

Relação Entre o Transtorno Depressivo Maior e Dor

Relationship between the Major Depressive disorder and pain

Autores: **Débora Alves Caldeira dos Santos***
Guilherme Dalcol Torres de Amorim*
Fabio Akio Nishijuka*
Suzane Almeida dos Santos Pinto*

Orientadora: **Dr^a. Sandra Inês Ruschel****

Resumo: *Objetivo:* verificar se os sintomas somáticos melhoram concomitantemente à Depressão Maior. *Materiais e Métodos:* entre novembro de 2005 e fevereiro de 2006, foram coletados dados de fichas clínicas de dois estudos relacionados à Depressão Maior realizados no Hospital Mário Kröeff. Coletamos dados epidemiológicos, a escala de Hamilton₁₇ (HAM-D₁₇) e a escala analógica visual (VAS) para “dor como um todo”, “cefaléia”, “lombalgia”, “dor nos ombros”, “interferência da dor nas atividades diárias” e “tempo diário de dor” na primeira e na última consulta. Com base na evolução do escore HAM-D₁₇, separamos os pacientes em dois grupos: aqueles que apresentaram melhora da depressão e os que não apresentaram. *Resultados:* Encontramos, no grupo que melhorou da depressão, uma queda das médias de 5 dos 6 tipos de dores analisadas. Nossa análise logística mostrou a melhora da depressão como fator de risco independente para a melhora dos tipos de dores “dor como um todo” e “cefaléia” [Risco-Relativo (intervalo de confiança de 95%), 1.8 (1.2, 2.5) e 1.3 (1.0, 1.9), respectivamente]. *Conclusão:* Há uma íntima relação entre depressão e dores crônicas, tendo sido a melhora da depressão acompanhada pela queda dos escores de dor (sobretudo da cefaléia).

Palavras-Chaves: Depressão Maior; sintomas somáticos; dores crônicas.

* Acadêmicos de medicina, 5º ano, da Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques. Rua do Catete, 6, Glória, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

** Professora adjunta da cadeira de Psiquiatria da Escola de Medicina da FTESM.

Correspondência: Débora Alves Caldeira dos Santos.

Abstract: *Objective: to verify whether chronic pains relieves with the regression of Major Depression. Methods: Between November, 2005 and February, 2006, there had been collected data from archives of two clinical trials done in the Hospital Mário Kröeff with Major Depressive patients. Epidemiologic data, Hamilton₁₇ rating scale and a visual analog scale score for pain (VAS) were analyzed in the first and the final visit. There were analysed 6 different categories of pain (“overall pain”, “headache”, “back pain”, “shoulder pain”, “interference with daily activities” and “daily time of pain”). Based on the progression of the Hamilton’s score, patients were divided in two groups: those who presented a regression of depression and those who didn’t. Results: Assuming the group with regression of depression, we found a reduction in 5 assessed VAS pain averages. Our logistic analysis also indicated that an improvement in depressive symptoms was an independent risk factor of improvement in overall pain and headache [risk ratio (95% confidence intervals), 1.8 (1.2, 2.5) and 1.3 (1.0, 1.9), respectively]. Conclusion: there have been verified a close relationship between depression and chronic pain; improvement of depression had been followed by regression on pain scores (especially headache).*

Keywords: *Major Depression; somatic symptoms; chronic pain.*

I. Introdução

Estima-se que a Depressão Maior afete 1/6 ou mais da população ao longo da vida. Estudos recentes de coorte sugerem que possa estar havendo um aumento dos Transtornos Depressivos como um todo, ocorrendo em pacientes cada vez mais jovens. Esse fenômeno leva a um aumento de morbimortalidade importante em termos de saúde pública.¹ Considerando-se a Europa separadamente, a prevalência de depressão, em seis meses, chega a 17%. Apesar de alta, menos da metade dos pacientes procuram por atendimento médico, sendo a frequência das consultas proporcional à gravidade da depressão. Dentre os que buscam atendimento, mais de 50% procuraram por atendimento primário. Para mais de 2/3 dos pacientes não é prescrita terapia medicamentosa e, quando o fazem, somente para 25% são receitados antidepressivos.² O impacto negativo da Depressão Maior no bem-estar dos pacientes é comparável ao de condições crônicas como dia-

betes, hipertensão, artrite, doença coronariana.³ Há, inclusive, uma projeção da Organização Mundial da Saúde de que, em 2020, ela se tornará a segunda causa de incapacidade no mundo, só perdendo para as doenças cardiovasculares.⁴

Várias condições de saúde costumam afetar a capacidade de trabalho e são custosas ao empregador: enxaqueca, dor nas costas, diabetes, rinite alérgica, depressão. A mais honerosa é a depressão, tanto por causa da alta prevalência quanto pela comorbidade com outras condições. Trabalhadores com depressão apresentam um maior número de horas de perda de produtividade (5,6 versus 1,5 horas/semana nos trabalhadores sem depressão), que equivalem a um custo adicional de aproximadamente 30 bilhões de dólares por ano.⁵

A detecção precoce é determinante, uma vez que reduz custos diretos, tais como medicamentosos, internação hospitalar, e indiretos, tais como falta de produtividade, desemprego.⁶

Vários estudos vêm alertando sobre as diversas formas de manifestação da depressão. O DEPRES II, por exemplo, identificou seis diferentes tipos de depressão: depressão moderada, depressão associada a problemas físicos crônicos, depressão associada à ansiedade, depressão com problemas sociais, depressão com problemas de sono, depressão com cansaço e fadiga.⁷

A doença pode, assim, abranger tanto sintomas emocionais típicos (desânimo, anedonia, ansiedade, etc) quanto físicos (são particularmente comuns aqueles envolvendo dor: cefaléia, dor nas costas, no abdomen, musculoesquelética), capazes de obscurecer seu diagnóstico, apesar de serem frequentes.³ Dois terços dos pacientes com diagnóstico de depressão, que procuram o clínico geral, relatam como queixa principal apenas sintomas físicos. O reconhecimento é difícil e diminui mediante esta maneira de apresentação da doença.⁸

É interessante observar que essa expressão da depressão através de sintomas somáticos é comum em países latinos.⁹ Há, por outro lado, relatos de que a somatização seja mais comum em países não-ocidentais. Esta diferença pode se dar por variações culturais, do sistema de saúde e pelas definições distintas de somatização usadas em diversas publicações.⁸

Existe, portanto, uma clara relação entre sintomas somáticos e depressão, os quais podem coexistir ou preceder a depressão.¹⁰

Uma pesquisa feita com trabalhadores japoneses mostrou que a prevalência de quatro sintomas somáticos (fadiga, dor nas costas, náusea e vertigem) na linha de base era preditora de depressão (com $p < 0,05$). Sendo dentre estes a dor nas costas e a vertigem fatores de risco independentes para o desenvolvimento de Depressão Maior no ano seguinte, com um odds ratio de 3,2 e 6,0, respectivamente.⁶

Sintomas somáticos estiveram também associados à resistência ao tratamento da depressão. Scores altos do Questionário de Sintomas Somáticos (SQ-SS) podem predizer pior resposta à nortriptilina e há uma tendência de scores baixos de escalas de bem-estar (SQ-SWB) levarem à resistência. A melhora tanto da depressão quanto dos sintomas somáticos é particularmente útil para que a remissão clínica possa ser alcançada.¹¹ Sintomas ansiosos e somáticos crônicos, sobretudo dolorosos, constituem-se nos sintomas residuais mais freqüentes após tratamento insuficiente da depressão.¹²

Um considerável número de evidências sugere que a serotonina (5-HT) e a noradrenalina (NE) modulam nociceptores de vias descendentes da medula espinhal. Antidepressivos tricíclicos (TCAs), por inibirem a recaptção de 5-HT e NE, vêm se mostrando eficazes no tratamento de condições dolorosas, como fibromialgia, migrânea, neuropatia diabética, sendo, inclusive, superiores aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs). Apesar do mecanismo exato ainda não ser claro, parece envolver uma potencialização do sistema opióide endógeno ou um efeito antinociceptivo através de vias serotoninérgicas e noradrenérgicas.^{3 e 13} Estudos com determinados antidepressivos (venlafaxina) ainda levantaram a possibilidade da ação direta a nível de receptores adrenérgicos α_2 e opióides κ e δ .¹⁴

II. Objetivos

Medidas que visam estabelecer uma correlação entre Depressão Maior e sintomatologia somática (mais especificamente dolorosa) têm sido implementadas com intuito de uma melhor compreensão da etiopatogenia, detecção mais precoce e instauração de terapia adequada, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes. Nosso trabalho, seguindo esta linha, objetiva verificar possíveis correlações entre sintomatologia depressiva e dores crônicas.

III. Métodos

Entre novembro de 2005 e fevereiro de 2006, verificamos fichas clínicas de pacientes do departamento de pesquisa de Psiquiatria do Hospital Mário Kröeff que participaram de dois diferentes estudos em depressão de setembro de 2002 a junho de 2004 (desenho longitudinal observacional).

Um dos estudos era observacional, sendo empregados diferentes tipos de anti-depressivos, a critério do médico assistente. No outro, foram comparadas eficácia e segurança da duloxetina 60mg/dia e da paroxetina 20mg/dia. Em ambos os estudos, os pacientes preenchem critérios diagnósticos para Depressão Maior, tanto pelo DSM IV (Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais) quanto pela CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde). Foram coletados dados demográficos gerais, a fim de analisarmos a homogeneidade da amostra e possíveis interferências: idade, sexo, profissão. Coletamos também, na primeira visita e na visita final, os valores da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)- versão de 17 itens (HAM-D₁₇), bem como os escores de VAS-dor (escala analógica visual para dor) para as variáveis “dor como um todo” (chamada “dor tipo 1”), “cefaléia” (“dor tipo 2”), “lombalgia” (ou “dor tipo 3”), “dor nos ombros” (“dor tipo 4”), “interferência da dor nas atividades diárias” (“dor tipo 5”) e “tempo diário de dor” (“dor tipo 6”). Nos pacientes que não completaram os estudos, a última visita de seguimento foi coletada como visita final, desde que o tempo transcorrido entre a primeira e a última tivesse sido igual ou maior do que quatro semanas. Os demais pacientes foram excluídos da avaliação. Dessa forma, de um total de 89 prontuários, 18 foram excluídos por dados incompletos ou falta de seguimento, o que resultou em um total de 71 pacientes.

Em geral, as escalas para avaliação de estados depressivos visam descrever as amostras de pacientes utilizadas, indicando os sintomas presentes ou ausentes no quadro clínico e avaliar, quantificando, as mudanças que se operam no curso do tratamento. A escala de avaliação para depressão de Hamilton foi desenvolvida há mais de 40 anos (Hamilton, 1960), porém mantém sua posição de escala administrada pelo pesquisador mais usada mundialmente, servindo, inclusive, de padrão de comparação para outras escalas desenvolvidas recentemente. Interessante ponderar que ela, originalmente, não constitui instrumento diagnóstico para identificação de

depressão já que não contempla a totalidade de sintomas para o diagnóstico de transtorno depressivo maior segundo o CID-10 e o DSM-IV, no entanto se mostra de grande utilidade para determinar a gravidade do estado depressivo e sua melhora ou piora.

A escala HAM-D possui três versões de 17, 21 e 24 itens. A versão de 17 itens é a mais utilizada e trata-se de 17 questionamentos sobre sintomas e estados de humor que devem ser perguntados e preenchidos pelo médico. Os itens são pontuados de 0 a 2 ou de 0 a 4, com uma pontuação variando de 0 a 50 para a versão de 17 itens¹⁵. Hamilton nunca citou um escore para diferenciar normalidade de morbidade, mas muitos pesquisadores definem suas amostras de pacientes deprimidos baseados apenas na pontuação dessa escala. Pontuações totais menores de 7 podem ser consideradas normais (ausência de depressão); escores acima de 25 identificam depressão grave; de 18 a 24 representam a faixa moderada e de 7 a 17 indicam depressão leve. Além disso, a maioria dos ensaios clínicos tem estabelecido como melhora da depressão uma diminuição de 50% dos escores da escala de HAM-D.

Nas disciplinas clínicas de Neurociências, é essencial a avaliação de experiências subjetivas. São, assim, muito utilizadas as escalas de auto-avaliação, as quais podem ser de natureza discreta ou analógica. Enquanto nas primeiras os sujeitos devem assinalar “categorias” intervalares ou não (por exemplo: pouco, mais ou menos, intensamente, etc.), na segunda, eles devem assinalar seu estado subjetivo em uma linha reta contínua que supostamente representa toda a gama daquela situação. As escalas analógicas visuais têm sido empregadas para avaliar diferentes aspectos subjetivos, como humor, dor (Vários autores, usada a partir de 1974) e ansiedade. Nem sempre, porém, são encontradas correlações significativas entre estados subjetivos e medidas fisiológicas.

Com o objetivo de verificarmos se os sintomas somáticos melhoraram concomitantemente a melhora da sintomatologia depressiva, separamos dois grupos: aqueles que apresentaram melhora da depressão e os que não apresentaram, verificando em cada um deles a evolução da dor de acordo com a classificação acima citada (dores tipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6). Conforme outras publicações, consideramos melhora da depressão uma redução da escala de HAM-D₁₇ (última consulta) maior ou igual a 50% do valor inicial (da primeira consulta). As demais variações da escala foram incluídas como “não melhora”. Da mesma maneira, a melhora dos sintomas

somáticos só foi considerada mediante uma redução igual ou maior que 50% da VAS-dor. Os dados foram introduzidos no programa Epi-Info versão 3.3.2. (figura 1). Fizemos uma análise de frequência das variáveis epidemiológicas. Posteriormente, comparamos as médias de dor, na primeira e na última consulta, nos grupos que melhoraram da depressão e não melhoraram, utilizando o teste ANOVA para análise estatística. Foram também montadas tabelas (2x2) correlacionando a melhora da depressão com a melhora de cada tipo de dor. Os dados de cada tabela foram cruzados, sendo utilizado o teste do Qui-quadrado para verificarmos a significância estatística dos resultados.

IV. Resultados

No presente estudo, foram analisados 89 prontuários, sendo que 18 foram excluídos por dados incompletos ou falta de seguimento do paciente, resultando em um n total de 71 pacientes. Destes, 48 obtiveram uma melhora significativa (> ou = 50 %) da depressão entre a primeira e a última consulta contra 23 que não melhoraram significativamente. A amos-

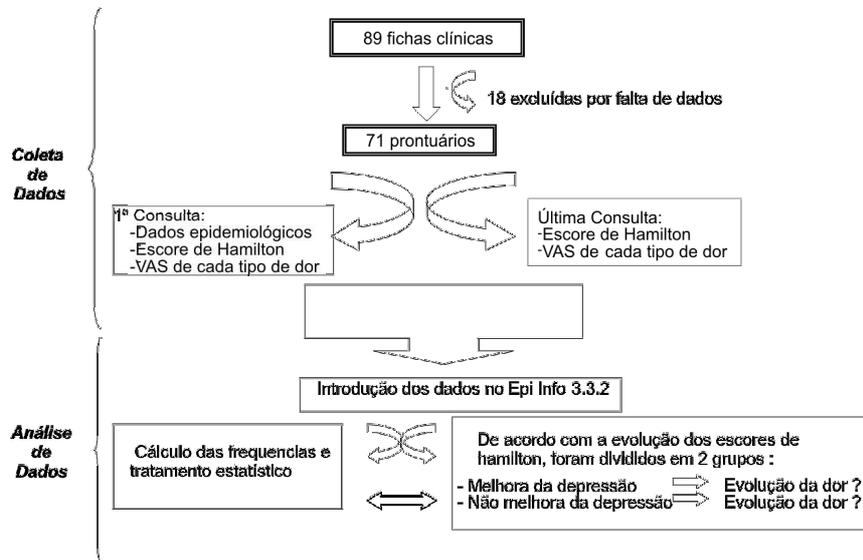


Figura 1 - Material e Método.

tra de pacientes revelou semelhanças de distribuição nas variáveis idade e escore HAM-D₁₇ na primeira consulta entre os grupos caso (que melhoraram da depressão) e controle (que não melhoraram). A idade média variou em torno de 46 anos no grupo caso e em torno de 47 no controle. A média do escore HAM-D₁₇ na primeira consulta foi de 19 pontos no grupo caso, contra 17 no grupo controle. (tabela 1)

Dos 71 pacientes, 86% são do sexo feminino, enquanto 14% são do sexo masculino. Todos os pacientes do sexo masculino obtiveram melhora significativa da depressão e se concentraram no grupo caso, enquanto no sexo feminino, 38 obtiveram melhora e 23 não melhoraram significativamente da depressão. Em relação à profissão: 35,2% são empregados, 11,3% desempregados, 45% do lar, 7% aposentados e 1,4% estudantes, com distribuição semelhante entre os grupos caso e controle. (tabela 1)

Ao compararmos as médias dos escores de dor na primeira e na última consulta, verificamos que, no grupo de pacientes que melhorou da depressão houve uma queda destas médias, que se revelou estatisticamente significativa nos escores de dor tipo 1, 2, 3,5 e 6 ($p < 0,05$). O p valor foi

Tabela 1 - Análise da Amostra Populacional.

Variável	Melhora da depressão (n = 48)	Sem melhora da depressão (n = 23)
Idade*	46 ± 12	47 ± 09
Hamilton na 1ª consulta*	19 ± 06	17 ± 05
Sexo		
Feminino	38 (79%)	23 (100%)
Masculino	10 (21%)	0
Profissão		
Empregado	16 (33%)	09 (39%)
Desempregado	7 (15%)	01 (04%)
Do Lar	20 (42%)	12 (53%)
Aposentado	4 (08%)	01 (04%)
Estudante	1 (02%)	0

*média ± desvio padrão.

maior que 0,05 na dor tipo 4. Já no grupo que não melhorou da depressão, não houve mudança com significância estatística nas médias dos escores de dor. (figura 2)

Em nossa análise final, cruzamos o número de pacientes que melhoraram ou não da dor com a quantidade de pacientes que melhoraram ou não da depressão. Como já foi citado, foi considerado critério de melhora queda maior ou igual 50%, tanto nos escores de depressão quanto de dor.

Os resultados mostram uma maior incidência de melhora de dor nos pacientes que melhoraram da depressão, quando comparados com o grupo que não melhorou da depressão. Assim como uma maior incidência de não melhora de dor nos pacientes que não melhoraram da depressão. Tal distribuição ocorreu em todos os tipos de dor, no entanto só conseguimos obter significância estatística nas dores do tipo 1 e 2, ou seja quando se tratava de dor como um todo e de cefaléia, respectivamente. (figura 3)

Foram também calculados os riscos relativos (RR) ao compararmos a melhora da depressão com a melhora da dor em cada um dos 6 tipos analisados pela escala VAS-dor, com intervalo de confiança de 95%. (tabela 2)

V. Discussão

Os pacientes que melhoraram da depressão obtiveram médias menores da escala VAS-dor na última consulta em relação àqueles que não melhoraram da depressão (figura 1). Em outras palavras, tais paci-

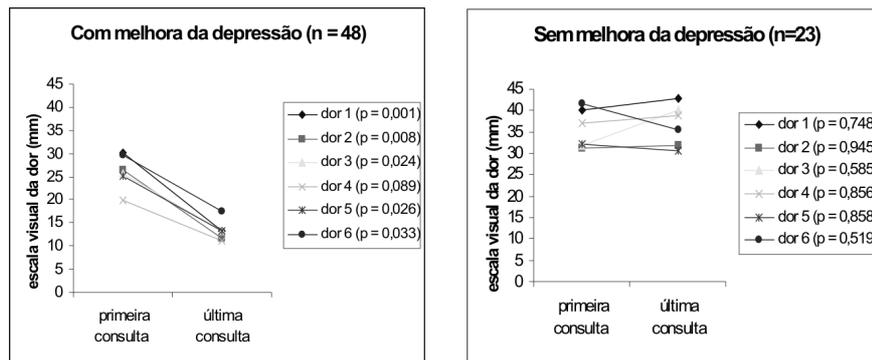
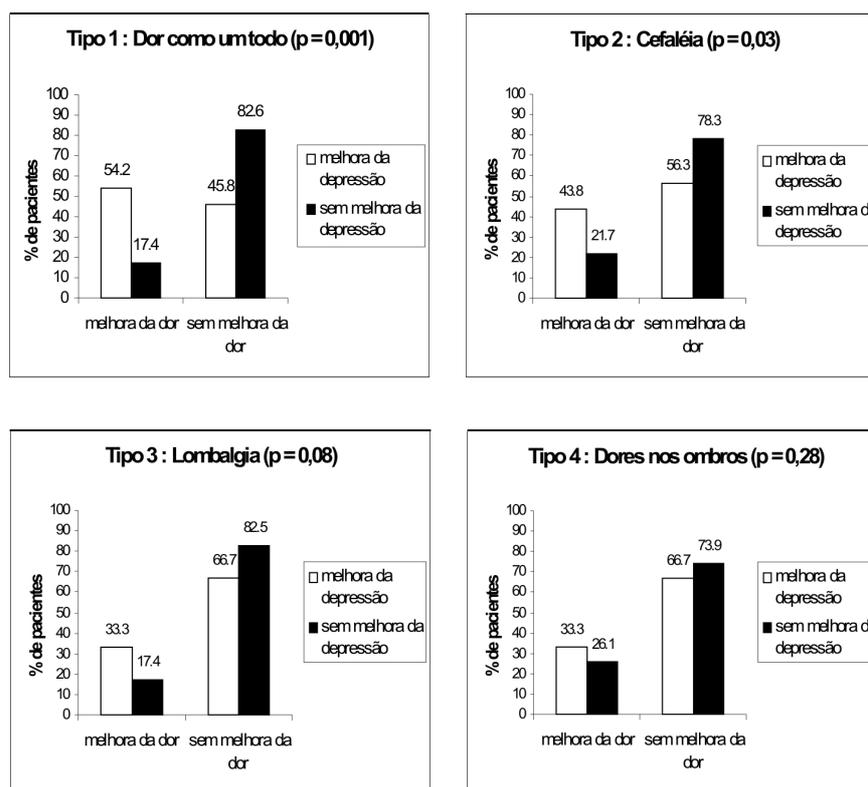


Figura 2 - Médias dos escores de dor na primeira e na última consulta.

Tabela 2 - Melhora da depressão VS Melhora da dor.

Tipo de dor	RR	IC 95%	
		Mínimo	Máximo
1 - Dor como um todo	1,8024	1,2572	2,5839
2 - Cefaléia	1,3913	1,0006	1,9345
3 - Lombalgia	1,2391	0,9420	1,6300
4 - Em ombros	1,1087	0,8094	1,5186
5 - Interferência diária	1,1514	0,8079	1,6409
6 - Tempo diário	1,3645	0,9559	1,9479

RR = Risco relativo; IC 95% = Intervalo de confiança de 95%.



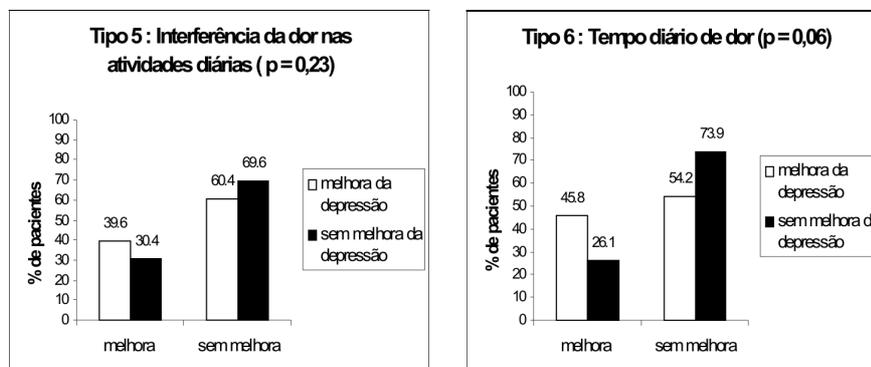


Figura 3 - Relação entre a melhora da depressão e a melhora de cada tipo de dor avaliado pela VAS.

entes tenderam a dar notas menores para as dores que eles estavam sentindo. Apesar de um n pequeno, de apenas 71 pacientes, houve diferença com significado estatístico ($p < 0,05$) em 5 dos 6 tipos de dor analisados, sendo que a exceção foi a dor do tipo 4 : “dor nos ombros”. Já os pacientes que não melhoraram da depressão, não deram notas menores (em média) em nenhum dos 6 tipos de dor analisados, na consulta final. Este resultado, a favor da relação entre depressão e sintomas somáticos, é limitado devido à natureza subjetiva das escalas que avaliam dor e depressão.

Em uma análise mais rígida (figura 2), ao considerarmos não a média dos escores, mas a distribuição dos pacientes em 4 grupos (que melhoraram da depressão e da dor; que melhoraram da depressão, mas não da dor; que não melhoraram da depressão e melhoraram da dor; que não melhoraram da depressão nem da dor), obtivemos como resultado uma íntima relação entre a melhora da dor e a melhora da depressão, principalmente nos tipos de dor 1 e 2, ou seja, quando foi avaliada a “dor como um todo” e a “cefaléia”, nos quais o p valor foi menor que 0,05. Ao analisarmos os riscos relativos (tabela 2), a melhora da depressão foi fator de risco ($RR > 1$) para a melhora da dor, sendo que podemos sugerir que ela foi fator de risco isolado nos tipos 1 e 2 de dor, já que o valor mínimo do intervalo de confiança nestes tipos foi também maior que 1.

Um estudo mais completo, com 1027 trabalhadores japoneses, concluiu uma íntima relação entre quatro sintomas somáticos e depressão,

sendo eles fadiga, lombalgia, tonteiras e náuseas.⁶ Em tal estudo, não houve significado estatístico para cefaléia, fato que ocorreu em nosso estudo. Assim como em nosso estudo, não obtivemos significado estatístico para lombalgia. É possível que as sintomatologias somáticas variem dependendo da população analisada, o próprio autor do estudo citado faz referência a tal possibilidade. Isto reforça a importância da análise da dor do tipo 1 da VAS, ou seja, dor como um todo, já que apesar de subjetivo, avalia a melhora da dor daquele paciente, seja ela qual for.

Tais dados sugerem uma forte relação entre depressão e dor, já que apesar de possuímos um n pequeno, de apenas 71 pacientes, conseguimos significância estatística. Verificamos, ao mesmo tempo, a importância de futuros estudos com um número maior de pacientes envolvidos.

É importante salientar que não houve seleção em relação ao fármaco utilizado para controle da depressão, e sim a constatação se houve ou não uma melhora significativa na escala de HAM-D₁₇ entre a primeira e última consulta. Sendo assim, os pacientes analisados neste estudo podem ter feito uso de diferentes medicações antidepressivas, isso porque nosso objetivo não foi comparar a eficácia de diferentes antidepressivos, mas sim a relação entre depressão e sintomas somáticos. Fica, no entanto, a ressalva de que a melhora da dor possa ter uma possível relação com uma ação analgésica de algumas classes de antidepressivos, que já foi descrita em pesquisas com animais.^{13 e 14} Consideramos essa possibilidade um tanto quanto remota, pois se o efeito analgésico fosse muito significativo, teríamos números semelhantes de pacientes melhorando de suas dores, independente da melhora depressiva. Mesmo assim, a metodologia utilizada nesse experimento não pode excluir por completo tal possibilidade.

A análise de nossa amostra populacional revela que os grupos com e sem melhora da depressão são homogêneos, a exceção da variável sexo, na qual houve total concentração de homens no grupo que obteve melhora da depressão. No entanto, sabe-se que a depressão possui uma maior prevalência no sexo feminino¹⁶ e talvez essa distribuição possa ser atribuída ao acaso devido ao pequeno número total de homens em nosso estudo. É importante notar que a média da escala de HAM-D₁₇ atribuída aos pacientes na primeira consulta foi semelhante nos dois grupos, o que revela não ter havido maior concentração de pacientes com depressão mais grave ou mais leve em nenhum dos dois grupos.

Nossos resultados só podem ser generalizados para pacientes brasileiros, uma vez que, sintomas somáticos podem ser influenciados pelo ambiente sócio-cultural.⁹

Por fim, é mister lembrar o alto índice de sub-diagnósticos do transtorno depressivo maior e a conseqüente importância de procurarmos novos elementos que facilitem tal diagnóstico.

VI. Conclusão

Em nosso estudo, verificamos que, no grupo de pacientes em que houve melhora da depressão, houve uma concomitante melhora das queixas dolorosas, ao passo que, no grupo sem melhora da depressão, também não houve melhora da dor. Tal fenômeno ficou mais evidente na análise das variáveis “dor como um todo” e “cefaléia”, onde obtivemos significância estatística. Dessa forma, concluímos que possa haver uma íntima relação entre dores crônicas e sintomas somáticos (sobretudo cefaléia) e depressão. Foram fatores limitantes desses resultados o n pequeno (71 pacientes), a medida através de escalas subjetivas e o fato de não termos subdividido a depressão em grupos de acordo com a gravidade da doença.

VII. Agradecimentos

Aos professores da cadeira de Psiquiatria pelo interesse que nos despertaram. À prof.^a Sandra Inês Rushel, em especial, pela oportunidade, dedicação e carinho que nos dispensou durante a orientação deste trabalho. Ao prof. Lenine Fenelon Costa, da cadeira de Bioestatística, pelo auxílio e pelo entusiasmo que nos demonstrou.

VIII. Referências

1. Doris A, Ebmeir K, Shajaran P. Depressive illness. *The Lancet* 1999; 354:1369-1375.
2. Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int. Clin. Psychopharmacol* 1997;12(1):19-29.

3. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkinand JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2005;39(1):43-53.
4. Glass RM. Awareness about depression. *JAMA* 2003;289(23): 3169-3170.
5. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003;289(23): 3135-3144.
6. Nakao M, Yano E. Prediction of major depression in Japanese adults: somatic manifestation of depression in annual health examinations. *J. Affect. Disord* 2006;90(1):29-35.
7. Tylee A. Depression in Europe: experience from DEPRES II survey. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2000;10 (suppl 4): s445-s448.
8. Simon GE, Vonkorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ornel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N. Engl. J. Med.* 1999;341(18):1329-35.
9. Jorge MR. Depression in Brazil and other Latin American countries. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003;105(1):9-16.
10. Barkow K, Heun R, Ustun TB, Berger M, Bermejo I, Gaebel W, et. al. Identification of somatic and anxiety symptoms which contribute to the detection of depression in primary health care. *Eur. Pshychiatry.* 2004;19(5):250-257.
11. Papakostas GI, Petersen T, Denninger J, Sonawalla SB, Mahal Y, Alpert JE, et. al. Somatic symptoms in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res.* 2003;118(1):39-45.
12. Paykel ES. Achieving gains beyond response. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2002;106 (supl.415):12-17.
13. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res. Bull.* 2002;58(6):601-605.

14. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neurosci. Lett.* 1999;273(2):85-88.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960;23:56-62.
16. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et. al. The epidemiology of major depressive disorder; Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-3105.

Correspondência:

Débora Alves Caldeira dos Santos

Rua Senador Vergueiro, 79/ apto 1201

CEP: 22230-000, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

deboraacs@yahoo.com.br