

## **CAPÍTULO 3**

# **FATORES ETIOLÓGICOS, QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DEPRESSÃO**

Celso Garcia Junior

Renata Rigacci Abdalla

## Aspectos-chave

- Como etiologia (causa) do Transtorno Depressivo Maior (TDM), considera-se que exista uma interação de diversos fatores, entre eles, genéticos, alterações estruturais e funcionais do cérebro, alterações nos sistemas inflamatório, imunológico, hormonal e das neurotrofinas (proteínas que contribuem para o desenvolvimento e a plasticidade do sistema nervoso).
- O TDM é uma condição de apresentação clínica heterogênea, que acomete todos os gêneros e faixas etárias.
- Os profissionais de saúde devem estar habilitados a reconhecer e manejar o TDM.
- O PHQ-9 é um instrumento de rastreio do TDM que pode inclusive ser autoaplicado. Caso essa ferramenta identifique depressão, o paciente deverá ser cuidadosamente avaliado para que o diagnóstico definitivo seja firmado.
- Condições médicas crônicas são fatores de risco para o indivíduo vir a apresentar TDM.
- Algumas doenças físicas e alguns medicamentos podem produzir sintomas depressivos.
- Os principais diagnósticos diferenciais do transtorno depressivo maior são: a depressão bipolar, os quadros induzidos por medicamentos, doenças clínicas e o transtorno misto de ansiedade e depressão.

## Fatores etiológicos, quadro clínico e diagnóstico diferencial da depressão

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição de apresentação clínica heterogênea e com uma ampla e variada série de sintomas associados. As mulheres são mais acometidas por essa condição do que os homens em uma proporção de duas para um <sup>1</sup>, sobretudo na idade fértil. A idade de início normalmente é na terceira década <sup>2</sup> e um segundo pico ocorre na sexta década de vida <sup>3</sup>. Embora seja mais prevalente entre os adultos, crianças, adolescentes e idosos também podem apresentar quadros depressivos e, nessas idades, o quadro clínico pode ter algumas particularidades.

### Curso e evolução

Os profissionais de saúde da atenção primária devem estar atentos para a possibilidade do surgimento desse transtorno e, assim, devem estar habilitados a reconhecer e manejar a de-

pressão em todas as idades. Estima-se que 60% dos atendimentos em saúde mental ocorre na atenção primária <sup>4</sup> onde são feitas 79% das prescrições de psicofármacos <sup>5</sup>. Alguns dados mostram que, entre as pessoas que tentaram suicídio, 38% visitaram um profissional de saúde na semana anterior e 64% visitaram um profissional de saúde até quatro semanas antes da tentativa; e a maioria desses pacientes visitou um serviço de atenção primária <sup>6</sup>. Uma lamentável constatação é que o estigma ainda é a principal barreira para o adequado diagnóstico dos transtornos mentais e seu tratamento <sup>7</sup>.

O curso da depressão varia muito sendo, a princípio, imprevisível com relação à recorrência, número de episódios e duração ao longo da vida. Frequentemente tem início insidioso, mas também pode ser agudo <sup>8</sup>. O transtorno depressivo maior é uma doença recorrente ao longo da vida e, portanto, o termo recuperação talvez não seja o mais adequado. Na prática, o termo é usado para descrever pacientes que não são mais sintomáticos e recuperaram sua função normal após um episódio depressivo. Caso adequadamente tratados, os episódios duram cerca de 3 a 6 meses, e a maioria dos pacientes se recupera em 12 meses. É alta a probabilidade de recorrência e o risco aumenta a cada episódio. Geralmente, quase 80% dos pacientes experimentam pelo menos mais de um episódio em sua vida. A probabilidade de recorrência aumenta a cada episódio e o resultado do tratamento é menos favorável conforme maior for a idade de início do quadro <sup>8-11</sup>. Destaca-se ainda que, apesar de mais de 50% dos pacientes acometidos por um episódio depressivo maior se recuperar em 6 meses, e quase três quartos em um ano, **mais de um quarto dos indivíduos não atinge recuperação total e acaba desenvolvendo um quadro depressivo crônico** <sup>12, 13</sup>.

## Etiopatogenia: as causas da depressão

Apesar do avanço robusto dos últimos anos nos estudos relacionados a etiologia dos transtornos mentais, ainda não há uma explicação completa e definitiva sobre a causa da depressão. Assim como em grande parte dos transtornos mentais, a interação entre fatores de riscos pessoais, biológicos e sociais parece ser fundamental para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior.

Diversos fatores têm sido apontados como parte integrante das complexas mudanças biológicas que antecedem ou acompanham a gênese da depressão. Entre esses fatores, destacam-se: predisposição genéticas, alterações estruturais e funcionais do cérebro e alterações nos sistemas inflamatório, imunológico, hormonal e das neurotrofinas <sup>14</sup>.

## Neurotransmissores

### Monoaminas

Na depressão, ocorrem alterações em sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação de funções como humor, concentração, energia, apetite e estado de alerta, e que são mediadas principalmente pelas monoaminas serotonina, noradrenalina e dopamina, além do glutamato e do ácido gama aminobutírico (GABA).

Alterações dos sistemas de neurotransmissão ativados pelas monoaminas (principalmente serotonina e noradrenalina e, aparentemente, de maneira um pouco menos intensa, dopamina) têm papel importante na etiopatogenia da depressão, mas, se até pouco tempo atrás se considerava que elas exerciam um papel central na origem dos sintomas, atualmente se estuda a interação desses neurotransmissores com os outros sistemas cerebrais e com as alterações genéticas, neuroendócrinas, imunológicas, cerebrovasculares e de neurotrofinas <sup>15</sup>.

## **Glutamato**

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral e, recentemente, também tem sido associado à fisiopatologia da depressão, visto que, entre outros achados, antagonistas dos receptores de glutamato (N-metil D-Aspartato) NMDA, como a cetamina e escetamina, apresentam efeito antidepressivo bastante relevante (e com muita rapidez, quando comparado aos antidepressivos convencionais) <sup>16</sup>.

## **Inflamação**

Inflamação é como se denomina o processo pelo qual um organismo reage a agressões, sendo mediado principalmente por moléculas denominadas de citocinas. Nos últimos anos, tem surgido na literatura diversas evidências de que, na depressão, ocorre a ativação de vias inflamatórias através do aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, tais como algumas interleucinas, principalmente interleucina 2 e 6 (IL2, IL6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF) e o cortisol <sup>17</sup>.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) tem íntima relação com o sistema inflamatório e faz a mediação dos efeitos do estresse no corpo e no sistema nervoso, regulando os processos de neuroplasticidade das estruturas cerebrais. As citocinas inflamatórias podem ativar o eixo HHA e suprimir o funcionamento dos receptores de glicocorticoides, os quais são essenciais para regular os processos inflamatórios e aumentam o nível de cortisol, o que, por indução enzimática, diminuiria os níveis de triptofano reduzindo, assim, a síntese de serotonina. Essas alterações parecem influenciar a neurotransmissão e o funcionamento de redes relacionadas a regulação emocional <sup>18 19</sup>.

**O eixo microbiota-intestino-cérebro:** Há um crescente número de estudos que analisam a importância do equilíbrio da microbiota e da integridade da barreira intestinal e sua relação com a etiopatogenia de alguns transtornos mentais, incluindo a depressão. Alteração na permeabilidade intestinal leva a disseminação na corrente sanguínea de lipopolissacarídeos (presentes na parede celular de algumas bactérias da microbiota intestinal), o que provoca uma intensa resposta por parte do sistema imunológico, contribuindo para a liberação de citocinas inflamatórias alterando, assim, a síntese de neuropeptídeos que são importantes para a modulação da atividade de regiões cerebrais responsáveis pela regulação das emoções <sup>20 21</sup>.

## Neurotrofinas

O aumento de cortisol também exerce efeito neurotóxico, reduzindo níveis de neurotrofinas, que são proteínas conhecidas como fatores de crescimento e tem envolvimento direto nos processos de diferenciação, proliferação e sobrevivência dos neurônios. Entre as neurotrofinas, destaca-se o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) <sup>22</sup>.

O BDNF tem papel importante na mediação do estresse oxidativo e nos processos relacionados ao envelhecimento e na depressão. A diminuição dessa neurotrofina prejudica a adaptação dos sistemas neurais às adversidades, além de dificultar a regeneração neuronal, podendo ocasionar alterações estruturais no cérebro, que predisporiam à depressão. A diminuição do BDNF e, portanto, a degeneração ou atrofia neuronal, poderiam explicar a diminuição volumétrica do hipocampo encontrada em alguns estudos de imagem cerebral de pessoas com depressão <sup>23</sup>.

## Fatores genéticos

Apesar de ainda não haver, na literatura, a identificação de genes específicos, estudos com gêmeos monozigóticos apontam herdabilidade de aproximadamente 37% para os transtornos depressivos e fatores ambientais modulam a atividade de genes (epigenética), atribuindo maior ou menor susceptibilidade à depressão entre os indivíduos. A ocorrência de outros transtornos mentais na família, tais como ansiedade e transtorno bipolar, também parece aumentar o risco de depressão <sup>24 25</sup>.

## Desenvolvimento e ambiente

A infância e a adolescência, são fases de intenso desenvolvimento cerebral das regiões associadas à cognição, as emoções e comportamento, culminando no amadurecimento dos circuitos neuronais responsáveis pelo pensamento crítico, planejamento, controle das emoções, gerenciamento de riscos e tomada de decisões na vida adulta <sup>26</sup>.

Influências biológicas e ambientais nesse processo de maturação cerebral podem aumentar a predisposição do adolescente a desenvolver depressão. Dentre os fatores de risco ambientais, destacam-se o uso de substâncias psicoativas (álcool e outras drogas), alteração dos ritmos biológicos (privação de sono) e eventos adversos precoces, como perda parental, negligência emocional, exposição à violência e ao abuso infantil <sup>27 28</sup>.

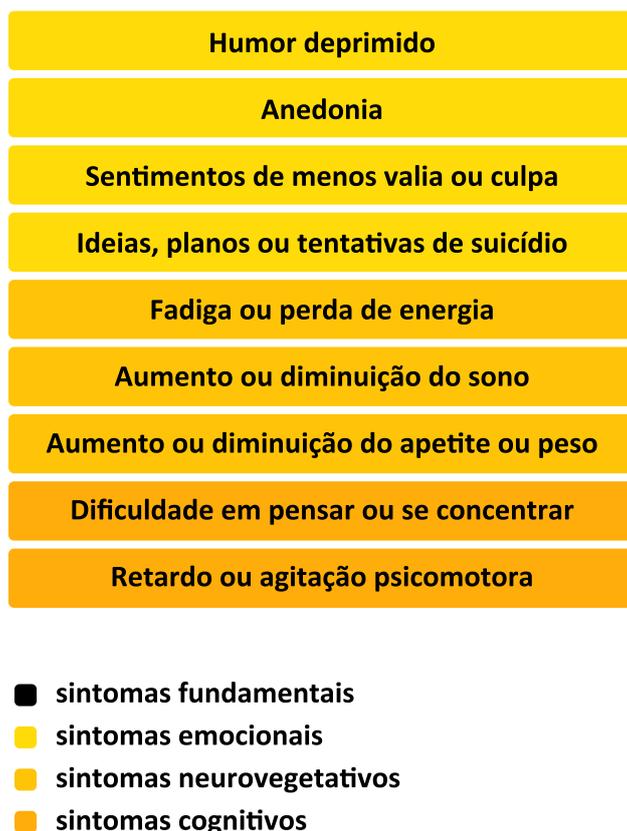
## Quadro clínico e diagnóstico

**O transtorno depressivo maior é a principal forma de depressão e é caracterizado por episódios depressivos recorrentes.** O período necessário para o diagnóstico de um episódio

de depressão é de 2 semanas. Considera-se como depressão crônica, quadros que não se resolvem e se arrastam por longo período. Se os sintomas depressivos estiverem presentes na maioria dos dias por pelo menos 2 anos sem nenhum período de remissão superior a 2 meses, a condição é denominada transtorno depressivo persistente ou distímia.

Os dois principais sistemas de classificação diagnóstica em saúde mental são o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)<sup>29</sup> e a Classificação Internacional de Doenças (CID-11)<sup>30</sup>, que deve entrar em vigor em 2022. Para o diagnóstico da depressão, ambos se baseiam na identificação de uma série de sintomas-chave (Figura 1). É importante destacar que nenhum dos sintomas é característico de depressão, ou seja, todos podem estar presentes em outras doenças psiquiátricas e condições médicas. Portanto, a definição de depressão como um transtorno é baseada nos sintomas que formam uma síndrome e que tem como consequência prejuízo funcional. Alguns dos sintomas são mais específicos de um transtorno depressivo, como humor triste e anedonia (diminuição da capacidade de sentir prazer) e mesmo estes podem variar ao longo do dia. Outros sintomas, como sintomas neurovegetativos, incluindo fadiga, perda de apetite ou peso e insônia, também são muito frequentes em outras doenças médicas<sup>31</sup>.

Figura 1. Sintomas do transtorno depressivo maior



Fonte: Adaptado de Malhi & Mann, 2018 (45)

Um episódio depressivo é caracterizado por um período de humor deprimido ou diminuição do interesse em atividades que ocorrem na maior parte do dia, quase todos os dias por um período de pelo menos duas semanas, acompanhado por outros sintomas como dificuldade de concentração, sentimentos de inutilidade ou culpa, desesperança, pensamentos recorrentes

de morte ou suicídio, alterações no apetite ou do sono, agitação ou retardo psicomotor e diminuição da energia ou fadiga. Necessariamente, não pode ter havido episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos anteriores que indiquem transtorno bipolar.

Em ambos os sistemas classificatórios, para que seja feito o diagnóstico de um episódio depressivo, é necessário que o paciente apresente pelo menos cinco entre dez sintomas, pela CID-11 (Quadro 2) ou nove, pelo DSM-5 (Quadro 1).

**Quadro 1. Critérios diagnósticos de depressão maior segundo o DSM-5**

<b>A. No mínimo cinco dos sintomas seguintes estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; no mínimo um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. Nota: não incluir sintomas nitidamente causados por outra condição médica.</b>
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado pelo relato subjetivo (p. ex. diz sentir-se triste, vazio, sem esperança) ou observações feitas por terceiros (p. ex. parece choroso). Nota: em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado pelo relato subjetivo ou observações de terceiros).
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (p. ex. alteração de mais de 5% do peso corporal em 1 mês) ou aumento ou diminuição do apetite quase todos os dias. Nota: em crianças, considerar a incapacidade de ganhar o peso esperado.
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis pelos outros, não apenas sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não apenas autorrecriminação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação de outros).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico de cometer suicídio.
<b>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento.</b>
<b>C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou outra condição médica.</b>
<b>D. O episódio de depressão maior não se explica melhor por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou outros transtornos especificados ou não especificados do espectro da esquizofrenia e outros psicóticos.</b>
<b>E. Nunca houve um episódio maníaco ou hipomaníaco.</b>

Quadro 2. Critérios diagnósticos de depressão maior segundo a CID-11)

No mínimo cinco dos sintomas seguintes estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; no mínimo um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse.
1. Humor deprimido
2. Diminuição do interesse em atividades que ocorrem na maior parte do dia
3. Dificuldade de concentração
4. Sentimentos de inutilidade ou culpa
5. Desesperança
6. Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio
7. Alterações do apetite
8. Alterações do sono
9. Agitação ou retardo psicomotor
10. Diminuição da energia ou fadiga

Fonte: Organization WH. ICD-11 for mortality and morbidity statistics Geneva: WHO; 2019

Para facilitar ao clínico lembrar-se de todos os possíveis sintomas da depressão, na CID-11 eles são agrupados em três grupos: afetivos, neurovegetativos e cognitivos (Figura 1).

Pode haver diferenças entre os sintomas depressivos manifestos por homens e mulheres. Elas têm maior chance de apresentar sintomatologia física, como dores de cabeça, mialgia e problemas gastrointestinais, além de choro e outras queixas emocionais. Os homens são mais propensos a demonstrar agressividade, raiva, além de relatar problemas relacionados ao uso de substâncias e comportamento de risco<sup>32</sup>. Deve-se destacar que a incidência de depressão é maior em pacientes com condições médicas crônicas. Um estudo canadense demonstrou um risco 1,45 vezes maior de depressão nesses pacientes<sup>33</sup>. Assim, os profissionais de saúde devem considerar a triagem para depressão em pacientes com condições médicas crônicas, lembrando que muitos sintomas comumente atribuídos a condições médicas crônicas também são sintomas de depressão subjacente.

## Depressão na infância e adolescência

É evidenciada a relação entre genética e transtorno mental. Ao acompanhar pais que apresentem sintomas de depressão e ansiedade, foi observado maior risco de transtorno depressivo nos filhos. Estudos apontam que o tratamento do transtorno mental dos pais melhora sintomas depressivos nas crianças e adolescentes, destacando-se a importância do ambiente na gênese da depressão nessa faixa etária<sup>34</sup>.

Características de personalidade como, por exemplo, pessimismo, tendência a ruminção de pensamentos de conteúdo negativo e dificuldades em regular as emoções parecem predispor ao surgimento de sintomas depressivos de forma mais precoce<sup>35</sup>.

Além disso, já está bem estabelecida na literatura que a exposição a fatores de risco socioambientais na infância e adolescência, tais como perda precoce de pessoas importantes, maus tratos e violência, bullying, vulnerabilidade socioeconômica, abuso sexual e psicológico associa-se positivamente a transtornos mentais, incluindo a depressão, tanto na infância e adolescência, como na vida adulta, principalmente entre as mulheres<sup>36</sup>.

O adolescente com depressão apresenta uma percepção do ambiente como se este fosse mais ameaçador, provavelmente devido a maior sensibilidade de algumas regiões cerebrais frente ao estresse emocional. Essa característica parece estar associada a alterações na atividade inflamatória cerebral e também a fatores hormonais próprios da puberdade<sup>37</sup>.

Os sintomas do TDM em crianças e adolescentes podem se apresentar com algumas diferenças quando comparados com o quadro clínico dos adultos. Embora eles possam apresentar tristeza e desânimo, os sintomas depressivos em crianças e adolescentes deprimidos podem ser humor irritado, dificuldade em tolerar frustração, explosões de raiva reativas a pequenas provocações, conduta negativista, maior envolvimento em situações de conflito, sentimento de culpa, exigências irreais com relação ao desempenho acadêmico e sintomas físicos inexplicáveis com cefaleia e dores abdominais<sup>38</sup>.

## Depressão na terceira idade

Além da interação entre múltiplos fatores neurobiológicos, psicológicos e ambientais, alguns eventos e características próprios dessa fase da vida representam importantes fatores de risco para o desenvolvimento de depressão entre os idosos, tais como<sup>39</sup>:

- Estressores psicossociais, principalmente luto e solidão;
- Doenças crônicas que podem causar prejuízos funcionais e perda de autonomia;
- Uso crônico de medicamentos (polifarmácia);
- Associação entre envelhecimento e produção de citocinas que favorecem a inflamação, estresse oxidativo (com menor capacidade de reparar danos) e níveis diminuídos de plasticidade e sobrevivência dos neurônios; e
- Alterações cerebrais, como doença cerebrovascular e diminuição do volume de regiões cerebrais (como hipocampo, putamen, tálamo e região orbitofrontal do lobo pré-frontal) observadas em exames de imagem podem predispor, precipitar ou perpetuar depressão nessa faixa etária.

Idosos deprimidos podem buscar o serviço de saúde de forma repetitiva devido à queixas inespecíficas como dores, perda de energia, cansaço e redução no apetite. Isso ocorre porque a depressão no idoso pode se manifestar mais por queixas somáticas do que por queixas relacionadas ao humor, como tristeza. Eles também apresentam mais perda de interesse, comprometimento cognitivo e maior associação com comorbidades clínicas do que a população mais jovem. Quando não existe história prévia de depressão, deve-se considerar o diagnóstico de depressão de início tardio, a qual talvez seja tanto um pródromo quanto fator de risco para demências<sup>40</sup>.

## Rastreamento da depressão na atenção primária

O rastreamento para depressão na população adulta a partir dos 18 anos é recomendado, independente dos fatores de risco<sup>32</sup>. Os fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno depressivo são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Fatores de risco para o desenvolvimento de transtorno depressivo

<b>Fatores de risco para o desenvolvimento de transtorno depressivo</b>
Abuso sexual na infância
Ambiente familiar conturbado
Antecedente pessoal ou familiar de depressão
Baixa autoestima
Baixo nível educacional
Doenças clínicas crônicas
Dor crônica
Gênero feminino
História de traumas
Perda parental
Presença de estressor psicossocial
Rede de apoio social frágil
Separação conjugal
Sintomas ansiosos
Uso de álcool ou outras substâncias psicoativas
Uso exagerado dos serviços de saúde

Fonte: Organization WH. ICD-11 for mortality and morbidity statistics Geneva: WHO; 2019

Não existem evidências que orientem o intervalo ideal para essa triagem ao longo do tempo. Assim, sugere-se que o profissional utilize o bom senso clínico, levando em conta os fatores

de risco, condições de comorbidades e eventos de vida do paciente. Uma sugestão que parece razoável é realizar a triagem durante as visitas de rotina à unidade básica de saúde.

Também não há consenso sobre qual é o melhor instrumento de rastreio da depressão na população geral. O PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) Quadro 4 é uma ferramenta de triagem inicial amplamente aceita para todas as faixas etárias e demonstrou especificidade de 92% a 97% em estudo na população brasileira <sup>41</sup>. O PHQ-9 é um questionário composto por 9 itens e que pode ser autoaplicado. Caso o instrumento identifique um quadro depressivo, o paciente deve ser avaliado em entrevista clínica por um profissional de saúde habilitado, para que o diagnóstico definitivo da doença seja firmado.

**Quadro 4. Patient Health Questionnaire (PHQ-9)**

<b>PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)</b>				
<b>Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?</b>	<b>Nenhuma vez</b>	<b>Vários dias</b>	<b>Mais da metade dos dias</b>	<b>Quase todos os dias</b>
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir “para baixo”, deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem. Ou o oposto— estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3
0 + _____ + _____ + _____ = Pontuação Total : _____				
<b>Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?</b>				
<input type="checkbox"/> Nenhuma dificuldade	<input type="checkbox"/> Alguma dificuldade	<input type="checkbox"/> Muita dificuldade	<input type="checkbox"/> Extrema dificuldade	
<b>Interpretação da Pontuação Total do PHQ-9</b>				
<b>Escore Total</b>		<b>Gravidade da depressão</b>		
1-4		Depressão Mínima		
5-9		Depressão Leve		
10-14		Depressão Moderada		
15-19		Depressão Moderadamente Grave		
20-27		Depressão Grave		

**Fonte: Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB**

## Diagnóstico diferencial

Depressão não é tristeza. A tristeza é um sentimento inevitável. “Zero de tristeza não é realista, tampouco sadio”<sup>42</sup>. A depressão deve ser considerada quando o indivíduo apresenta uma mudança radical do seu padrão prévio de humor. Quando essa mudança está relacionada ao luto ou a outro fator desencadeante estressor, pode-se considerar o diagnóstico de transtorno de ajustamento. Entretanto, se os sintomas forem graves e persistentes, o diagnóstico de depressão está justificado.

Sintomas depressivos e depressão podem estar presentes em associação a praticamente todos os transtornos mentais. Entretanto, o principal diagnóstico diferencial psiquiátrico do transtorno depressivo maior é o transtorno bipolar, porque, apesar de ambas as doenças cursarem com sintomas depressivos, a evolução, o prognóstico e o tratamento do transtorno bipolar (TB) são distintos da depressão unipolar. Os pacientes com transtorno bipolar têm histórico de episódios de mania e/ou hipomania, necessitam de drogas estabilizadoras do humor, como carbonato de lítio, divalproato de sódio e quetiapina, e não devem fazer uso de antidepressivos em monoterapia. A anamnese cuidadosa e detalhada que inclui a entrevista com um familiar poderá trazer as informações necessárias sobre o histórico de episódios maníacos/hipomaníacos, de episódios depressivos breves e muito recorrentes, além de hiperreatividade, impulsividade, agressividade, agitação e labilidade do humor, fatores que representam indícios de que o indivíduo deprimido na verdade tem depressão bipolar. O Quadro 5 relaciona outros fatores importantes nessa avaliação.

Quadro 5. Fatores preditivos de depressão bipolar no episódio depressivo

História clínica
História familiar de transtorno bipolar
Início da depressão < 25 anos
Maior número de episódios depressivos
Depressão pós-parto
Episódio depressivo de início abrupto
Depressão mais grave
Resposta a antidepressivos
Pior resposta
Perda de resposta
Indução de hipomania ou sintomas mistos
Sintomas
Psicóticos
Atípicos (hipersonia, aumento de apetite/peso)





Hipomaníacos
Subsindrômicos
Impulsividade
Agressividade
Hostilidade
<b>Comorbidades</b>
Transtornos por uso de substâncias (álcool, drogas, sedativos, benzodiazepínicos)

Fonte: Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, Fava M, Goldberg JF, Keck PE

Diversas doenças crônicas e alguns medicamentos, entre eles os corticoides, podem estar associados à sintomatologia depressiva. Nesse caso, é preciso identificar a relação cronológica entre o início da medicação ou da doença clínica e o surgimento dos sintomas afetivos. O Quadro 6 relaciona algumas doenças clínicas crônicas fortemente associadas aos sintomas depressivos.

Quadro 6. Principais condições clínicas associadas à depressão

<b>Principais condições clínicas associadas à depressão</b>
Cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio e circulação extracorpórea.
Doenças autoimunes, principalmente lúpus eritematoso sistêmico.
Endocrinológicas: hipo e hipertireoidismo, doença de Addison, síndrome de Cushing, hipopituitarismo, hiperparatireoidismo.
Hematológicas e metabólicas: anemias, deficiência de folato, deficiência de vitamina B12, deficiência de tiamina, insuficiência hepática, doença de Wilson, porfiria, hipo ou hipercalcemia.
Infecções: mononucleose, hepatites, influenza, HIV e infecções do SNC.
Neurológicas: lesões cerebrais (p. ex. tumores, lesões vasculares, trauma cranioencefálico, abscesso e outras lesões infecciosas), principalmente acometendo região frontal esquerda, meningites e meningoencefalites, neurolúpus; esclerose múltipla, hidrocefalia, epilepsia, demências, doença de Parkinson.
Neoplasias: câncer de pâncreas e de pulmão, síndromes paraneoplásicas.
Medicações: reserpina e metildopa (antihipertensivos), corticosteroides, anti-inflamatórios não hormonais, interferona, vigabatrina e topiramato (antiepilépticos), uso prolongado de benzodiazepínicos e barbitúricos, intoxicação por depressores do sistema nervoso central (p. ex. álcool) e abstinência de psicoestimulantes (p. ex. cocaína) e opiáceos.

Fonte: Moreno DH, Moreno RA, Soeiro de Souza MG. Transtorno depressivo e distímia

## Exames complementares

O diagnóstico do transtorno depressivo é clínico e, como regra, não exige confirmação por exames laboratoriais. No TDM sugere-se que os exames complementares sejam solicitados sempre que houver comorbidades médicas às associadas a síndromes depressivas. Exames complementares poderão ser importantes na avaliação de sintomas clínicos atípicos e para controle da segurança do paciente em uso de medicamentos com potencial toxicidade (8).

## Autoavaliação

- Quais são as principais hipóteses sobre a etiologia do TDM?
- Quais são os fatores de risco para uma pessoa apresentar TDM?
- Quais são os critérios diagnósticos do TDM pela CID-11?
- Qual é a ferramenta de rastreio para depressão?
- Como deve ser feito o diagnóstico diferencial entre TDM e depressão do transtorno bipolar?

## Referências bibliográficas

1. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*. 2010;27(4):351-64.
2. Burke KC, Burke JD, Jr., Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(6):511-8.
3. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(11):993-9.
4. Frank RG, Huskamp HA, Pincus HA. Aligning incentives in the treatment of depression in primary care with evidence-based practice. *Psychiatr Serv*. 2003;54(5):682-7.
5. Mark TL, Levit KR, Buck JA. Datapoints: psychotropic drug prescriptions by medical specialty. *Psychiatr Serv*. 2009;60(9):1167.
6. Ahmedani BK, Stewart C, Simon GE, Lynch F, Lu CY, Waitzfelder BE, et al. Racial/Ethnic differences in health care visits made before suicide attempt across the United States. *Med Care*. 2015;53(5):430-5.
7. Sartorius N. Stigma and mental health. *Lancet*. 2007;370(9590):810-1.
8. Moreno DH, Moreno RA, Soeiro de Souza MG. Transtorno depressivo e distímia. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV, editors. *Clínica psiquiátrica*. 2. Barueri, SP: Manole; 2021.
9. Penninx BW, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*. 2011;133(1-2):76-85.
10. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-13.
11. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(8):959-85.
12. Boschloo L, Schoevers RA, Beekman AT, Smit JH, van Hemert AM, Penninx BW. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom*. 2014;83(5):279-88.
13. Angst J, Gamma A, Rossler W, Ajdacic V, Klein DN. Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *J Affect Disord*. 2009;115(1-2):112-21.
14. Filatova EV, Shadrina MI, Slominsky PA. Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*. 2021;10(6).
15. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(2):137-51.
16. Hasler G, van der Veen JW, Tuminis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):193-200.
17. Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, Gallagher D, Lanctôt KL. Evidence for Inflammation-Associated Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:3-30.
18. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774-815.
19. Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines, stress, and depression. Conclusions and perspectives. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:317-29.
20. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota;Gut;Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
21. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021;83:101943.
22. Kojima M, Matsui K, Mizui T. BDNF pro-peptide: physiological mechanisms and implications for depression. *Cell Tissue Res*. 2019;377(1):73-9.
23. Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):721-31.
24. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484-503.
25. Cai N, Choi KW, Fried EI. Reviewing the genetics of heterogeneity in depression: operationalizations, manifestations and etiologies. *Hum Mol Genet*. 2020;29(R1):R10-R8.
26. Vijayakumar N, Op de Macks Z, Shirtcliff EA, Pfeifer JH. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:417-36.
27. Weber K, Rockstroh B, Borgelt J, Awiszus B, Popov T, Hoffmann K, et al. Stress load during childhood affects psychopathology in psychiatric patients. *BMC Psychiatry*. 2008;8:63.
28. Weber K, Miller GA, Schupp HT, Borgelt J, Awiszus B, Popov T, et al. Early life stress and psychiatric disorder modulate cortical responses to affective stimuli. *Psychophysiology*. 2009;46(6):1234-43.
29. Association AP. 5 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
30. Organization WH. ICD-11 for mortality and morbidity statistics Geneva: WHO; 2019 [updated 11/07/2021. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
31. Malhi GS, Coulston CM, Fritz K, Lampe L, Bargh DM, Ablett M, et al. Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity? *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(6):542-7.
32. Maurer DM, Raymond TJ, Davis BN. Depression: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018;98(8):508-15.
33. Wang J, Williams J, Lavorato D, Schmitz N, Dewa C, Patten SB. The incidence of major depression in Canada: the National Population Health Survey. *J Affect Disord*. 2010;123(1-3):158-63.
34. Yap MB, Jorm AF. Parental factors associated with childhood anxiety, depression, and internalizing problems: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;175:424-40.

35. Kovacs M, Lopez-Duran N. Prodromal symptoms and atypical affectivity as predictors of major depression in juveniles: implications for prevention. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(4):472-96.
36. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry*. 2015;30(6):665-80.
37. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet*. 2012;379(9820):1056-67.
38. Piccin J, Caye A, Kieling C. Depressão na infância e na adolescência. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV, editors. *Clínica psiquiátrica*. 2. Barueri, SP: Manole; 2021.
39. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475):1961-70.
40. Ribeiz SRI, Kahtalian LL, Barbosa SC. Transtorno depressivo no idoso. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV, editors. *Clínica psiquiátrica*. 2. Barueri, SP: Manole; 2021.
41. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LS, Silva NT, Tams BD, et al. [Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) among adults from the general population]. *Cad Saude Publica*. 2013;29(8):1533-43.
42. Botega NJ. *A tristeza transforma, a depressão paralisa: um guia para pacientes e familiares*. São Paulo, SP: Benvirá; 2018. 296 p.
43. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*. *Patient Health Questionnaire*. *JAMA*. 1999;282(18):1737-44.
44. Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, Fava M, Goldberg JF, Keck PE, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr*. 2017;22(2):203-19.
45. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.

