com insuficiência cardíaca varia de 9% a 60% (49) e aumenta proporcionalmente com a severidade dos sintomas da insuficiência cardíaca, sendo cerca de 11% em doentes NYHA I, 20% em doentes NYHA II, 38% em doentes NYHA III e 42% em doentes NYHA IV (49,25).

Depressão após EAM é comum (11), pois, após este, aumentam os níveis de citocinas, levando a um maior risco de episódios depressivos (47,49). A depressão, por sua vez, aumenta o risco de eventos cardíacos adversos (2), devido a menor adesão a regimes de medicação e dieta, menos suporte social e a um estilo de vida mais sedentário (59,2,49). As citocinas também se apresentam elevadas nos estados depressivos, podendo afetar o prognóstico da insuficiência cardíaca em doentes com depressão (49).

A depressão está associada com aumento do risco de doença cardíaca, EAM e mortalidade cardíaca. Adultos com depressão têm um risco 2 vezes superior de EAM (50,60,53) e a sua presença é um fator prognóstico adverso na mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca (49), aumentando-a de 1,5 a 2 vezes (49).

Tabela 5 - Risco de mortalidade, em percentagem, em doentes com IC com e sem depressão prévia. Adaptado de Adelborg K. Schmidt, 2016.

	1 ANO	5 ANOS	10 ANOS	15 ANOS
Sem depressão	32.6	63.3	81.5	90.4
Com depressão	36.4	68.0	85.7	93.3

A comorbilidade da depressão piora a mortalidade e a morbidade da patologia cardíaca (2) e aumenta o risco de eventos cardíacos mesmo em indivíduos previamente saudáveis. A deterioração do estado cardiovascular é devida a fatores como: baixa adesão aos programas de reabilitação cardiovascular e a regimes medicamentosos; fatores de risco cardiovasculares (tabagismo, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, obesidade); hiperexcitabilidade do eixo hipotálamo-hipofisário e hipercortisolemia; diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (FC); níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias; aumento da agregação plaquetar; hipercoagulabilidade; inatividade física e stresse (49,47,59,2,51,50,11). A diminuição da variabilidade da FC é um preditor para piores *outcomes* cardiovasculares (49,50).

A prática de atividade física reduz a inflamação e aumenta o tônus parassimpático, reduzindo o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (61,50). No entanto, os estados depressivos são caracterizados por grande inatividade física, levando à deterioração dos *outcomes* (50).

A depressão é o mais forte preditor de declínio funcional em doentes com insuficiência cardíaca, sendo os sintomas cognitivos melhores preditores de deterioração do que os sintomas somáticos (11,2,51).

Em doentes com doença coronária, a depressão é mais importante como preditor da qualidade de vida e saúde percebida do que a doença coronária (50). Diversos estudos mostram que a depressão em indivíduos saudáveis e assintomáticos é um forte fator preditor de enfarte agudo do miocárdio (54).

Serão necessários mais estudos para se definir quais as estratégias terapêuticas que podem ter impacto significativo na evolução das doenças cardíacas associadas à depressão. Atualmente não está provado que o tratamento da depressão melhore os *outcomes* cardíacos (2,62,58,50).

2.4. Depressão e Obesidade

A depressão acarreta sedentarismo e relutância em adotar estilos de vida saudáveis, exercício e dieta adequada, o que aumenta o risco de obesidade. Esta apresenta risco aumentado de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, esteatose hepática, apneia do sono e cancro (1,48,56,63).

A existência de depressão na adolescência é um fator de risco para excesso de peso na idade adulta, sendo que o contrário também ocorre, ou seja, a existência de obesidade quando jovem aumenta o risco de sintomas depressivos quando adulto (64,2,65,66,67).

Estudos recentes indicam que o IMC na idade adulta pode ser previsto por fatores sociais durante a infância, incluindo, status socioeconómico, stresse social e educação rígida (65). Depressão na infância prediz o IMC na idade adulta, sendo que os adultos com depressão na infância têm IMC mais elevado na idade adulta (2,65). A duração dos sintomas depressivos é um forte preditor de IMC elevado na idade adulta (65).

A depressão na infância acarreta um aumento 2 vezes superior do risco de obesidade na idade adulta (68,69). Esta associação pode ser explicada de várias maneiras, nomeadamente, a possível concomitância de fatores de risco, como maus tratos na infância, aspetos genéticos, padrão similar de alimentação e atividade física ou manutenção de estados de stresse crónico, (2,65). Adicionalmente, o tratamento da depressão pode acarretar o aumento de peso (2,70).

Por outro lado, a obesidade pode despoletar sintomas depressivos. Indivíduos obesos são, muitas vezes, sujeitos a rejeição social, discriminação e estereótipos negativos e estes fatores podem ter consequências negativas, como a depressão (67). A obesidade aumenta em 25% a probabilidade de depressão (65,67).

Vários fatores, como a severidade da depressão, severidade da obesidade, género, *status* socioeconómico, interações genéticas e ambientais, experiências na infância, dieta, atividade física e stresse podem influenciar a relação entre estas duas alterações (67,66).

2.5. Depressão e Doenças Neurológicas

2.5.1. Depressão e Epilepsia

A depressão é a comorbilidade mais frequente na epilepsia, afetando 11% a 62% dos doentes (71,72,73).

Estas patologias apresentam uma relação bidirecional (71,74,75). A epilepsia é um fator de risco para o desenvolvimento da depressão. Indivíduos com epilepsia apresentam um risco 2 vezes superior de desenvolver depressão (74). Por outro lado, uma história de depressão está associada a um aumento de 4 a 6 vezes do risco de desenvolver epilepsia (71,74,75,72,75). Esta relação pode ser explicada pela presença de mecanismos patogénicos comuns em ambas as patologias (72,75,71,74,75).

A depressão precede o despoletar de epilepsia e pode ter um impacto negativo no desenrolar desta e no seu tratamento, estando associada a aumento do risco de epilepsia resistente a tratamento (75,74). Doentes com depressão precedente têm 2 vezes mais probabilidade de desenvolver epilepsia resistente ao tratamento (75). Este facto pode advir da falta de aderência ao tratamento ou de mecanismos comuns às duas patologias, que aumentam a excitabilidade cortical, diminuindo a resposta à farmacoterapia (72,75). História de depressão ou ansiedade pode facilitar o desenvolvimento de convulsões associadas a situações stressantes (75,74). Estes factos tornam essencial a identificação e tratamento da depressão precocemente (75,74).

A epilepsia acarreta frequentemente depressão tanto pelas alterações neurofisiológicas, como pela redução de capacidade de adaptação psicossocial que acomete estes indivíduos, associada à patologia em si e ao preconceito associado a esta (2). A incerteza e imprevisibilidade das convulsões instiga a solidão, a baixa autoestima e o isolamento social, entre outros, o que pode despoletar um quadro depressivo (73). Os fatores de risco para o desenvolvimento de depressão incluem fatores neurobiológicos e psicossociais, preconceito, fármacos antiepiléticos, história familiar de depressão, estados crónicos de stresse e convulsões não controladas (71,74,75,73). Os sintomas depressivos são fortes preditores de uma pobre qualidade de vida e fardo económico crescente, devido a maior utilização dos serviços de saúde e ao risco aumentado de morte prematura (75). O suicídio é a principal causa de mortalidade entre os indivíduos com epilepsia, sendo que pode ser até 10 vezes mais frequente do que na população em geral, denotando a necessidade de identificação de depressão e ideação suicida e tratamento antidepressivo vigoroso (73,2).

2.5.2. Depressão e Doença de Alzheimer

A depressão é uma patologia comum na população idosa, estando associada a deterioração física, mental e social (76). Sintomas depressivos estão associados a um aumento do risco de incapacidade cognitiva. Esta patologia é um fator de risco de demência e os sintomas depressivos são prevalentes na demência (77,76,32).

Uma história de depressão é um fator de risco para desenvolvimento de Doença de Alzheimer (78). A depressão é a comorbilidade psiquiátrica mais comum da Doença de Alzheimer, aumentando 2 vezes a sua probabilidade (79,80,76,77,32) e aumentando o risco de mortalidade em 40% (76). Portanto, a depressão aumenta não só o declínio cognitivo como o risco de mortalidade (76). O risco de demência pode aumentar até 4 vezes mais em depressão severa (32). O risco de desenvolver Doença de Alzheimer é diretamente proporcional à precocidade, frequência e severidade dos sintomas depressivos (17,32).

Fatores de risco comuns podem explicar algumas das associações observadas entre estas duas patologias (77), por exemplo, sabe-se que eventos que ocorrem na patogênese da depressão, como a inflamação crônica e a hiper-reatividade do eixo hipotálamo-hipofisário estão também envolvidos na patogênese da Doença de Alzheimer.

A depressão está associada com o desenvolvimento da “Síndrome demencial da depressão”, que se caracteriza por prejuízo cognitivo associado a demência nos domínios da função executiva, da flexibilidade mental, memória e nomeação (81).

A comorbidade da depressão acarreta prejuízo no autocuidado e nas alterações comportamentais, diminuindo a qualidade de vida e determinando piores *outcomes* da demência de Alzheimer (81). Por outro lado, a demência de Alzheimer também é um fator de risco para a depressão (76). Um dos mecanismos propostos sugere que a degeneração neuronal do tronco cerebral, que ocorre da demência de Alzheimer, cria um déficit noradrenérgico, responsável pelos sintomas depressivos (82,83,81). Estes sintomas depressivos vão, por sua vez, piorar ou *outcomes* da demência (32).

O tratamento da depressão melhora o desempenho cognitivo e diminui os défices de memória (76). É imperativo que o diagnóstico e o correto tratamento da depressão sejam atingidos rapidamente, no sentido de melhorar a saúde e a vida dos idosos com perturbações depressivas.

2.6. Depressão e Doenças Oncológicas

Não existem evidências de que a depressão provoque algum tipo de cancro. No entanto, a relação entre a sobrevida e a depressão é nítida. Indivíduos com depressão têm uma baixa adesão ao tratamento, piorando o seu prognóstico e qualidade de vida (84,85). Acarreta sensibilidade aumentada à dor, maior risco de mortalidade, reduzida sobrevida, prolongamento dos internamentos hospitalares e aumento do risco de suicídio (2,86,84). Mecanismos que relacionam a depressão e a progressão do cancro incluem a desregulação do eixo hipotálamo-hipofisário e desregulação do sistema imune (84). Além de piorar o prognóstico, a ansiedade relacionada com a deteção da patologia pode atrasar o diagnóstico, o que pode reduzir a sobrevida em 10 a 20% (87).

Após o diagnóstico, a grande maioria dos doentes apresenta um período de ansiedade, tristeza, irritabilidade, alteração do sono, mudança do apetite e uma série de receios que advêm do conhecimento da patologia, como o medo de ficar incapacitado, de perda do *status* social, de alteração na imagem corporal e de dependência ou perda de controle

(88,2). Aproximadamente 10 a 25% destes doentes apresentarão um episódio de depressão *major* (2). A prevalência da depressão é diretamente proporcional à severidade do cancro e dos sintomas (84). Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de depressão são conhecidos, como antecedentes pessoais ou familiares psiquiátricos, história recente de eventos stressantes, indivíduo pouco comunicativo, baixa autoestima, baixo apoio emocional e tendência para o pessimismo, isolamento social, baixo *status* socioeconómico, anormalidades neurológicas, distúrbios endócrinos e metabólicos, doença avançada ou metastática, perda de autonomia, terapia antineoplásica e sintomas físicos incontroláveis, entre outros (88,86,89,85). Em doentes recebendo interferon-alfa, 21 a 58% apresentam sintomas depressivos (85).

A depressão é 2 a 3 vezes mais comum em doentes com cancro (90). A prevalência de depressão depende do tipo de cancro, sendo cerca de 50% quando o pâncreas é o local primário, cerca de 25% quando ocorre na mama, entre 6% a 15% quando ocorre cancro da cabeça e pescoço e 9% em neoplasias hematológicas (2,87,88).

O diagnóstico de depressão é dificultado pela presença de múltiplos sintomas, pela relutância do doente e da família em reconhecer a patologia e pela complexidade dos tratamentos (90,88).

A identificação e o tratamento agressivo dos quadros depressivos nos portadores de qualquer tipo de cancro, deve ser parte essencial da sua abordagem (91,92,2,85). Tratamentos com antidepressivos parecem ser eficazes para reduzir os sintomas depressivos em doentes com cancro e aumentar a adesão a tratamentos do cancro (85,2). Psicoterapias focais para doentes com cancro metastático apresentaram resultados positivos surpreendentes (85). Estas reduzem os sintomas depressivos e ansiosos, a dor, melhoram os mecanismos de *coping* e aumentam significativamente a sobrevivência, em até 18 meses (87,2,87). O tratamento efetivo da depressão em pacientes com cancro resulta em melhores mecanismos de *coping*, redução dos sintomas, redução dos custos de cuidados e pode influenciar o curso da doença (87,85). Dos doentes com depressão, 50 % a 60% respondem à terapêutica antidepressiva inicial, com antidepressivos, psicoterapia ou ambos (90).

Conclusão

A Depressão *major* afeta cerca de 4,4% da população mundial.

A depressão é uma patologia subdiagnosticada e subtratada. Uma grande porcentagem de doentes com depressão é incorretamente diagnosticada e tratada. Cerca de metade dos doentes com depressão não procuram ajuda e dos que a procuram, cerca de metade não são diagnosticados. Quando adequadamente diagnosticada, é, muitas vezes, tratada de forma inadequada ou com doses insuficientes de medicação, o que leva à manutenção de sintomas residuais, que comprometem a evolução clínica dos doentes. Apenas 35% dos doentes são diagnosticados e tratados adequadamente.

A depressão não tratada diminui substancialmente a esperança média de vida e, quando se apresenta com comorbilidades, afeta a mortalidade, a morbidade e os custos associados. O reconhecimento e tratamento adequado da depressão é crucial, não só porque reduz o sofrimento dos doentes, mas também porque diminui as taxas de mortalidade, devido não só a menor mortalidade associada a complicações, como a taxas de suicídio mais baixas. Para contornar este problema, são necessárias a melhoria da capacidade de reconhecimento e tratamento da doença, (através de uma melhor formação dos estudantes e especialistas relativamente aos sinais de alarme, ao diagnóstico e à gestão e tratamento da doenças mentais), uma maior consciencialização a nível da população em geral para a gravidade da patologia e a existência de tratamentos eficazes, a insistência no ensino do doente e da família sobre a maneira mais apropriada de lidar com a doença e de como prevenir a sua consequência mais trágica, o suicídio (6), a elaboração de *guidelines* e protocolos que deverão ser acessíveis quer aos doentes quer aos profissionais de saúde, o desenvolvimento de práticas colaborativas entre os profissionais de saúde e, por fim, continuar a pesquisa na área, na tentativa de aperfeiçoar o tratamento dos doentes, especialmente dos que apresentam várias comorbilidades (4,7,6).

O tratamento da depressão baseia-se em tratamento farmacológico antidepressivo e eventual psicoterapia associada. Quando confirmado o diagnóstico de depressão, está indicado o tratamento farmacológico, mesmo que haja possibilidade de abordagem psicoterapêutica concomitante. A ECT deve ser usada apenas quando é necessária uma recuperação rápida de sintomas severos, por risco de suicídio, quando outras opções de tratamento se mostram ineficazes e/ou quando a condição se mostra ameaçadora da vida, em doentes com depressão severa, catatonia ou um episódio maníaco severo. Não deve ser usada rotineiramente em doentes com depressão moderada, mas deve ser considerada se não houver resposta às terapêuticas farmacológicas e psicológicas.

Existe uma relação bidirecional entre depressão e doenças médicas crônicas. Os comportamentos adversos e mudanças psicobiológicas associadas com a depressão aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. Por outro lado, as mudanças biológicas e as complicações associadas às doenças crônicas podem precipitar episódios depressivos, aumentando o risco de morbidade e mortalidade aquando da concomitância de depressão e doenças crônicas.

A predisposição genética e a exposição a eventos adversos na infância e durante toda a vida, são fatores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de depressão, através de mecanismos de *coping* desadequados. A depressão é comumente associada a comportamentos de risco como a obesidade, sedentarismo, tabagismo, e fatores de risco, como estados crônicos de stresse, fatores pró-inflamatórios e alterações no sistema nervoso autónomo, os quais vão aumentar o risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Os sintomas adversos e o prejuízo funcional crescente, associado à patologia crónica podem precipitar ou agravar um episódio depressivo. Por outro lado, a comorbidade da depressão vai aumentar a sintomatologia, o prejuízo funcional, a qualidade de vida e o prognóstico da patologia crónica, devido aos seus efeitos adversos na aderência a regimes de tratamento e efeitos diretos nos fatores pró-inflamatórios e metabólicos, no eixo hipotálamo-hipófise e no sistema nervoso autónomo, aumentando a morbidade e mortalidade.

A importância da associação entre depressão e doenças crônicas exige uma constante vigilância de ambas, na tentativa de obter um reconhecimento e tratamento atempado e adequado, com o objetivo de, não só, reduzir o sofrimento dos doentes, mas também diminuir as taxas de mortalidade e morbidade, quer da depressão quer das doenças crônicas associadas. É crucial prosseguir com a investigação na área das comorbidades da depressão e dos efeitos do tratamento antidepressivo adequado no prognóstico das doenças crônicas.

Bibliografia

1. Kreider KE. Diabetes Distress or Major Depressive Disorder? A Practical Approach to Diagnosing and Treating Psychological Comorbidities of Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):1-7.
2. Teng CT, De Castro Humes E, Navas Demetrio F. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005;32(3):149-59.
3. DGS. Depressão e outras Pert. Mentais Comuns. 2017;
4. Norman Sartorius, M.D. PD. physical symptoms of depression as a public health concern. 2003;
5. Puzyński S. Diagnostic Criteria for Major Depressive Disorder and Depressive Episodes. *Psychiatria.* 2002;(Mdd):343-415.
6. Hirschfeld RMA, Keller MB, Panico S, Arons BS, Barlow D, Davidoff F, et al. Consensus statement: The national depressive and manic-depressive association consensus statement on the undertreatment of depression. *CNS Spectr.* 1997;2(2):39-50.
7. Davidson JRT, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: What is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry.* 1999;60(SUPPL. 7):4-11.
8. Fazel; PHPCTBM. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry.* Seventh. Great Clarendon Street; 2018. 897 p.
9. Gold PW, Machado-Vieira R, Pavlatou MG. Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. *Neural Plast.* 2015; 2015:7-9.
10. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações [Internet]. Vol. 11, *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis.* 2014. 96 p. Available from: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/interthesis/article/view/1807-1384.2014v11n2p96>
11. Wayne J. Katon M. epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. 2011;
12. Young JQ, Kline-Simon AH, Mordecai DJ, Weisner C. Prevalence of behavioral health disorders and associated chronic disease burden in a commercially insured health system: Findings of a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry [Internet].* 2015;37(2):101-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2014.12.005>
13. Culpepper L. Why do you need to move beyond first-line therapy for major depression? *J Clin Psychiatry.* 2010;71(SUPPL. 1):4-9.
14. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):216-26.
15. Pedrosa D. Alaíse Canale *, Maria Montserrat Diaz Pedrosa Furlan **. 2006;10(2):23-31.
16. Lima MS De. *Epidemiologia e impacto social.* 1999; 21:1-5.
17. Nelson EE, Guyer AE. *NIH Public Access.* 2012;1(3):233-45.

18. Panzarino PJ. Direct and Indirect; Treatment Versus Nontreatment Cohort In. 1998;59(suppl 20):11-4.
19. Peng G, Tian J, Gao X, Zhou Y, Qin X. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 17];13(4):514-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412071>
20. Saveanu R V., Nemeroff CB. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2012;35(1):51-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2011.12.001>
21. HEIM C, OWENS MJ, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB. The Role of Early Adverse Life Events in the Etiology of Depression and Posttraumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1997 Jun 1 [cited 2019 Feb 22];821(1 Psychobiology):194-207. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48279.x>
22. Strober B, Gooderham M, Jong EMGJ De, Lawson F, Langholff W, Hopkins L, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Dermatology* [Internet]. 2017;78(1):70-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.051>
23. Juruena MF. Curso e prognóstico da depressão _ Revisão comparativa entre os transtornos do humor. 2014;(January 2000).
24. of psychological stress on Depression” and “Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia”. These reviews will provide new insight into treatment or adjunctive treatment for clinical depression. Ranji Cui Ph.D & Professo. 2015;13(4):88796493.
25. Chanpimol S, Seamon B, Hernandez H, Harris-love M, Blackman MR. HHS Public Access. 2017;78(8):896-903.
26. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X. The Effects of Psychological Stress on Depression. 2015;494-504.
27. Nelson BD, Kessel EM. cortical activity while anticipating reward. 2019;55(1):1-23.
28. Lourdes M De, Gomes DF, Antonio M, Matos A. Indicators of depression in elderly and different screening methods Indicadores de depressão em idosos e os diferentes métodos de rastreamento. 2016;14(55 77):6-11.
29. Call JB, Shafer K. Gendered Manifestations of Depression and Help Seeking Among Men. 2018;
30. Rubio-aranda E. Correlation between diagnosis of depression and symptoms present in primary care patients. 2016;44(2):55-63.
31. RJ A, KE F, RE C, PJ L. The Prevalence of Comorbid Depression. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-78.
32. Barroca H, Carvalho JL, Gil da Costa MJ, Cirnes L, Seruca R, Schmitt FC. Detection of N-myc amplification in neuroblastomas using Southern blotting on fine needle aspirates. *Acta Cytol*. 2001;45(2):169-72.
33. Manuscript A. NIH Public Access. 2015;93-7.
34. Rogal SS, Landsittel D, Surman O, Chung RT. NIH Public Access. 2012;17(3):251-60.
35. Sobin C, Ph D, Sackeim HA, Ph D. Psychomotor Symptoms of Depression. 1997;(January):4-17.

36. Sachdev PS, Mohan A. HHS Public Access. 2016;23(5):320-8.
37. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB de M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 1999 May [cited 2019 Feb 17];21(suppl 1):24-40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500006&lng=pt&tlng=pt
38. Souza FG de M e. Tratamento da depressão. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 1999 May [cited 2019 Feb 20];21(suppl 1):18-23. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500005&lng=pt&tlng=pt
39. Discussão EM, Norma I. Em discussão pública. 2012;1-21.
40. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JE, et al. The Pharmacological Treatment of Delusional Depression [Internet]. [cited 2019 Feb 17]. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.476.8778&rep=rep1&type=pdf>
41. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. Vol. 52, The Journal of Clinical Psychiatry. US: Physicians Postgraduate Press; 1991. p. 28-34.
42. To SE, Zepf RA, Woods AG. The symptoms, neurobiology, and current pharmacological treatment of depression. J Neurosci Nurs [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Feb 18];37(2):102-8. Available from: <https://go.galegroup.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&u=google scholar&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA135815906&sid=googleScholar&asid=47cf51c6>
43. Schestatsky S, Fleck M. Psicoterapia das depressões. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 1999 May [cited 2019 Feb 20];21(suppl 1):41-7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500007&lng=pt&tlng=pt
44. Associação Brasileira de Psiquiatria., Asociación Psiquiátrica de América Latina. Revista brasileira de psiquiatria: publication of the Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP, Asociación Psiquiátrica de la América Latina - APAL. [Internet]. Associação Brasileira de Psiquiatria; 1999 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2002-13483-007>
45. DEKKER J, MOLENAAR PJ, KOOL S, VAN AALST G, PEEN J, de JONGHE F. Dose-effect relations in time-limited combined psycho-pharmacological treatment for depression. Psychol Med [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Feb 17];35(1):47-58. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291704002685
46. Rodin G, Lloyd N, Katz M, Green E, Mackay JA, Wong RKS, et al. The treatment of depression in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer [Internet]. 2007 Feb 5 [cited 2019 Feb 17];15(2):123-36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-006-0145-3>
47. Lynch CP, Gebregziabher M, Zhao Y, Hunt KJ, Egede LE. Impact of medical and psychiatric multi-morbidity on mortality in diabetes: emerging evidence. BMC Endocr Disord. 2014;14(1):68.
48. Novak M, Mucsi I, Rhee CM, Streja E, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, et al. Increased risk of incident chronic kidney disease, cardiovascular disease, and mortality in patients with diabetes with comorbid depression. Diabetes Care. 2016;39(11):1940-7.

49. Adelborg K, Schmidt M, Sundbøll J, Pedersen L, Videbech P, Bøtker HE, et al. Mortality Risk Among Heart Failure Patients With Depression: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9).
50. Dettenborn L, Mehran R, Vorchheimer D, Clemow L. *NIH Public Access.* 2011;67(5):480-8.
51. Carney RM, Freedland KE. Cardiac Events than Cognitive Symptoms in Coronary Heart. 2012;74(1):33-8.
52. Carvalho MHC De. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. 2006;50.
53. Whang W, Julien HM, Higginbotham L, Soto A V., Broodie N, Bigger JT, et al. Women, but not men, have prolonged QT interval if depressed after an acute coronary syndrome. *Europace.* 2012;14(2):267-71.
54. Saran RK, Puri A, Agarwal M. Depression and the heart. *Indian Heart J [Internet].* 2012;64(4):397-401. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2012.06.004>
55. C.M. H, T.C. N, B. N, M. R, Q. Z, Hendrickson CM, et al. Lifetime trauma exposure and prospective cardiovascular events and all-cause mortality: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med [Internet].* 2013;75(9):849-55. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=24149074%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=52829587>
56. Ciechanowski P, Ludman EJ, Korff M Von. *NIH Public Access.* 2011;50(6):206-21.
57. Rutledge T, Linke SE, Krantz DS, Johnson BD, Bittner V, Eastwood J, et al. *NIH Public Access. Psychosom Med.* 2010;71(9):958-64.
58. Lee SK, Khambhati J, Varghese T, Stahl EP, Kumar S, Sandesara PB, et al. Comprehensive primary prevention of cardiovascular disease in women. *Clin Cardiol.* 2017;40(10):832-8.
59. Ketterer MW, Wulsin L, Jane Cao J, Schairer J, Hakim A, Hudson M, et al. "Major" Depressive Disorder, Coronary Heart Disease, and the DSM-IV Threshold Problem. *Psychosomatics [Internet].* 2006;47(1):50-5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318206700238>
60. Alcantara C, Muntner P, Edmondson D, Safford MM, Redmond N, Colantonio LD, et al. Perfect Storm: Concurrent Stress and Depressive Symptoms Increase Risk of Myocardial Infarction or Death. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(2):146-54.
61. Peake A. A residential placement - for your own good? *Educ Child Psychol.* 1997;14(2):53-61.
62. Brouwers C, Christensen SB, Damen NL, Denollet J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Antidepressant use and risk for mortality in 121,252 heart failure patients with or without a diagnosis of clinical depression. *Int J Cardiol [Internet].* 2016; 203:867-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.032>
63. Bray GA. Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2583-9.
64. Review AS. Overweight, Obesity, and Depression. 2010;67(3):220-9.
65. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The Association Between Childhood Depression and Adulthood Body Mass Index. *Pediatrics [Internet].* 2001;107(5):1049-56. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.5.1049>

66. John S, Colledge F, Blaine B. Cause Obesity? A Meta-analysis of Longitudinal Studies of Depression and Weight. 2008;
67. Askari J, Hassanbeigi A, Mozaffari H, Malek M. The Relationship Between Obesity and Depression. *Procedia - Soc Behav Sci* [Internet]. 2013; 84:796-800. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.649>
68. Richardson LP, Davis R, Poulton R, Mccauley E, Moffitt TE, Caspi A, et al. A Longitudinal Evaluation of Adolescent Depression and Adult Obesity. 2003; 157:739-45.
69. Mara A, Gonçalves A, Del R, Liberatore R. Depressão, ansiedade e competência social em crianças obesas. 2005;10(1):35-9.
70. Christina A, Costa C, Ivo ML, Cantero WDB, Ricardo J, Tognini F. Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica*. 2009;22(1):55-9.
71. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2019 Feb 16];54(3):388-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322303004694>
72. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, White SR, Post RM, Theodore WH. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. *Neurology* [Internet]. 1994 Jan 23 [cited 2019 Feb 16];44(1):55-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290092>
73. Błaszczuk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2019 Feb 16];68(5):1084-92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1734114016300779>
74. Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Feb 16]; 44:184-93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131116301959>
75. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure* [Internet]. 2017; 49:79-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.007>
76. RovestA C, MARongiu M, CAAtani F, MALAgoLi L, CeLLi L. Pubblicità 26 6 2012. 2012;38(8):19-25. Available from: [http://www.giot.it/fascicoli/2012/3\(S2\)-atti/07-ROVESTA.pdf](http://www.giot.it/fascicoli/2012/3(S2)-atti/07-ROVESTA.pdf)
77. Gibson J, Russ TC, Adams MJ, Clarke TK, Howard DM, Hall LS, et al. Assessing the presence of shared genetic architecture between Alzheimer's disease and major depressive disorder using genome-wide association data. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017;7(4): e1094-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.49>
78. Caraci F, Copani A, Nicoletti F. Depression and Alzheimer's disease: Neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2010 Jan 10 [cited 2019 Feb 16];626(1):64-71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299909009133>
79. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2019 Feb 16];52(3):243-52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322302013483>
80. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2019 Feb 16];54(3):353-62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322303005432>

81. Baker LD, Galik E, Kopunek SP. Major and minor Depression in Alzheimer's Disease: Prevalence and Impact. *Artic J Neuropsychiatry* [Internet]. 1997 [cited 2019 Feb 16]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/13782208>
82. Montgomery S, Briley M. Noradrenergic symptom cluster in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2011 [cited 2019 Feb 16];7(Suppl 1):1-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750621>
83. Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* [Internet]. 1992 Nov 9 [cited 2019 Feb 16];22(04):877. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291700038459
84. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2019 Feb 16];54(3):269-82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322303005663>
85. Bottino SMB, Fráguas R, Gattaz WF. Depressão e câncer. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 16]; 36:109-15. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832009000900007&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
86. S. Dauchy, S. Dolbeault MR. Depression in cancer patients. 2013;205-15.
87. Spiegel D. Cancer and Depression. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1996 Jun 6 [cited 2019 Feb 16];168(S30):109-16. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000298486/type/journal_article
88. Pasquini M, Biondi M. Depression in cancer patients: a critical review. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal* [Internet]. 2007 Feb 8 [cited 2019 Feb 16];3(1):2. Available from: <http://www.cpementalhealth.com/content/3/1/2>
89. Endicott J. Measurement of Depression in Patients With Cancer. :2243-8.
90. Fisch M. Treatment of Depression in Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2019 Feb 16];2004(32):105-11. Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/jncimonographs/lgh011>
91. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Nov 20 [cited 2019 Feb 16];40(11):1797-810. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291709992285
92. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.