

The logo for the University of Porto, featuring a stylized 'U' in a black square followed by the text 'U. PORTO' in a serif font.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

**Depressão e Ansiedade: comorbilidade e
influências no diagnóstico, prognóstico e
tratamento da depressão**

Ana Rocha Miguel

Orientador:
Prof. Dr. António Leuschner

Porto, Junho de 2016

TÍTULO:

Depressão e Ansiedade: comorbilidade e influências no diagnóstico, prognóstico e tratamento da depressão.

ESTUDANTE:

Nome completo: Ana Rocha Miguel

Nº de aluno: 200801118

Contacto Telefónico: +351911896512

Correio Electrónico: miguel.anarocha@gmail.com

ORIENTADOR:

Nome completo: António Alfredo de Sá Leuschner Fernandes

Grau académico: Professor Catedrático

Título profissional: Presidente do Conselho de Administração do

Hospital de Magalhães Lemos, EPE

Junho de 2016

1. ABSTRACT

INTRODUCTION: Depressive and anxiety symptoms are two of the most common presentation symptoms in primary and specialized care and are often comorbid. Despite this fact, diagnosing this symptomatic overlap is often difficult, and so is its treatment.

OBJECTIVES: Review recent literature and studies regarding the best way to diagnose and treat patients with concurrent depressive and anxiety symptoms, and discuss the impact which anxiety symptoms have on the outcome of depression.

DEVELOPMENT: The comorbidity between anxiety and depression is one of the most common symptomatic overlaps observed by clinicians. Despite this fact, only recently was an anxiety descriptor added to the diagnosis of depression in the DSM-5. The misuse of the terms “anxious depression” and “mixed anxiety-depressive disorder” and the inconsistencies of this diagnoses affects not only the clinic but also scientific research. Anxiety has a strong impact on depression. Patients with anxious depression have a worst outcome, suffer from suicidal ideation more frequently and have a different treatment outcome. Since the response of these patients to the traditional treatment for depression appears to be different, new approaches to the treatment of anxious depression are being tested, as well as different focuses for the psychotherapy.

CONCLUSIONS: Recent studies indicate that anxious depression, as defined in a more dimensional manner, is more frequent than expected. Also, it requires more alternative forms of treatment since these patients seem to not respond so well to the more standard treatment of depression. A special care and closer follow up must be given to these patients, attending to their superior suicide risk and different response to treatment. A step-by-step approach appears to be the best way of dealing with this comorbidity.

KEY-WORDS: Anxious depression; Mixed anxiety-depressive disorder; Treatment; Diagnosis; Anxiety; Depression; Psychotherapy

2. INTRODUÇÃO

Apesar de a depressão e a ansiedade serem geralmente conceptualizadas como entidades diagnósticas independentes, são altamente comórbidas. São encontrados sintomas ansiosos em cerca de 50-80% dos pacientes que se apresentam com depressão (1-3).

Apesar disto, o diagnóstico de depressão com sintomas de ansiedade, ou depressão ansiosa, é altamente inconsistente. O conceito de depressão ansiosa como uma entidade diagnóstica independente é, além de pouco claro, controverso. Para além disto, o subdiagnóstico é comum, inclusive em clínicas psiquiátricas especializadas(4), o que ganha uma maior importância quando é considerado o impacto funcional e o prognóstico desta simbiose sintomática. Os pacientes com depressão ansiosa levam o dobro do tempo a recuperar de um episódio de depressão e têm maior probabilidade de apresentar sintomas somáticos (gastrointestinais, p.e.), despersonalização e desrealização(5).

Com o aprofundamento do impacto dos sintomas ansiosos na depressão, veio a preocupação com as fronteiras de diagnóstico, sendo que a maior parte dos critérios categoriais colocam fronteiras onde elas não existem claramente. Existe evidência de que a ansiedade acompanha a depressão numa percentagem maior que a estimada, piora o prognóstico da depressão, dificulta o tratamento e aumenta o risco de suicídio, tendo tudo isto um real e importante impacto na abordagem clínica(6).

Os resultados apresentados pela Organização Mundial de Saúde, num estudo em que a duração exigida de sintomas ansiosos é reduzida de 6 para 1 mês, foram que tal redução levava a um aumento da prevalência da comorbilidade entre ansiedade e depressão de 3,4% para 5,7%, ao mesmo tempo que a prevalência de distúrbio depressivo major é reduzida de 4,7% para 2,3%(7), confirmando assim a fragilidade da classificação categorial.

Com o novo DSM-5 foi apresentado um descritor para os sintomas ansiosos pós-diagnóstico de distúrbio depressivo major. Apesar disto, nenhum critério consistente foi estabelecido para definir a depressão ansiosa como um estado de doença distinto. De facto, quer clínicos, quer investigadores conceptualizam a ideia da comorbilidade entre depressão e ansiedade de modos distintos. A falha de conhecimento nesta área realça o quão importante a exploração nosológica deste distúrbio é, principalmente tendo em

conta quanto o curso de tratamento está dependente do correto diagnóstico de uma doença. Adicionalmente, os termos “distúrbio ansioso-depressivo misto” e “depressão ansiosa” são indistintamente utilizados, complicando ainda mais o diagnóstico nestes casos. Considerando a sua elevada prevalência em contexto médico e nos cuidados primários, o déficit que daí advém e a sua importância epidemiológica, esta entidade merece ser reconhecida e explorada.

Como esta inconstância diagnóstica afeta não só a clínica, mas também a investigação, foi aqui feita uma recolha dos diversos critérios em voga para definir esta sobreposição sintomatológica assim como das opções de tratamento que se mostraram mais úteis neste clima de resistência terapêutica.

Esta inconstância é vista de duas formas distintas: um estado subclínico com sintomatologia mais leve quer de depressão, quer de ansiedade (distúrbio misto ansioso-depressivo); e um distúrbio depressivo major com um certo nível de sintomatologia ansiosa que pode variar desde um descritor para sintomas ansiosos pós-diagnóstico de depressão (depressão com sintomas de ansiedade), ou mesmo para um diagnóstico oficial de um distúrbio ansioso comórbido com distúrbio depressivo major.

2. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

2.1. DISTÚRBIO MISTO ANSIOSO-DEPRESSIVO COMO UM DISTÚRBIO SUBCLÍNICO

O ICD-10 terá sido o primeiro, em 1992, a introduzir a definição de um distúrbio misto ansioso-depressivo (MADD) em resposta a uma elevada prevalência de sintomas depressivos e ansiosos que simultaneamente se apresentavam nos pacientes (ver tabela 1). No que concerne à quarta edição do DSM publicada em 1994, não foram encontradas suficientes evidências para incluir a depressão ansiosa como um critério diagnóstico válido no eixo 1. Na publicação final foi apenas incluído o distúrbio misto ansioso-depressivo como uma área a explorar no apêndice desta publicação. Curiosamente, o critério final não incluía a presença de sintomas de ambos os distúrbios (depressão e ansiedade) (ver tabela 2). Segundo Goldberg, os instrumentos de pesquisa normalmente utilizados pelo DSM-IV não permitem o diagnóstico de MADD e esta falha dificultou amplamente a missão de justificar este diagnóstico(8). Foi decidido pelo

comité responsável pelo DSM-5 que o diagnóstico de distúrbio misto ansioso-depressivo deveria ser omitido. Foi verificada uma baixa fiabilidade do diagnóstico pela sua elevada comorbilidade com o distúrbio depressivo major e com distúrbio de ansiedade generalizada(9). Para resolver este problema foi adicionado no DSM-5 uma alínea específica ao diagnóstico de distúrbio depressivo major no qual são incluídos os sintomas de ansiedade. Foi argumentado por Batelaan contra a presença do distúrbio ansioso-depressivo no DSM-5 que o novo critério, já que incluiria uma redução da duração dos sintomas para duas semanas, iria conduzir a uma inflação da prevalência do distúrbio e das taxas de falsos-positivos, para além da baixa estabilidade diagnóstica que já tinha sido notada(10). Adicionalmente, os ensaios de campo foram conduzidos em clínicas psiquiátricas em que os pacientes sofriam de distúrbios neuropsiquiátricos major, sendo que a definição para um distúrbio misto ansioso-depressivo mais leve teria de ser alterada de forma a sublinhar a natureza residual do conceito de MADD, se a intenção for utilizá-lo no futuro. De acordo com o rascunho corrente para o futuro ICD-11 (previsto para 2017), o sistema de classificação continuará a incluir um distúrbio misto subclínico de ansiedade e depressão. Este será, apesar de tudo, movido para a secção de distúrbios depressivos, será renomeado de distúrbio misto depressivo-ansioso e terá critérios mais específicos (tabela 3).

Tabela 1- Adaptado de 10th revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems(ICD) (11)

F41.2-Distúrbio misto ansioso-depressivo no ICD-10
<p><i>Definição</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta categoria deve ser utilizada quando estão presentes sintomas quer de ansiedade quer de depressão, mas nenhum claramente predominante, e nenhum dos tipos de sintomas está presente em tal extensão que justifique o seu diagnóstico se considerados separadamente. Quando tanto os sintomas ansiosos como depressivos estão presentes e são suficientemente severos para justificar o diagnóstico individual, ambos os diagnósticos devem ser considerados e esta categoria ignorada. <p><i>Inclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressão ansiosa (leve e não persistente).

Tabela 2- Adaptado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (12)*

<p>Critérios DSM-IV para investigação de distúrbio misto ansioso depressivo</p> <p>Humor disfórico persistente ou recorrente com duração mínima de 1 mês; Humor disfórico acompanhado durante pelo menos um mês por quatro ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade na concentração ou mente em branco; • Perturbações do sono (dificuldade a adormecer ou a permanecer adormecido; sono pouco satisfatório); • Fadiga ou baixa energia; • Irritabilidade; • Preocupação; • Choro fácil; • Hipervigilância; • Antecipação de maus acontecimentos; • Sentimento de perda de esperança (pessimismo penetrante relativamente ao futuro); • Autoestima baixa ou sentimento de baixo valor;
<p>Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento; Os sentimentos não são devidos a efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou qualquer condição médica;</p>
<p>Todos os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem critérios para Distúrbio Depressivo Major, Distúrbio Distímico; Distúrbio de Pânico ou Distúrbio de Ansiedade Generalizada; • Sem critérios para outra perturbação do humor ou de ansiedade (incluindo distúrbios de humor ou de ansiedade em remissão parcial); • Sintomas não explicados por outro diagnóstico psiquiátrico

Tabela 3-Critérios propostos para o ICD-11 para distúrbio misto depressivo ansioso de 6 de Agosto de 2015, adaptado de *International Classification of Diseases and Related health Problems Beta Draft (13)*(ID: <http://id.who.int/icd/entity/314468192>)

<p>7A73 Distúrbio misto depressivo-ansioso</p>
<p>Definição</p> <ul style="list-style-type: none"> • O distúrbio misto depressivo-ansioso é caracterizado por sintomas quer de ansiedade quer de depressão que durem mais dias que não por um período de duas semanas ou mais. Nenhum dos conjuntos de sintomas, considerados separadamente, é suficientemente severo, numeroso ou persistente para justificar o diagnóstico de um episódio depressivo, distímia ou um distúrbio relacionado com o medo ou a ansiedade. Humor deprimido ou interesse diminuído em atividades deve estar presente acompanhado de sintomas depressivos adicionais assim como de múltiplos sintomas de ansiedade. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo funcional, pessoal, social, educacional, ocupacional ou de outras importantes áreas do funcionamento. Sem episódio maníacos, hipomaníacos ou mistos prévios, o que poderia indicar a presença de um distúrbio bipolar.

Os resultados dos estudos que avaliaram a validade deste diagnóstico foram contraditórios quando consideramos os diferentes critérios (DSM e ICD):

Na ICD-10: foi encontrada uma prevalência de MADD de cerca de 12% em indivíduos sem qualquer diagnóstico psiquiátrico(14). Barkow encontrou 85 casos em 1183 pacientes com distúrbios depressivos e ansiosos variados(15). Das-Munshi et al. denotaram um grande peso de MADD na saúde pública, contribuindo para metade dos casos de distúrbios mentais comuns e constituindo o motivo para 20,3% na carga da doença(16).

No DSM-IV: foi encontrada uma prevalência de 0,2% de MADD em pacientes com sintomas ansiosos(17). A prevalência na população geral ronda os 0,6%(18), tendo chegado aos 13% numa amostra de adolescentes(19).

Os pacientes que encaixam nestes critérios diagnósticos são dos mais comuns em cuidados primários(16, 20), possivelmente devido à elevada prevalência de sintomas somáticos sobre os psicológicos(21-23) (p.e. tensão muscular, cefaleias, palpitações, taquicardia, dispneia, disfunção sexual)(24), e, também por isso, frequentemente subdiagnosticados(24). Blazer et al.(25) acrescentaram que o distúrbio misto ansioso-depressivo poderá não ser clinicamente reconhecido por psiquiatras, já que estes pacientes não encaixam de um modo claro num diagnóstico de um distúrbio ansioso ou depressivo. Estes pacientes poderão não ser reconhecidos como tendo um verdadeiro ou típico distúrbio psiquiátrico e, por isso mesmo, poderão ser mais comumente tratados num contexto de cuidados primários sem referência a um psiquiatra.

Apesar de os sintomas serem subclínicos, o *stress* diário (23) e o prejuízo funcional são igualáveis às de um distúrbio não subclínico, assim como a diminuição na qualidade de vida destes pacientes(16, 21, 26-29). Além disso, o MADD foi significativamente associado a histórias de dificuldades psiquiátricas(21), a adversidades na infância, traumas, eventos significativos recentes, taxas de traços neuróticos elevadas e abuso de substâncias(30). Tudo isto sublinha a necessidade de reconhecimento clínico e tratamento específico(23).

Estes pacientes não se diferenciavam dos outros no que concerne à história familiar de depressão ou ansiedade(31) , apenas na taxa de problemas psiquiátricos ao longo da vida e tratamento psiquiátrico prévio, os quais seriam comparáveis aos de pacientes com critérios de distúrbios depressivos e de ansiedade(21, 23).

Estudos longitudinais sugerem que pessoas com sintomas mistos de depressão e ansiedade poderão representar uma fatia da população com risco aumentado para distúrbios do humor e de ansiedade mais severos(32). Existem dois tipos diferentes de MADD: aqueles a desenvolver-se ou a recuperar de um distúrbio depressivo major ou de ansiedade generalizada e aqueles que nunca os chegam a desenvolver completamente. Um motivo para reconhecer este distúrbio, segundo Goldberg(8), é que metade destes casos irão de facto evoluir para um distúrbio mais severo no *follow up*, sendo este um repetido motivo para a consulta médica. De facto, a baixa estabilidade diagnóstica deste distúrbio é marcante. Um estudo revelou que, após 12 meses, apenas 1,2% dos diagnosticados no princípio do estudo continuavam a preencher os critérios. Os pacientes tinham sofrido remissão, ou evoluído para um diagnóstico mais severo(14). Foi também argumentado que este seria apenas um diagnóstico transacional ou um estado prodrómico de um distúrbio afetivo sindrómico(15, 19). Moller advoga a inclusão de um critério de diagnóstico próprio para MADD comparando-o com a constipação comum: a inclusão de critérios específicos e a sua identificação precoce podem prevenir sofrimento significativo e evolução para distúrbios mais graves e severos, tornando-se no final de contas até bastante rentável economicamente(33).

2.2. DEPRESSÃO COM SINTOMAS ANSIOSOS

Várias abordagens podem ser seguidas quando queremos conceptualizar a relação entre distúrbio depressivo major e ansiedade, i.e., depressão ansiosa, ou depressão com sintomas ansiosos. A abordagem mais dimensional, também advogada pelo DSM-5, conceptualiza a ansiedade como uma só dimensão de uma síndrome multidimensional categorizada como distúrbio depressivo major. Alternativamente, a ansiedade pode também ser conceptualizada no distúrbio depressivo major como um distúrbio comórbido. A perspetiva dimensional é normalmente mais associada à clínica já que a maioria dos pacientes com depressão e proeminente sintomatologia ansiosa não é muito claramente avaliada ou porque não apresentam um distúrbio ansioso distinto, ou porque não preenchem inteiramente critérios para um diagnóstico DSM-IV ou ICD-10(34).

Para além disto, após a análise de diversas definições para a comorbilidade entre sintomas depressivos e sintomas ansiosos e a sua comparação através dos critérios de diagnóstico de Feighner(35), Ionescu(6) sugere que definir a depressão ansiosa de um modo dimensional poderá ser a forma mais útil e clinicamente relevante de a diferenciar

de outros distúrbios do humor e da ansiedade e de sublinhar as diferenças clinicamente mais significativas entre estes pacientes e aqueles que apresentam apenas sintomas depressivos ou ansiosos. O autor afirma que o diagnóstico de um modo dimensional providencia um quadro clínico consideravelmente mais sério e que esta poderá ser a forma mais útil de diferenciar a depressão ansiosa de outros tipos de distúrbios de ansiedade e humor. Foi proposto que a abordagem dimensional, quando comparada com a sindrómica, providencia dados bastante mais fiáveis clinicamente no que concerne às diferenças entre indivíduos com e sem sintomas ansiosos.

2.2.1. CRITÉRIOS DSM-5

O DSM-5 alterou a forma como a depressão major era anteriormente conceptualizada. Ao criar o discriminativo para os sintomas ansiosos, eliminou o viés que existia pela limitação temporal (todos os casos subdiagnosticados pela curta duração dos sintomas ansiosos) e apagou a fronteira que a classificação categórica do DSM-IV impunha entre os sintomas de depressão e os de ansiedade. Ainda mais, ao especificar a gravidade dos sintomas ansiosos no diagnóstico de depressão major, abraça o conceito de classificação dimensional da doença, vendo-se aqui o distúrbio depressivo com sintomas de ansiedade como parte da síndrome multidimensional que é o distúrbio depressivo major (ver tabela 4). Vários autores defendem esta categorização, nomeadamente Goldberg(8), afirmando que a real complexidade de distúrbios comuns só poderá ser verdadeiramente compreendida com um sistema dimensional ou pseudodimensional e que até o DSM-5 introduzir esta especificação de ansiedade, não era verdadeiramente possível identificar depressões não ansiosas, já que estas poderiam muito bem ser ansiosas pelos últimos seis meses. Pela mesma linha de pensamento, casos somente diagnosticados como de depressão major poderiam ser ansiosos à altura do diagnóstico.

Tabela 3-Adaptado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (36)*

<i>Especificador de sintomas ansiosos no distúrbio depressivo:</i>
Definido como a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas durante a maioria dos dias de um episódio depressivo major ou transtorno depressivo persistente (distímia):
<ul style="list-style-type: none">• Sensação de nervosismo ou tensão;• Sentir-se anormalmente inquieto;• Dificuldade em se concentrar devido a preocupações;• Temor que algo terrível aconteça;• Sentimento de que o indivíduo possa perder o controle de si mesmo;
Especificar a gravidade atual: <ul style="list-style-type: none">• Leve: dois sintomas;• Moderada: três sintomas;• Moderada-grave: Quatro ou cinco sintomas;• Grave: Quatro ou cinco sintomas e com agitação motora.

Estes esforços, apesar de tudo, não provaram melhorar a baixa confiabilidade do diagnóstico de depressão do DSM-IV. Os clínicos usam, ainda muitas vezes, a auto-avaliação dos pacientes pelo *Beck Depression Inventory* como indicador de gravidade(37).

O peso prognóstico dos sintomas ansiosos na evolução de distúrbio depressivo major é evidente em vários estudos. As formas ansiosas de depressão têm não só um pior prognóstico que as formas não ansiosas como são também mais resistentes ao tratamento(38), para além de terem uma maior probabilidade de demonstrar sintomas mais carregados como perda ponderal, pensamentos de culpa e desvalorização, ideação suicida e pensamentos de morte(39).

No que concerne às variantes da personalidade de Cloninger(40), apesar de os pacientes com depressão não ansiosa não apresentarem mais evitamento do dano do que os do grupo de controlo, os pacientes com depressão ansiosa mostraram efetivamente uma maior incidência deste comportamento. O mesmo estudo demonstrou também que os progenitores dos pacientes com depressão ansiosa tinham uma gama mais abrangente de distúrbios depressivos e ansiosos (incluindo mania), ao passo que os indivíduos com depressão não ansiosa tinham apenas progenitores com um certo excesso de distúrbio

depressivo major, incluindo depressão com outro distúrbio de ansiedade (distúrbio de ansiedade generalizada não incluso)(39).

2.2.2. CRITÉRIOS DIMENSIONAIS

Em muitos dos estudos realizados, quando definida de um modo dimensional, a depressão ansiosa consiste tipicamente num distúrbio depressivo major (pelos critérios do DSM) associado a elevados níveis de ansiedade(2, 34, 41, 42). Estes níveis de ansiedade são geralmente determinados por *scores cut-off* de escalas dimensionais como a *Hamilton Rating Scale* de 17 itens, ou como é comumente denominada a HAM-D-17, e o *Quick Inventory of Depressive Symptoms*(41). O *score* HAM-D engloba hipocondria, *insight*, sintomas somáticos gerais e gastrointestinais e ansiedade somática e psíquica. Valores mais elevados no HAM-D incluem valores altos de ansiedade. Um estudo de 2011 provou que o fator de ansiedade/somatização tem propriedades psicométricas aceitáveis e pode de forma fiável identificar características ansiosas em pacientes com depressão, podendo ser usado com propósito clínico ou de investigação(43).

O principal problema destes critérios dimensionais está nos critérios de exclusão do DSM e do ICD. Caso um paciente esteja aqui incluído, não poderá ser englobado nos critérios dimensionais.

À data, diversos estudos recorreram à abordagem dimensional para definir este subtipo. Quer o estudo STAR*D (1, 2, 42), quer o *German Algorithm Project* (34) quer um estudo de Chan, em 2012(44), quer outros estudos mais pequenos.

O estudo STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) levado a cabo por Fava et al. providenciou uma ótima oportunidade para examinar o significado clínico e a resposta ao tratamento da depressão com sintomas de ansiedade. Este estudo foi desenhado para definir prospectivamente quais de vários tratamentos seriam os mais eficazes para pacientes em ambulatório com depressão major não psicótica que, a princípio, teriam um *outcome* não clinicamente satisfatório. Foi então encontrada uma prevalência de 44 a 53,1% de depressão ansiosa, utilizando os critérios dimensionais já descritos(1, 2, 42). Nesta amostra, a depressão ansiosa foi encontrada mais frequentemente em mulheres, afro-americanos e hispânicos e pacientes casados, divorciados ou viúvos, comparativamente com os solteiros. Era também mais prevalente

em contexto de cuidados primários do que especializados. Indivíduos com depressão ansiosa tinham também uma probabilidade aumentada de se encontrarem desempregados, de ter menos estudos e salários mais baixos. Não foi encontrada diferença na idade de início ou número de episódios. Estes pacientes tinham ainda mais distúrbios de eixo I concomitantes e reportaram mais características melancólicas/endógenas (mesmo após adaptado à gravidade da depressão), comparativamente com o grupo de depressão não ansiosa. Um total de 65% daqueles com depressão ansiosa definida como dimensional tinham também distúrbio de ansiedade generalizada, o que demonstra que há grande sobreposição entre depressão ansiosa como aqui estava definida e como é definida por critérios sindrômicos. Tal como nos pacientes com dois distúrbios diagnosticados simultaneamente, também estes com níveis de ansiedade acima de 7 têm um prognóstico muito pior que aqueles com depressão sem níveis de ansiedade(42).

Wiethoff, no *German Algorithm Project*, chegou a conclusões semelhantes, acrescentando ainda que estes pacientes tinham um grau de gravidade da depressão *baseline* mais elevado(34).

Thase, em 2012, enquanto testava a eficácia de fumarato de quetiapina no tratamento de pacientes com depressão ansiosa, encontrou uma frequência de 80% de pacientes nestas condições sendo isto notável já que, ao contrário do STAR*D que incluiu pacientes com diagnósticos de distúrbios ansiosos, aqui estes foram excluídos do estudo(3).

De modo concordante, o estudo realizado por Chan em pacientes chineses com depressão major utilizando os mesmos *scores* concluiu que estes pacientes tinham maior probabilidade de serem mais velhos, terem maior risco de suicídio, terem níveis mais elevadas de depressão *baseline*, sentirem mais sofrimento e apresentarem mais queixas somáticas assim como comprometimento funcional e pior qualidade de vida. Também os níveis de ideação suicida e suicídio nestes pacientes estavam aumentados, sublinhando aqui que a ansiedade poderá ser um preditor de risco suicida em pacientes com depressão(45).

Ainda mais recentemente, no estudo conduzido por Seo et al., a depressão ansiosa foi significativamente mais comum em pacientes com episódios recorrentes e levava a maior risco de doença prolongada(46).

Também no que concerne ao comprometimento da qualidade de vida e funcionamento geral, quer a depressão, quer a ansiedade exercem um peso negativo, facto já há algum tempo comprovado(47, 48). A depressão e a ansiedade têm, assim, um efeito sinérgico no comprometimento da qualidade de vida e do funcionamento geral da pessoa(49).

Outros estudos mais pequenos suportam as descobertas do STAR*D, observando mais baixa remissão e resposta ao tratamento em depressão ansiosa, incluindo um que continuou a observar estes resultados mesmo após exclusão de distúrbios de eixo I concomitantes(50).

Ainda Van der Veen(51), que usou no seu estudo a escala BAI (*Beck Anxiety Inventory*), em detrimento da HAM-D-17, retirou a mesma conclusão que Fava (1), Chan(45) e Wiethoff(34): a depressão com níveis elevados de ansiedade trata-se, de facto, de um subtipo de depressão clinicamente distinto e deve ser diferenciado da depressão como um distúrbio de ansiedade codiagnosticado. Isto encaixa com os critérios do DSM-V, que acrescentam uma categoria específica para sintomas ansiosos ao diagnóstico de depressão.

2.2.3. CRITÉRIOS SINDRÓMICOS

Uma abordagem sindrómica foi proposta para incluir pacientes com distúrbio depressivo e ansioso, baseada quer em critérios do ICD, quer do DSM. Similarmente, foi proposto o termo “cotimia” para descrever aqueles com um distúrbio distímico e quer distúrbio de pânico, quer distúrbio de ansiedade generalizada, ou até todos os três, como definidos pelos critérios do DSM(52). Os sujeitos deveriam preencher critérios para pelo menos um distúrbio de ansiedade e um distúrbio depressivo. Um destes e sintomas de outro não seria suficiente para considerar o diagnóstico.

O *Munich Follow-up Study* demonstrou que a comorbilidade entre depressão e ansiedade baseada nos critérios do DSM-III foi de 44,7% numa amostra epidemiológica e de 67,8% num contexto clínico(20). Também outros estudos já baseados no DSM-IV chegaram à conclusão que mais de 40% dos pacientes em ambulatório com distúrbio depressivo major apresentavam um distúrbio ansioso comórbido(53-55). No estudo de Zimmerman et al. (56), 44,6% dos indivíduos diagnosticados com distúrbio depressivo major apresentavam sintomas de ansiedade, e 10,9% o diagnóstico de distúrbio de ansiedade generalizada concomitante com o de distúrbio depressivo major.

A natureza desta tão próxima relação, particularmente entre distúrbio de ansiedade generalizada e distúrbio depressivo major, advém de sintomas partilhados, da genética (57, 58), do temperamento, em particular do afeto negativo, traços neuróticos(57, 59) e do evitamento do perigo aumentado(38). Foi também denotada uma próxima relação entre a depressão e a ansiedade no que concerne aos níveis elevados de preocupação patológica e pensamentos ruminativos(60). Outros distúrbios, como o distúrbio de pânico e várias fobias, partilham também alguma genética com o distúrbio depressivo major(38). Traços de neurose (ou de afeto negativo) providenciam a melhor medida de vulnerabilidade para ambos os distúrbios(61) e têm quer componentes ambientais, quer genéticos, tendo em conta a variação de nível em estudos prospetivos com diferentes circunstâncias de vida. Pessoas com traços neuróticos marcados estão mais vulneráveis, em contextos de vida adversos, a episódios de ansiedade ou de perturbações do humor ao longo do tempo.

Os indivíduos com comorbilidade entre depressão e ansiedade parecem pertencer desproporcionalmente a um nível socioeconómico mais baixo e sofrer de sintomas mais acentuados de depressão(1), incluindo maior risco de tentativa de suicídio(16, 62, 63) e suicídio(64), para além de uma maior taxa de hospitalização(62, 63). Têm também maior probabilidade de apresentar depressão resistente ao tratamento(65) e remissão mais lentas, assim como maior persistência de sintomas residuais (maioritariamente sintomas de ansiedade) no final do tratamento do que os indivíduos com diagnóstico de apenas distúrbio depressivo major(5).

Os indivíduos com comorbilidade apresentavam geralmente pior estado geral, maior défice funcional e desemprego que aqueles com o diagnóstico de distúrbio misto ansioso-depressivo (ICD-10)(16).

De facto e devido à sobreposição sintomatológica, às elevadas percentagens de comorbilidade, ao risco genético partilhado e aos traços neuróticos, bem como à semelhança na resposta ao tratamento antidepressivo, foi já sugerida, por alguns investigadores, a reclassificação do distúrbio de ansiedade generalizada como um distúrbio do humor ou a reclassificação de ambas as patologias como distúrbios de internalização baseados no *stress* (juntamente com o distúrbio distímico, distúrbio bipolar e possivelmente o distúrbio de *stress* pós-traumático), em oposição a distúrbios

de internalização baseados no medo (i.e. pânico, agorafobia, ansiedade social e distúrbio obsessivo compulsivo)(66).

2.3. O CONTÍNUO DA GRAVIDADE DA DEPRESSÃO COM SINTOMAS DE ANSIEDADE

Goldberg(8) argumenta que existe uma clara continuidade entre MADD e as formas mais severas de depressão ansiosa, onde a gravidade dos sintomas depressivos justifica o diagnóstico de depressão major. Os pacientes com MADD frequentemente procuram a ajuda médica e devem ter dificuldades responsáveis por prejuízo do funcionamento. Apesar de o benefício de tratamento com antidepressivos ser remoto, há um leque de intervenções de baixo custo que podem mostrar alguma utilidade (terapia do sono, educação para a saúde, exercício regular e terapia cognitivo-comportamental). Quanto ao problema do reconhecimento desta entidade em cuidados primários, este, segundo Goldberg, não admite refutação.

É, por consequência, intenção do grupo responsável pela ICD-11, não só reconhecer a depressão ansiosa como uma apresentação comum dos pacientes em cuidados primários, mas também reconhecer MADD como uma versão menos severa deste distúrbio(67, 68). Em suma, de acordo com o autor(8), o que em tempos fora denominado de distúrbio misto ansioso-depressivo não deveria ser interpretado como uma patologia separada, mas sim como uma forma subclínica de depressão ansiosa.

3. TRATAMENTO

3.1. DISTÚRBIO MISTO ANSIOSO DEPRESSIVO

Tendo em conta o prejuízo funcional associado a este distúrbio subclínico, assim como a diminuição da qualidade de vida sofrido por estes pacientes, o tratamento deve aqui focar-se na restituição do funcionamento social e das capacidades para atividades da vida diária, assim como na prevenção de uma exacerbação deste distúrbio para um problema psiquiátrico mais grave(33). O que mostrou ter superior resposta nestes pacientes foi a terapia *cognitivo-comportamental*(69, 70). Seguindo a mesma linha de pensamento, um cuidado especial a ter nestes indivíduos são os efeitos secundários de fármacos psicotrópicos. Sendo um distúrbio subclínico com predominância de sintomas

somáticos, há que ter um cuidado especial com possíveis efeitos secundários de medicação mais forte (reações anticolinérgicas, cefaleias, sedação, queixas gastrointestinais, sonolência, ganho de peso, disfunção sexual e até ansiedade e insónia)(33), pelo que o uso de fármacos deverá ser ponderado.

Até à data, nenhum fármaco foi aprovado para o tratamento deste distúrbio(33). Apesar disto, alguns estudos demonstraram um certo nível de eficácia de ISRS no MADD, nomeadamente para a sertralina (mostrou uma redução de 55% para os sintomas de ansiedade e 60% para os sintomas de depressão)(71), fluvoxamina(72) e citalopram. Resultados semelhantes foram encontrados com o silexan, uma substância activa presente em algumas ervas que actua no subtipo 1A do recetor da serotonina(73).

É também possível que psicoterapia mais direcionada poderá prevenir a emergência de um distúrbio depressivo em indivíduos vulneráveis. Num estudo intrigante, uma abordagem gradual com o objetivo de prevenir a depressão e a ansiedade numa idade mais avançada trouxe consigo resultados promissores(74). Neste estudo randomizado, pacientes com sintomas subclínicos de depressão e/ou ansiedade foram atribuídos a um de dois grupos: um com um tratamento gradual, escalado, e outro com um tratamento clássico (psicoterapia ou farmacológico). Os pacientes no grupo do tratamento gradual foram inicialmente observados durante um período de tempo, aguardando a progressão dos sintomas. Àqueles que continuavam a apresentar sintomas subclínicos foram oferecidas três intervenções sequenciais, cada uma com uma duração de três meses: 1) um curso autodidata para aprender a lidar com depressão e ansiedade; 2) uma terapia cognitiva comportamental com base em resolução de problemas e 3) referência a cuidados primários. No final dos 12 meses de estudo, os pacientes que haviam recebido a abordagem mais sequencial apresentavam apenas metade da incidência de depressão e distúrbios ansiosos comparativamente ao outro grupo.

3.2. DEPRESSÃO COM SINTOMAS ANSIOSOS

Muitas classes medicamentosas são usadas no tratamento de depressão com sintomas ansiosos, inclusive algumas formas de psicoterapia e algumas variantes de terapia cognitivo-comportamental e interpessoal, especialmente em combinação com a terapia farmacológica(41). Alguns resultados apontam para a redução dos sintomas ansiosos precoce como fator preditor de resposta ao tratamento e remissão(75). Foi observada

uma forte correlação entre o alívio dos sintomas ansiosos e a redução da sintomatologia depressiva, o que sublinha a importância de ter sempre em atenção ambos os espectros de sintomas(76, 77).

3.2.1. Antidepressivos

Denota-se, na classe dos antidepressivos, uma certa volubilidade na eficácia do seu tratamento em pacientes com sintomas depressivos e ansiosos. Vários estudos foram levados a cabo com a intenção de comparar diferentes opções terapêuticas. Os fármacos mais abordados são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), os inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) e ainda os agonistas do recetor 5-HT1A (que já mostrou estar envolvido na neurobiologia da ansiedade(73, 78)) como a vilazodona e a buspirona. Os inibidores da monoaminoxidase poderão também ter um papel, especialmente o uso de selegilina transdérmica, que permite minimizar a toxicidade e manter a eficácia de largo espectro(79).

3.2.1.1. ISRS vs IRSN

Regra geral, os ISRS serão o tratamento de escolha no tratamento da depressão e de alguns distúrbios de ansiedade e, comparativamente com os antidepressivos tricíclicos, já mostraram ser mais eficazes no tratamento de depressão ansiosa(80, 81). Destes advêm efeitos secundários como o ganho de peso e a disfunção sexual em maior extensão que, p.e., a bupropiona e os tricíclicos(82).

Adicionalmente, foi já proposto que os IRNS terão uma superior eficácia nestes casos do que os ISRS. Davidson et al.(83) comprovou que a venlafaxina suplantava em eficácia a fluoxetina nestes pacientes.

Por outro lado, em vários estudos, a bupropiona (um antidepressivo inibidor da recaptção da dopamina e da noradrenalina) se destacou comparativamente aos ISRS, não estando tão associado a efeitos laterais ativadores (inquietação, agitação e insónia)(84, 85). Quer Coleman et al.(86), quer Croft et al.(87) compararam a bupropiona à sertralina, relatando que a bupropiona seria superior ou igualmente eficaz, respetivamente, quanto ao tratamento de pacientes com depressão ansiosa. Resultados semelhantes foram notados para a mirtazapina e para a nefazodona. Ambos não

mostraram ter menor eficácia que os ISRS em casos de depressão com sintomas de ansiedade(88).

Particularmente interessantes são os resultados do estudo STAR-D*. O estudo STAR-D* comparou a eficácia da terapia com citalopram em pacientes com depressão com e sem sintomas ansiosos (utilizando a escala HAM-D-17) e notou que o grupo com sintomas ansiosos apresentava uma menor taxa de remissão e menor resposta ao tratamento, mesmo ajustado à gravidade da depressão inicial; maior intensidade e frequência de efeitos secundários quando tratados com citalopram; maior número de hospitalizações e mais tempo requerido para atingir a primeira remissão. Na segunda fase do estudo, aos pacientes sem resposta ao citalopram foram atribuídos de forma randomizada outros tratamentos. Bupropiona, sertralina, venlafaxina e bupropiona ou buspirona adjuvante ao citalopram. No grupo sem sintomas ansiosos, a buspirona adjuvante ao citalopram foi a segunda linha mais eficaz. Contrariamente, as taxas de remissão nos pacientes com depressão ansiosa foram menores tendo-se aqui destacado a terapia adjuvante do citalopram com a bupropiona relativamente às outras. Esta menor taxa de remissão nos pacientes com sintomas ansiosos foi comprovada quer para os sintomas de ansiedade, quer para os sintomas de depressão destes pacientes(42). Uma análise semelhante, levada a cabo numa amostra de pacientes alemães em seguimento da realizada por Fava et al, originou resultados semelhantes: taxas de resposta e remissão ao tratamento mais baixas em pacientes com depressão ansiosa(50).

Apesar destes dados, outros estudos contrariam estas conclusões relativamente à eficácia do citalopram ser suplantada por outras alternativas nestes pacientes. Um estudo mais recente, de 2011(89), fez uma tentativa de discernir se os sintomas ansiosos poderiam servir como preditor. Neste estudo, a adesão ao tratamento foi menor para os casos de depressão com sintomas ansiosos. Quanto aos efeitos adversos, estes foram observados em cerca de 80% dos pacientes quer com quer sem sintomas ansiosos comórbidos, notando-se apenas uma maior percentagem de efeitos secundários gastrointestinais e tonturas no grupo com sintomas ansiosos. Novamente, a diferença nas taxas de remissão entre os dois grupos foi estatisticamente significativa (24,3% vs. 45,3%). Entre o citalopram, os ISRS e os IRSN não foram comprovadas diferentes eficácias no tratamento. Um ponto a sublinhar é a ausência da bupropiona no *pool* de fármacos aqui comparados. No mesmo ano, Uher et al. comparou a depressão com sintomas de ansiedade, a depressão atípica e a melancólica relativamente à resposta ao

citalopram e à nortriplina, um antidepressivo tricíclico com maior afinidade para os recetores de noradrenalina e concluiu que, baseado no *score* final da escala HAM-D, o grupo com depressão ansiosa teria uma pior resposta à nortriplina mas não considerou que estes resultados tivessem relevância clínica. Apesar disto, comparativamente com os outros subtipos de depressão, o subtipo ansioso obteve sempre pior resposta ao tratamento(90). Concordantemente, uma meta-análise conduzida por Nelson em 2010, também não encontrou diferenças na resposta de pacientes com níveis de ansiedade à duloxetina. No entanto, confirmou que as taxas de remissão eram significativamente mais baixas no grupo ansioso. Ao testar a mesma hipótese relativamente à fluoxetina, os resultados foram o oposto. A taxa de remissão com a fluoxetina no grupo ansioso foi significativamente superior ao não ansioso(91). Já em 2015, Arnow, no estudo iSPOT-D, levou a cabo uma análise semelhante e conclui que não existiam diferenças na melhoria sintomática entre o subtipo ansioso e os tipos melancólico e atípico de depressão. No entanto, a duração do tratamento foi mais reduzida que a do estudo STAR-D* e a evolução das diferentes dimensões sintomatológicas não foi feita independentemente(92).

3.2.1.2. Agonistas parciais 5-HT1A

A buspirona, um agonista parcial do recetor da serotonina 1 A, foi já aprovada para o tratamento de distúrbio de ansiedade generalizado e parece ser eficaz no tratamento de sintomas de ansiedade na presença de depressão major(93). Esta não tem, no entanto, efeitos antidepressivos ou eficácia para qualquer outro distúrbio ansioso. Apesar disto, os seus efeitos secundários são mínimos(94).

A vilazodona, um novo inibidor da recaptção da serotonina e um agonista parcial do recetor 5-HT1A, foi testada por Thase(95) para o tratamento destes casos. A vilazodona apresenta uma afinidade ao recetor 5-HT1A sete vezes mais potente que a buspirona(96). A conclusão retirada pelo autor foi que, de facto, a vilazodona é um tratamento eficaz para pacientes com depressão e proeminentes sintomas ansiosos e com menor taxa de efeitos secundários. Como os pacientes incluídos neste estudo foram aleatoriamente selecionados e não selecionados após um primeiro ciclo de terapia com antidepressivos, como foi feito no estudo STAR-D*, os resultados favoráveis sugerem que um tratamento eficaz destes pacientes requiere uma deteção precoce de sintomas ansiosos com administração rápida de medicação com potenciais mecanismos

ansiolíticos. A vilazodona poderá substituir os ISRS como terapia inicial nestes casos(60).

A conclusão transversal a todos estes dados é que os pacientes com depressão major e um distúrbio de ansiedade comórbido têm efetivamente menor probabilidade de responder ou sofrer remissão com terapia antidepressiva standard e maior probabilidade de reportar efeitos secundários(41). Por outro lado, é importante ter em conta que terapias alternativas não seletivas poderão surtir maior efeito nestes pacientes do que os inibidores seletivos clássicos e não descartar outras opções de tratamento.

3.2.2. Benzodiazepinas

O papel das benzodiazepinas no tratamento da depressão é controverso. A curto prazo são ansiolíticos bem tolerados e eficazes com um início de ação rápido. São mais comumente utilizados como adjuvantes à terapia antidepressiva com ISRS ou IRSN e permitem um controlo mais rápido da ansiedade em casos agudos, inclusive um controlo dos efeitos ativadores dos antidepressivos e da ansiedade situacional e episódica. Aparentam também melhorar a adesão ao tratamento com ISRS(41). As benzodiazepinas controlam rapidamente os sintomas ansiosos graças ao seu rápido início de ação. Apesar da preocupação relativamente à dependência física e psicológica, quando usados em pacientes corretamente diagnosticados, as taxas de abuso são bastante baixas(80). Claro está, há que sempre ter em atenção a tolerância que as benzodiazepinas podem induzir, assim como os sintomas de abstenção que podem advir da sua rápida descontinuação, podendo até haver agravamento da depressão.

As benzodiazepinas têm um efeito potenciador do efeito inibitório do GABA o que torna interessante a conclusão de Mann et al.(97) relativamente aos níveis de GABA em indivíduos com depressão ansiosa. Mann et al. analisaram a relação entre os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) cerebrais e espinais com os níveis de ansiedade em pacientes com depressão major e verificou que, para além de os pacientes com depressão major terem níveis reduzidos de GABA, estes tinham uma correlação inversa com os níveis de ansiedade.

A pregabalina, um análogo do GABA, provou já ter um bom efeito ansiolítico em pacientes com distúrbios de ansiedade. Apesar de a sua eficácia ser comparável aquela das benzodiazepinas(98), é um fármaco muito bem tolerado com menor taxa de efeitos

secundários cognitivos e psicomotores assim como menor risco de evolução para dependência(99). Adicionalmente, já que não foram encontradas interações farmacológicas com a pregabalina, esta foi testada por Anderson et al. como terapia adjuvante à medicação antidepressiva. Foi então concluído por Anderson que a pregabalina poderá ser uma via eficaz de direcionar o tratamento para os sintomas de ansiedade num paciente com depressão, comparável ao uso das benzodiazepinas(100).

Assim, as benzodiazepinas parecem ser relativamente seguras e eficazes a curto prazo em combinação com os ISRS. No entanto, o seu uso em monoterapia ou em terapia a longo prazo para ansiedade não está bem estabelecido e há uma possibilidade de envolver riscos(41), pelo que alternativas podem ser consideradas.

3.2.3. Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos podem ter um papel a representar no tratamento da depressão com sintomas ansiosos.

Uma análise de dois ensaios clínicos randomizados demonstrou que o aripiprazole, quando usado como terapia adjuvante aos antidepressivos, aumentava a rapidez do efeito e a eficácia do tratamento nos pacientes com depressão e sintomas ansiosos(101).

A quetiapina prescrita concomitantemente aos antidepressivos também parece ser igualmente eficaz(80, 102), podendo até ser uma alternativa à terapia adjuvante com benzodiazepinas em pacientes com história de abuso de substâncias. Contudo, está ainda pendente a informação sobre os riscos e benefícios a longo prazo destes agentes em pacientes com distúrbio depressivo major, e por isto não podem ser recomendados para terapia de primeira linha(41). Da mesma forma, Thase(3) chegou às mesmas conclusões relativamente aos benefícios da quetiapina na redução de sintomas ansiosos em pacientes com depressão, acrescentando que a frequência de efeitos adversos foi similar independentemente dos níveis *baseline* de ansiedade, apesar de os indivíduos com depressão ansiosa os reportarem com maior incidência.

A ziprazidona foi também testada como terapia adjuvante por Heo et al., que não obteve resultados satisfatórios relativamente à sua eficácia nestes pacientes(103).

3.2.4. Outras terapias

Um promissor novo tratamento para a depressão com sintomas ansiosos é a agomelatina, um agente melatonérgico (MT1 e MT2), atualmente sob investigação. Num estudo precoce, a agomelatina aparentou tratar a depressão eficazmente com um efeito ansiolítico marcado para além de ser bem tolerado com mínimo ganho de peso e efeitos secundários gastrointestinais e sexuais. De facto, a disfunção sexual foi observada em nível inferior no grupo a tomar agomelatina do que no grupo placebo(65).

Diefenbach et al.(104) testou a eficácia da estimulação magnética transcraniana repetida nos pacientes com depressão com sintomas de ansiedade e comparou a sua eficácia nestes pacientes a um grupo com depressão não ansiosa. A estimulação magnética transcraniana repetida constitui uma terapia somática não invasiva que faz uso de pulsos magnéticos com o intuito de induzir correntes elétricas no cérebro. A única indicação, de acordo com a FDA, para este tratamento é a depressão resistente ao tratamento. Este tratamento discordou com o tratamento farmacológico no que concerne a mais baixas taxas de resposta no subgrupo ansioso. De facto, esta terapia foi igualmente eficaz nos dois grupos, levando a uma significativa redução dos sintomas de ansiedade, assim como nos sintomas depressivos.

3.2.5. Psicoterapia

O papel da psicoterapia em pacientes com depressão e sintomas de ansiedade e com depressão e um distúrbio de ansiedade comórbido não está bem fundamentado. Os resultados obtidos em estudos randomizados não se mostraram muito consistentes. Para além disso, os resultados poderão variar dependendo do distúrbio ansioso em questão(41). Por exemplo, um estudo que examinou a terapia interpessoal em pacientes com distúrbio depressivo major e distúrbios ansiosos comórbidos encontrou bons resultados em pacientes com distúrbio de ansiedade generalizada mas não naqueles com distúrbio de pânico diagnosticado(105). Outro estudo que examinou a psicoterapia combinada com terapia farmacológica em pacientes mais velhos com distúrbio depressivo major em cuidados primários examinou o papel do tratamento colaborativo que incluía uma pessoa responsável por colheita de história, monitorização do paciente e identificação das próprias preferências do paciente relativamente ao tratamento e, quando possível, aplicação de psicoterapia orientada para resolução dos problemas(106). Este estudo concluiu que os pacientes com distúrbios ansiosos comórbidos beneficiavam mais do tratamento colaborativo do que do tratamento

clássico. Os pacientes com distúrbio de pânico concomitante também beneficiavam do tratamento colaborativo mostrando melhorias mais rápidas e duráveis. Por outro lado, apesar dos pacientes com distúrbio de *stress* pós-traumático responderem melhor ao tratamento colaborativo, a resposta nestes casos foi mais tardia. Contudo, aos 12 meses, 45 a 50% de cada grupo a receber tratamento colaborativo respondeu, em contraste com 24 a 27% de resposta no grupo em tratamento clássico.

Também parece ser de prima importância se a psicoterapia é direcionada para a depressão ou para distúrbios ansiosos específicos. Um estudo que testou a eficácia de terapia cognitivo-comportamental focada na depressão em pacientes com depressão e distúrbio de pânico descobriu que esta era apenas eficaz na redução dos sintomas de depressão e não do distúrbio de pânico, notando-se o oposto para a terapia cognitivo-comportamental focada nos sintomas de pânico(107). Outro estudo que utilizou uma abordagem sequencial, na qual pacientes com depressão e distúrbio de pânico foram primeiramente tratados com terapia focada na depressão e, apenas mais tarde, focada nos sintomas de pânico, concluiu que esta abordagem poderia ser eficaz na eliminação de todo o espectro de sintomas(108).

3.2.5.1. Modelos teóricos

Os modelos teóricos nos quais a terapia direcionada para a ansiedade generalizada se baseiam são maioritariamente cinco(60): o modelo de evitamento; o modelo de intolerância do incerto (que já mostrou estar aumentada em pacientes com ansiedade e depressão sobrepostas relativamente aos pacientes apenas com ansiedade(109)); o modelo metacognitivo; o modelo baseado na aceitação; e o modelo de desregulação emocional. Quanto à terapia direcionada para a depressão são três os modelos(60): o modelo cognitivo; o modelo de ativação comportamental; e o modelo interpessoal. Clark et al. (110) propôs o seu próprio modelo que seria um modelo cognitivo neurofisiológico modificado de ansiedade e depressão no qual esquemas mal adaptativos do próprio, do ambiente externo e do futuro são ativados através de acontecimentos da vida que levam a vieses no processamento de informação e pensamentos, imagens ou interpretações pessimistas, negativas e relacionadas com ameaças.

Quanto aos modelos referidos acima, temos diferenças e similaridades. O modelo de desregulação emocional e o modelo baseado na aceitação focam-se na experiência e exposição emocional, respetivamente. O modelo cognitivo-comportamental e o modelo de intolerância focam-se em cognições (preocupação), o modelo de ativação comportamental foca-se no comportamento, mas não em reestruturação cognitiva enquanto que o modelo interpessoal se foca nas relações via comportamento sem ênfase na reestruturação cognitiva. Por outro lado, as maiores semelhanças entre todos os modelos são a reestruturação cognitiva, a psicoeducação, o trabalho feito em casa, exercícios de relaxamento muscular e exposição(60). A reestruturação cognitiva na terapia cognitivo-comportamental e a difusão cognitiva na terapia de aceitação são a base direcionada para a ruminação e a preocupação excessiva quer na depressão maior quer na ansiedade generalizada (111). De um modo geral, Coplan (60) aconselha a escolha da modalidade de psicoterapia atendendo à queixa principal do paciente, ansiedade ou depressão, já que a maioria dos estudos demonstra eficácias semelhantes.

3.2.5.2. Psicoterapia vs terapia farmacológica

No que concerne o problema da ideal forma de iniciar a abordagem terapêutica, se paulatinamente iniciando a terapia farmacológica seguida de psicoterapia, ou se introduzindo os dois em simultâneo, foram levados a cabo alguns estudos na tentativa de encontrar a melhor solução. Um estudo revelou boas respostas com a iniciação da terapia farmacológica seguida de terapia cognitivo-comportamental para pacientes com sintomas residuais(112). Outro estudo revelou que iniciar estas duas formas de tratamento simultaneamente poderá ser eficaz para terapia de manutenção a curto e a longo prazo(113). De acordo com Rao (41), um bom argumento para iniciar ambas as terapias simultaneamente, isto assumindo que o paciente tem os recursos monetários ou o suporte para tal, é que a depressão com sintomas de ansiedade causa um elevado sofrimento e está associada a um elevado risco de comportamento e ideação suicida. Adicionalmente, os sintomas residuais estarão presentes após monoterapia com antidepressivos em muitos destes pacientes e irão aumentar o risco de recaída, pelo que merecem especial atenção(42). O tratamento conjunto irá muito certamente beneficiar estes pacientes. No seguimento do estudo STAR-D*, foi estudada a resposta à terapia cognitivo-comportamental em pacientes sem resposta ao citalopram (114). O grupo de pacientes com sintomas ansiosos mostrou piores respostas ao tratamento com qualquer das formas de tratamento, quer em simultâneo, quer isoladamente. Estes resultados

foram específicos para psicoterapia direcionada para a depressão. De acordo com a literatura, muitos pacientes com ansiedade respondem ao tratamento apesar da presença de depressão (69, 115, 116) e a depressão frequentemente melhora com tratamento para a ansiedade (69, 117). Assim sendo, redirecionar a psicoterapia para a ansiedade poderá oferecer a estes indivíduos uma nova *chance* de melhorar. Por outro lado, psicoterapias apontadas para estratégias de ativação comportamental poderão mostrar-se úteis para ultrapassar os comportamentos de evitamento associados à ansiedade(118). Coplan et al. (60) recomenda, como terapia inicial para depressão major/ansiedade generalizada, o modelo de ativação comportamental e medicação.

Novas abordagens, como a terapia cognitivo-comportamental por via internet, estão também a mostrar-se eficazes em grupos mais jovens e em cuidados primários em pacientes com sintomas depressivos e ansiosos(69, 70).

4. CONCLUSÃO

Em suma, uma avaliação diagnóstica cuidadosa e compreensiva é uma etapa crítica no seguimento de um paciente que se apresenta com sintomas de ansiedade e de depressão. A elevada prevalência da comorbilidade entre ansiedade e depressão justifica a pesquisa ativa destes sintomas em casos aparentemente simples, quer em clínicas especializadas, quer em cuidados primários, especialmente considerando as dificuldades que advêm desta dualidade sintomática, ou até mesmo a possibilidade de evolução de um distúrbio subclínico simples para algo mais grave.

Adicionalmente, a sobreposição destes sintomas complica o diagnóstico e torna o tratamento destes pacientes desafiante, especialmente considerando ainda a falta de certezas quanto à melhor forma de lidar com estes doentes. A nova abordagem mais dimensional do DSM-5 permitiu eliminar o viés que a limitação temporal dos sintomas de ansiedade introduzia no diagnóstico de pacientes com sintomas depressivos e ansiosos, o que permite uma mais fácil identificação destes pacientes e uma melhor monitorização, mais atenta às particularidades que os sintomas ansiosos trazem ao diagnóstico de depressão. Desta comorbilidade advém uma maior gravidade de sintomas, de ideação suicida, de cronicidade, de resistência ao tratamento, de

apresentação de queixas somáticas, de afetividade negativa(119), de preocupação excessiva e de pensamentos ruminativos(60).

É importante por isto ter especial atenção nestes casos. Amiúde, combinações de diferentes terapias são necessárias tendo em conta a elevada resistência e baixa remissão observadas nestes pacientes. Uma abordagem passo-a-passo, muito semelhante à utilizada na hipertensão, p.e., é recomendada(60). Os resultados de estudos recentes apontam para um especial cuidado com a abordagem terapêutica, sempre tendo em conta ambos os espectros de sintomas, sendo que, por vezes, uma terapia mais alternativa se provou mais eficaz nestes casos do que uma abordagem mais ortodoxa e direcionada para a depressão. São, no entanto, ainda necessários mais estudos para melhor discernir qual o ideal curso de tratamento para estes casos.

Os pacientes devem ainda ser observados com frequência para avaliar, monitorizar e minimizar o risco suicida, assim como desenvolver uma relação terapêutica atenciosa que poderá amenizar o sofrimento. Os clínicos poderão observar que as decisões terapêuticas são facilitadas pela obtenção de medidas regulares e quantificáveis de depressão, ansiedade, peso dos efeitos adversos dos fármacos e risco suicida(120). É de suma importância não esquecer as preferências do paciente, resposta prévia, história familiar e ter em atenção a resposta do paciente à terapia de escolha no seu acompanhamento. Um acompanhamento paciente por parte do médico emerge aqui como prioridade.

5. AGRADECIMENTOS

Deixo um agradecimento ao Prof. Dr. António Leuschner por ter aceitado orientar a minha tese e pela sua ajuda e disponibilidade ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço ainda ao meu tio Mário pela paciência com que reviu todas as vírgulas mal colocadas e à minha mãe pelo apoio incondicional de todos os dias.

6. REFERÊNCIAS

1. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Carmin CN, Balasubramani GK, Wisniewski SR, et al. What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2006;51(13):823-35.
2. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med*. 2004;34(7):1299-308.
3. Thase ME, Demyttenaere K, Earley WR, Gustafsson U, Udd M, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate in major depressive disorder: analysis in patients with anxious depression. *Depress Anxiety*. 2012;29(7):574-86.
4. Dunlop BW, Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2008;10(3):222-8.
5. Clayton PJ, Grove WM, Coryell W, Keller M, Hirschfeld R, Fawcett J. Follow-up and family study of anxious depression. *The American journal of psychiatry*. 1991;148(11):1512-7.
6. Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, Zarate CA. Defining anxious depression: a review of the literature. *CNS Spectr*. 2013;18(5):252-60.
7. Goldberg D, Simms LJ, Gater R, Krueger R. Integration of dimensional spectra from depression and anxiety into categorical diagnoses for general medical practice. In: Regier D, Narrow WE, Kuhl EA, Kupfer DJ, editors. *The conceptual evolution of DSM-V*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.; 2011. p. 19-35.
8. Goldberg DP. Anxious forms of depression. *Depress Anxiety*. 2014;31(4):344-51.
9. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(1):59-70.
10. Batelaan NM, Spijker J, de Graaf R, Cuijpers P. Mixed anxiety depression should not be included in DSM-5. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(6):495-8.

11. Organization WH. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1992.
12. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders: DSM-IV. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
13. Organization WH. ICD-11 Beta Draft.: WOrld Health Organization; 2015 [Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.
14. Stein MB, Kirk P, Prabhu V, Grott M, Terepa M. Mixed anxiety-depression in a primary-care clinic. *J Affect Disord.* 1995;34(2):79-84.
15. Barkow K, Heun R, Wittchen H-U, Bedirhan Üstün T, Gänssicke M, Maier W. Mixed anxiety–depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? *Journal of Affective Disorders.* 79(1):235-9.
16. Das-Munshi J, Goldberg D, Bebbington PE, Bhugra DK, Brugha TS, Dewey ME, et al. Public health significance of mixed anxiety and depression: beyond current classification. *Br J Psychiatry.* 2008;192(3):171-7.
17. Weisberg RB, Maki KM, Culpepper L, Keller MB. Is anyone really M.A.D.?: the occurrence and course of mixed anxiety-depressive disorder in a sample of primary care patients. *J Nerv Ment Dis.* 2005;193(4):223-30.
18. Spijker J, Batelaan N, de Graaf R, Cuijpers P. Who is MADD? Mixed anxiety depressive disorder in the general population. *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):180-3.
19. Schmidt NB, Kotov R, Bernstein A, Zvolensky MJ, Joiner TE, Jr., Lewinsohn PM. Mixed anxiety depression: taxometric exploration of the validity of a diagnostic category in youth. *J Affect Disord.* 2007;98(1-2):83-9.
20. Wittchen HU, Essau CA. Comorbidity and mixed anxiety-depressive disorders: is there epidemiologic evidence? *The Journal of clinical psychiatry.* 1993;54 Suppl:9-15.
21. Walters K, Buszewicz M, Weich S, King M. Mixed anxiety and depressive disorder outcomes: prospective cohort study in primary care. *Br J Psychiatry.* 2011;198(6):472-8.
22. Braam AW, Copeland JR, Delespaul PA, Beekman AT, Como A, Dewey M, et al. Depression, subthreshold depression and comorbid anxiety symptoms in older Europeans: results from the EURODEP concerted action. *J Affect Disord.* 2014;155:266-72.

23. Roy-Byrne P, Katon W, Broadhead WE, Lepine JP, Richards J, Brantley PJ, et al. Subsyndromal ("mixed") anxiety--depression in primary care. *Journal of general internal medicine*. 1994;9(9):507-12.
24. Hranov LG. Comorbid anxiety and depression: illumination of a controversy. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2007;11(3):171-89.
25. Blazer D, Swartz M, Woodbury M, Manton KG, Hughes D, George LK. Depressive symptoms and depressive diagnoses in a community population. Use of a new procedure for analysis of psychiatric classification. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1078-84.
26. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66 Suppl 8:22-9.
27. Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, Montgomery SA, Kessler RC. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *International clinical psychopharmacology*. 2000;15(6):319-28.
28. Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W, et al. The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *The American journal of psychiatry*. 1994;151(8):1153-62.
29. Lewinsohn PM, Shankman SA, Gau JM, Klein DN. The prevalence and comorbidity of subthreshold psychiatric conditions. *Psychol Med*. 2004;34(4):613-22.
30. Hettema JM, Aggen SH, Kubarych TS, Neale MC, Kendler KS. Identification and validation of mixed anxiety-depression. *Psychol Med*. 2015;45(14):3075-84.
31. Balestrieri M, Isola M, Quartaroli M, Roncolato M, Bellantuono C. Assessing mixed anxiety-depressive disorder. A national primary care survey. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):197-201.
32. Phillips MR, Zhang J, Shi Q, Song Z, Ding Z, Pang S, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9680):2041-53.
33. Moller HJ, Bandelow B, Volz HP, Barnikol UB, Seifritz E, Kasper S. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016.

34. Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, Moller HJ, Fisher R, Hollinde D, et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(8):1047-54.
35. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(1):57-63.
36. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5, 5th edition*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
37. Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA, et al. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *The American journal of psychiatry*. 2013;170(1):1-5.
38. Goldberg D, Fawcett J. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depress Anxiety*. 2012;29(6):471-8.
39. Goldberg DP, Wittchen HU, Zimmermann P, Pfister H, Beesdo-Baum K. Anxious and non-anxious forms of major depression: familial, personality and symptom characteristics. *Psychol Med*. 2014;44(6):1223-34.
40. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(6):573-88.
41. Rao S, Zisook S. Anxious depression: clinical features and treatment. *Current psychiatry reports*. 2009;11(6):429-36.
42. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(3):342-51.
43. McClintock SM, Husain MM, Bernstein IH, Wisniewski SR, Trivedi MH, Morris D, et al. Assessing anxious features in depressed outpatients. *International journal of methods in psychiatric research*. 2011;20(4):e69-82.
44. Chan HN, Rush AJ, Nierenberg AA, Trivedi M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, et al. Correlates and outcomes of depressed out-patients with greater and fewer anxious symptoms: a CO-MED report. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2012;15(10):1387-99.

45. Lin CH, Wang FC, Lin SC, Chen CC, Huang CJ. A comparison of inpatients with anxious depression to those with nonanxious depression. *Psychiatry Res.* 2014;220(3):855-60.
46. Seo HJ, Song HR, Jeong S, Kim JB, Lee MS, Kim JM, et al. Does comorbid subthreshold anxiety predict treatment response in depression? Results from a naturalistic cohort study (the CRESCEND study). *J Affect Disord.* 2014;152-154:352-9.
47. Norberg MM, Diefenbach GJ, Tolin DF. Quality of life and anxiety and depressive disorder comorbidity. *Journal of anxiety disorders.* 2008;22(8):1516-22.
48. Rapaport MH, Clary C, Fayyad R, Endicott J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders. *The American journal of psychiatry.* 2005;162(6):1171-8.
49. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *The Journal of clinical psychiatry.* 1995;56 Suppl 6:22-9.
50. Domschke K, Deckert J, Arolt V, Baune BT. Anxious versus non-anxious depression: difference in treatment outcome. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England).* 2010;24(4):621-2.
51. van der Veen DC, Comijs HC, van Zelst WH, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Defining anxious depression in later life: a scaring heterogeneity in results. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22(11):1375-8.
52. Tyrer P, Seivewright H, Simmonds S, Johnson T. Prospective studies of cothymia (mixed anxiety-depression): how do they inform clinical practice? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251 Suppl 2:ii53-6.
53. Zimmerman M, McDermut W, Mattia JI. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *The American journal of psychiatry.* 2000;157(8):1337-40.
54. Fava M, Rankin MA, Wright EC, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava J, et al. Anxiety disorders in major depression. *Comprehensive psychiatry.* 2000;41(2):97-102.
55. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *The Journal of clinical psychiatry.* 2002;63(2):126-34.

56. Zimmermann P, Bruckl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU, et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1341-52.
57. Kendler KS, Gardner CO, Gatz M, Pedersen NL. The sources of co-morbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. *Psychol Med*. 2007;37(3):453-62.
58. Hettema JM. What is the genetic relationship between anxiety and depression? *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2008;148c(2):140-6.
59. Goldberg DP, Krueger RF, Andrews G, Hobbs MJ. Emotional disorders: cluster 4 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med*. 2009;39(12):2043-59.
60. Coplan JD, Aaronson CJ, Panthangi V, Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World J Psychiatry*. 2015;5(4):366-78.
61. Ormel J, Jeronimus BF, Kotov R, Riese H, Bos EH, Hankin B, et al. Neuroticism and common mental disorders: meaning and utility of a complex relationship. *Clinical psychology review*. 2013;33(5):686-97.
62. Joffe RT, Bagby RM, Levitt A. Anxious and nonanxious depression. *The American journal of psychiatry*. 1993;150(8):1257-8.
63. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
64. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Ilgen M, Zivin K, Valenstein M. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans. *Depress Anxiety*. 2009;26(8):752-7.
65. Kennedy SH. Treating each and every depressed patient. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2008;22(7 Suppl):19-23.
66. Slade T, Watson D. The structure of common DSM-IV and ICD-10 mental disorders in the Australian general population. *Psychol Med*. 2006;36(11):1593-600.
67. Lam TP, Goldberg DP, Dowell AC, Fortes S, Mbatia JK, Minhas FA, et al. Proposed new diagnoses of anxious depression and bodily stress syndrome in ICD-11-PhC: an international focus group study. *Fam Pract*. 2013;30(1):76-87.

68. Goldberg DP, Prisciandaro JJ, Williams P. The primary health care version of ICD-11: the detection of common mental disorders in general medical settings. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(6):665-70.
69. Ebert DD, Zarski AC, Christensen H, Stikkelbroek Y, Cuijpers P, Berking M, et al. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in youth: a meta-analysis of randomized controlled outcome trials. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119895.
70. Newby JM, Mewton L, Williams AD, Andrews G. Effectiveness of transdiagnostic Internet cognitive behavioural treatment for mixed anxiety and depression in primary care. *J Affect Disord*. 2014;165:45-52.
71. Carrasco JL, Diaz-Marsa M, Saiz-Ruiz J. Sertraline in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *J Affect Disord*. 2000;59(1):67-9.
72. Rausch JL, Hobby HM, Shendarkar N, Johnson ME, Li J. Fluvoxamine treatment of mixed anxiety and depression: evidence for serotonergically mediated anxiolysis. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2001;21(2):139-42.
73. Baldinger P, Höflich AS, Mitterhauser M, Hahn A, Rami-Mark C, Spies M, et al. Effects of Silexan on the Serotonin-1A Receptor and Microstructure of the Human Brain: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Study with Molecular and Structural Neuroimaging. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(4).
74. van't Veer-Tazelaar PJ, van Marwijk HW, van Oppen P, van Hout HP, van der Horst HE, Cuijpers P, et al. Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(3):297-304.
75. Farabaugh A, Mischoulon D, Fava M, Wu SL, Mascarini A, Tossani E, et al. The relationship between early changes in the HAMD-17 anxiety/somatization factor items and treatment outcome among depressed outpatients. *International clinical psychopharmacology*. 2005;20(2):87-91.
76. Aderka IM, Beard C, Lee J, Weiss RB, Bjorgvinsson T. The relationship between depression and generalized anxiety during intensive psychological and pharmacological treatment. *J Affect Disord*. 2015;184:261-8.
77. Fawcett J. Targeting treatment in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1990;51 Suppl:40-3.
78. Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 2009;66(7):627-35.

79. Amsterdam JD. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(2):208-14.
80. Schoevers RA, Van HL, Koppelmans V, Kool S, Dekker JJ. Managing the patient with co-morbid depression and an anxiety disorder. *Drugs*. 2008;68(12):1621-34.
81. Russell JM, Koran LM, Rush J, Hirschfeld RM, Harrison W, Friedman ES, et al. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. *Depress Anxiety*. 2001;13(1):18-27.
82. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA psychiatry*. 2014;71(8):889-96.
83. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety*. 2002;16(1):4-13.
84. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):203-10.
85. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1287-92.
86. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 1999;11(4):205-15.
87. Croft H, Settle E, Jr., Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clinical therapeutics*. 1999;21(4):643-58.
88. Panzer MJ. Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2005;17(1):23-9.

89. Papakostas GI, Larsen K. Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(3):147-56.
90. Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, Hauser J, Souery D, Zobel A, et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *J Affect Disord*. 2011;132(1-2):112-20.
91. Nelson JC. Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2010;27(1):12-8.
92. Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial. *The American journal of psychiatry*. 2015;172(8):743-50.
93. Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients : epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs & aging*. 2005;22(2):101-14.
94. Reinhold JA, Mandos LA, Rickels K, Lohoff FW. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. Expert opinion on pharmacotherapy. 2011;12(16):2457-67.
95. Thase ME, Chen D, Edwards J, Ruth A. Efficacy of vilazodone on anxiety symptoms in patients with major depressive disorder. *International clinical psychopharmacology*. 2014;29(6):351-6.
96. Citrome L. Vilazodone for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *International journal of clinical practice*. 2012;66(4):356-68.
97. Mann JJ, Oquendo MA, Watson KT, Boldrini M, Malone KM, Ellis SP, et al. Anxiety in major depression and cerebrospinal fluid free gamma-aminobutyric acid. *Depress Anxiety*. 2014;31(10):814-21.
98. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022-30.
99. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(3):533-40.

100. Anderson C, George D, Quante A. Pregabalin in acute treatment of anxious depression: A case series. *Psychiatry Research*. 2014;215(1):246-8.
101. Nelson JC. Anxious depression and response to treatment. *The American journal of psychiatry*. 2008;165(3):297-9.
102. Bandelow B, Bauer M, Vieta E, El-Khalili N, Gustafsson U, Earley WR, et al. Extended release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: pooled analyses of data in patients with anxious depression versus low levels of anxiety at baseline. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(2):155-66.
103. Heo JY, Jeon HJ, Fava M, Mischoulon D, Baer L, Clain A, et al. Efficacy of ziprasidone monotherapy in patients with anxious depression: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential-parallel comparison trial. *J Psychiatr Res*. 2015;62:56-61.
104. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. 2013;151(1):365-8.
105. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear MK, Houck PR. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(10):1293-300.
106. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW, Jr., Hunkeler E, Harpole L, et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(22):2836-45.
107. Woody S, McLean PD, Taylor S, Koch WJ. Treatment of major depression in the context of panic disorder. *J Affect Disord*. 1999;53(2):163-74.
108. McLean PD, Woody S, Taylor S, Koch WJ. Comorbid panic disorder and major depression: implications for cognitive-behavioral therapy. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1998;66(2):240-7.
109. Dupuy JB, Ladouceur R. Cognitive processes of generalized anxiety disorder in comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Journal of anxiety disorders*. 2008;22(3):505-14.
110. Clark DA, Beck AT. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends in cognitive sciences*. 2010;14(9):418-24.

111. Yovel I, Mor N, Shakarov H. Examination of the core cognitive components of cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy: an analogue investigation. *Behavior therapy*. 2014;45(4):482-94.
112. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(10):1872-6.
113. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(4):455-68.
114. Farabaugh A, Alpert J, Wisniewski SR, Otto MW, Fava M, Baer L, et al. Cognitive therapy for anxious depression in STAR(*) D: what have we learned? *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):213-8.
115. Mennin DS, Heimberg RG. The impact of comorbid mood and personality disorders in the cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Clinical psychology review*. 2000;20(3):339-57.
116. Erwin BA, Heimberg RG, Juster H, Mindlin M. Comorbid anxiety and mood disorders among persons with social anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*. 2002;40(1):19-35.
117. Moscovitch DA, Hofmann SG, Suvak MK, In-Albon T. Mediation of changes in anxiety and depression during treatment of social phobia. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2005;73(5):945-52.
118. Hopko DR, Lejuez CW, Ruggiero KJ, Eifert GH. Contemporary behavioral activation treatments for depression: procedures, principles, and progress. *Clinical psychology review*. 2003;23(5):699-717.
119. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of abnormal psychology*. 1991;100(3):316-36.
120. Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN, Stewart JW, Wisniewski SR, Warden D, et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(*)D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2007;32(12):2479-89.

