

SABÍ

O curso dos transtornos de humor*

MARCELO PIO DE ALMEIDA FLECK¹

O autor apresenta revisão sobre o curso dos transtornos de humor, enfatizando seu caráter crônico e o prognóstico mais reservado do que inicialmente descrito. São revisados criticamente os artigos iniciais sobre o tema. A revisão dirigida aos fatores que influenciam a recuperação e a recorrência (variáveis relacionadas com a doença; variáveis demográficas e de história familiar; personalidade, eventos de vida, suporte social e relações interpessoais; variáveis biológicas e variáveis de tratamento). São salientadas as dificuldades metodológicas dos estudos de curso e dos fatores preditores de recorrência e recuperação.

The course of mood disorders

The author presents a review on the course of mood disorders emphasizing its chronic course and worse prognoses than initially described. The initial papers are critically revised. The review is oriented toward the factors that influence recovery and recurrence (factors related to the illness; demographic, family history, personality, life events, social support and interpersonal relationship factors; biological factors and factors related to treatment. It is also shown the methodological difficulties in follow-up studies of course and predictive factors of recurrence and recovering.

Palavras-chave: *Transtorno de humor; Curso; Recuperação; Recorrência; Prognóstico.*

Key words: *Mood disorders; Course; Recovery; Recurrence; Outcome.*

INTRODUÇÃO

A preocupação com o curso da doença em psiquiatria data do primeiro quarto do Século XIX. Em 1822, Bayle, aos 23 anos, escreveu sua tese sobre a paralisia geral progressiva. Inicialmente, sem a consciência de sua genial descoberta, ele, pela primeira vez na história da Psiquiatria, descreve uma entidade mórbida que se apresentava como um processo seqüencial, desenvolvendo no tempo diversos quadros clínicos sucessivos que se diferenciavam de outros quadros semelhantes e repousavam numa base anatomopatológica única. Em 1854, Baillarger apresentou à Academia de Medicina dissertação sobre a loucura de dupla forma (*folie a double forme*), em que propunha um “gênero especial de alienação mental caracterizada pela existência regular de dois perío-

dos”. A paternidade do embrião dos transtornos bipolares é, no entanto, reclamada por Falret, que defendeu perante a Academia a tese “Da loucura circular” (*De la folie circulaire*) no mesmo ano. Mas foi Griesinger (1860) quem apresentou toda uma nosologia erigida sobre a idéia da evolução das formas clínicas. Tomando a idéia de seu mestre Zeller da psicose única, ele concebeu que as formas clínicas eram estágios intermediários da “frenalgia inicial” à “demência completa terminal”. Cada estágio intermediário poderia fixar-se, regredir ou, mais freqüentemente, evoluir em direção à demência.

Kraepelin finalmente revestiu o curso das doenças de importância toda especial, colocando como tarefa principal do diagnóstico a previsão do curso. Para ele, quando não é dado ao clínico o que fazer, ao menos deveria ser-lhe permitido saber o que esperar. Embora previsse para a psicose maníaco-depressiva uma má evolução para restrito subgrupo de pacientes, esta foi tratada como sendo doença de duração breve, com alguma tendência à recorrência, mas com curso essencialmente benigno, em franco antagonismo com a demência precoce, que descreveu com curso crônico e desfecho sombrio.

O advento dos medicamentos antidepressivos no final da década de 50 fez prevalecer o otimismo em relação ao prognóstico dos transtornos depressivos. É chamativa a quase inexistência de estudos de seguimento a longo prazo publicados entre os anos 60 e 70, provavelmente devido a esse otimismo. SCOTT (1988) assinalou a tendência de se considerar depressão com má evolução com o rótulo de “depressão caracterológica” ou “personalidade depressiva”, que refletia mais um “estilo de vida” do que uma doença. O seguimento dos pacientes a longo prazo com delineamentos metodologicamente mais evoluídos tem evidenciado que o prognóstico dos transtornos de humor não é tão benigno. Ausência de remissão, remissões tardias, remissões parciais com sintomatologia residual, recaídas e recorrências são desfechos bastante freqüentes. Quando se avalia não só a melhora da psicopatologia nuclear da depressão, mas estende-se para variáveis mais sutis do ponto de vista psicométrico (mas de extrema importância do ponto de vista clínico), como qualidade de vida, adaptação social, qualidade das relações interpessoais, a benignidade torna-se cada vez menos evidente. O que PAYKEL (1994) sugeriu como o “fim da era da inocência” veio a partir dos dados do “Programa Colaborativo para a Psicobiologia da Depressão”, in-

* Trabalho apresentado na V Jornada de Psiquiatria da Região Sul, Gramado, RS, junho de 1995.

1. Professor Assistente do Departamento de Psiquiatria da UFRGS. Co-Coordenador do Programa de Transtornos do Humor (PROTHUM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ciado em 1974, do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos, publicado por KELLER e col. entre 1982 e 1990.

O objetivo desta exposição é o de procurar sistematizar as informações a respeito do curso dos transtornos de humor. Será mostrado que os transtornos de humor devem ser vistos como doenças crônicas, fundamentalmente recorrentes e que acarretam importante comprometimento da vida do doente e de sua família, ao contrário das idéias iniciais de Kraepelin.

AS DIFICULDADES METODOLÓGICAS

Os estudos que avaliam curso e fatores de risco de recorrência dos transtornos de humor esbarram em várias dificuldades metodológicas, conceituais e de executabilidade prática. ZIS e GOODWIN (1979), ao fazer uma revisão crítica dos artigos sobre este tema, constataram grande variabilidade de resultados referentes a número de episódios e proporção de cronicidade. As fontes de variação adviriam de duas naturezas: diferenças metodológicas e diferenças de população estudada. Dentre as diferenças metodológicas, cabe citar: 1) *duração de observação* – Em toda a doença recorrente, o número de episódios registrados aumentará se for ampliado o tempo de observação. Consistente com esse dado estão os dados de ANGS e GROF (1976) (cit. ZIS e GOODWIN), mostrando que a mediana do número de episódios entre pacientes observados por 20 anos é duas vezes maior que os registrados para cinco anos; 2) *gravidade requerida para identificação de um episódio* – Estudos com pacientes internados tendem a confundir episódios com número de internações. PERRIS (1968) (cit. ZIS e GOODWIN) encontrou 80% de pacientes com mais de três episódios. Quando os episódios são restritos àqueles em que houve internação, esse número se reduz para 40%; 3) *forma de lidar com os episódios que precederam o episódio índice* – A acurácia da informação obtida referente aos episódios que precederam o episódio índice baixa especialmente naqueles episódios separados por muitos anos. Por isso, alguns autores excluem os episódios prévios e passam a contar a partir do episódio índice. BARTFOS e HAUG (1968) (cit. ZIS e GOODWIN) encontraram, numa amostra de 215 pacientes, 29% de episódios únicos, que baixaram para 10% quando foram incluídos os episódios prévios; 4) *forma de lidar com pacientes que não se recuperam do episódio inicial* – Pacientes que por algum motivo não se recuperaram do primeiro episódio (morte ou cronicidade) podem artificialmente aumentar a taxa de episódios unidos. ZIS e GOODWIN (1979), ao reanalisarem os dados de RENNIE (1942), encontraram diminuição de 22% para 15% quando os pacientes com sintomatologia crônica foram excluídos; 5) *interpretação de episódios combinados* – Episódios de polaridade oposta mas justapostos temporalmente foram em alguns estudos considerados como um único episódio. KRAEPELIN (1921) (cit. ZIS e GOODWIN) mostrou que 51% dos pacientes tinham um único episódio. Se os episódios

combinados fossem computados como dois episódios separados, esta proporção cairia para 39%.

Em relação às diferenças de população como fonte de variabilidade de resultados, ZIS e GOODWIN propõem duas origens: 1) *presença ou ausência de mania* – Pacientes bipolares têm mais episódios que os unipolares. Assim, a variação no índice de recorrência estará também em função da proporção de bipolares que a amostra contiver; 2) *idade do primeiro episódio* – Os pacientes com episódio mais tardio (acima dos 40 anos) têm tendência a ter um intervalo livre mais curto do que os pacientes mais jovens. Dependendo do tempo de seguimento, os estudos que têm proporções diferentes de pacientes com início antes e depois dos 40 podem encontrar dados discrepantes também em função deste dado.

ESTUDOS INICIAIS

ROBINS e GUZE (1972) realizaram uma revisão abrangente dos primeiros trabalhos sobre a evolução dos transtornos de humor, chegando a 21 publicações. O desfecho (*outcome*) relatado variou consideravelmente, refletindo diferenças metodológicas, como duração do seguimento, características da amostra e definições dos diferentes desfechos. A duração média do primeiro episódio variou de quatro a 13 meses. A proporção de pacientes que tiveram experiência de um curso crônico (definido como estando continuamente doente até o fim do seguimento ou até a morte) variou entre 1 e 28%. A percentagem de pacientes que experimentaram somente um episódio variou de 21 a 93%. A proporção de suicídios foi entre 13 e 17%.

ZIS e GOODWIN (1979) revisaram criticamente dez dos trabalhos mais citados sobre curso dos transtornos de humor entre 1920 e 1976, sendo que a maioria antes do advento das farmacoterapias. Ficou evidenciada grande discrepância entre os resultados. A proporção de pacientes que tiveram episódio único variou de 0 (ANGS e GROF, 1976) (cit. ZIS e GOODWIN) a 58% (LONDQUIST, 1945) (cit. ZIS e GOODWIN). Já a proporção dos pacientes que tiveram episódios múltiplos variou de 80 (PERRIS, 1966, 1968) (cit. ZIS e GOODWIN) a 18% (LONDQUIST, 1945) (cit. ZIS e GOODWIN).

SCOTT (1988) revisou o tema da depressão crônica incluindo predominantemente artigos prévios aos modernos tratamentos (entre 1921 e 1974) e encontrou incidência de depressão crônica entre 1 e 23%.

ESTUDOS RECENTES

Dois estudos em curso que avaliam longitudinalmente pacientes deprimidos merecem destaque. O primeiro é o “Estudo de Zurich” (1992): trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, epidemiológico-comunitário de adultos jovens em Zurich. Seu objetivo é o de estudar a epidemiologia e o curso da depressão. A coorte inclui 292 homens e 299 mu-

heres com idade entre 19 e 20 anos na entrada do estudo, que foram estratificados para depressão. Vantagens deste estudo incluem quatro avaliações formais estruturadas num período de uma década (1979, 1981, 1986 e 1988). O segundo é o já citado “Programa Colaborativo de Psicobiologia das Depressões” do início da década de 70 e em andamento, que consiste num estudo longitudinal, prospectivo, de 965 pacientes com transtorno do humor e 3.500 de seus parentes em primeiro grau, para observar o curso da depressão. Pacientes deprimidos são avaliados em intervalos de seis meses durante os cinco primeiros anos e após em intervalos de ao menos uma vez por ano por no mínimo dez anos.

A presente revisão será norteada pela proposta de MAJ (1994), que considera dois fatores principais quando se fala em curso: 1) fatores que influenciam a taxa de *recuperação* (“*recovery*”), isto é, quais fatores seriam responsáveis por fazer com que o paciente saia ou permaneça no episódio depressivo; e 2) fatores que influenciam a taxa de *recorrência* (“*recurrence*”), isto é, após o paciente estar eufímico por um período de aproximadamente seis meses, que fatores protegê-lo-iam ou lhe fariam retornar ao episódio depressivo.

Dados gerais do curso

KILOH e col. (1988) seguiram 133 pacientes por 15 anos. Durante esse período, 7% se suicidaram, 12% permaneceram incapacitados pela doença e somente 20% permaneceram continuamente bem.

MAJ e col. (1992) evidenciaram que a probabilidade cumulativa dos pacientes permanecerem bem após a recuperação de um episódio de depressão é de 86% em dois meses, 76% em seis meses, 63% em um ano, 43% em três anos e 25% em cinco anos.

O Painel de Desenvolvimento de Consenso do NIMH/NIH (1985) considera que 50 a 85% dos pacientes com depressão maior que procuram atendimento em um hospital universitário terão ao menos um outro episódio de depressão em sua vida. Dez a 15% dos pacientes unipolares terão episódios maníacos ou hipomaníacos, quando deverão ser considerados bipolares. Entre 15 e 20% dos pacientes com doença depressiva unipolar não se recuperam completamente de um dado episódio, tendo sintomas por ao menos dois anos (depressão crônica). Cinquenta por cento dos pacientes com doença unipolar recorrente que se recuperaram de um dado episódio terão recorrência em dois anos depois da recuperação. A probabilidade de recorrência é maior entre quatro e seis meses seguindo a recuperação sintomática inicial. A chance diminui entre seis e 12 meses e é ainda mais baixa depois de 18 meses. A taxa de recorrência dos pacientes bipolares é maior que dos unipolares e não diminui com o passar do tempo.

GOLDBERG e col. (1995), estudando o curso dos pacientes bipolares, mostrou que 41% tiveram bom desfecho após 4,5 anos de seguimento. Os bipolares tiveram mais limitações no trabalho que os unipolares. Mais da metade dos bipolares

foi re-hospitalizada ao menos uma vez no período de quatro anos. Os dados sugerem que tanto os pacientes unipolares quanto os bipolares tiveram melhor adaptação psicossocial à medida que se afastavam do episódio agudo.

Preditores de recuperação

MAJ (1994) considera que um estudo idealmente delineado para a predição das taxas de recuperação de um episódio depressivo deveria: 1) focar em um transtorno do humor específico (p.ex., depressão maior), diagnosticado com uso de critérios operacionais e entrevista estruturada; 2) avaliar variáveis preditoras por instrumentos padronizados; 3) seguir os pacientes prospectivamente usando instrumentos padronizados; 4) relatar percentagem de perdas e garantir que as perdas não diferem dos pacientes seguidos em variáveis-chaves clínicas e sociodemográficas; 5) fornecer uma definição de recuperação que especifica um ponto de corte para o número e gravidade de sintomas e indica o limite até onde os sintomas permanecem num nível abaixo do ponto de corte; 6) não exercer controle no tratamento, mas coletar informação relevante; 7) controlar, para possíveis variáveis de confusão, os preditores encontrados.

1) *Variáveis relacionadas com a doença* – As variáveis relacionadas com baixo índice de recuperação de um episódio depressivo incluem longo período de tempo entre o início do episódio e a entrada no estudo (KELLER e col., 1986); uma maior gravidade de episódio índice (KELLER e col., 1984); a presença de um transtorno psiquiátrico não-afetivo antecedendo o início da depressão (depressão secundária) (KELLER e col., 1984); a presença de depressão crônica menor na qual o episódio índice é superimposto (depressão dupla) (KELLER e col., 1982; WELLS, 1992); a presença de um transtorno unipolar em relação ao bipolar (AKISKAL e col., 1981; SCOTT e col., 1988). A presença de sintomas psicóticos não congruentes com o humor também aumenta o risco de cronicidade (SHOBE e BRION, 1971). Idade de início do primeiro episódio não prevê cronicidade (HIRCHFIELD, 1986). KELLER e col. (1992), num seguimento de cinco anos de 435 pacientes com diagnóstico de depressão segundo o RDC, encontraram como preditores a duração do episódio índice e a gravidade da psicopatologia. PARKER e col. (1992) não encontraram diferença no índice de recuperação entre depressivos com sintomas melancólicos ou sem.

2) *Variáveis sociodemográficas e de história familiar* – Idade avançada (MURPHY, 1983), sexo feminino (BERTI e col., 1984) e baixa renda (KELLER e col., 1986) predizem menor índice de remissão. Uma associação entre história familiar de doença afetiva e cronicidade da depressão foi observada por AKISKAL (1982) e SCOTT (1988). No entanto, HUGUES e col. (1992) não encontraram diferença de recuperação ao estudar três subgrupos (doença depressiva pura, doença depressiva espectro e doença depressiva esporádica), de acordo com a história familiar. Nesse estudo, a história familiar foi avaliada através do relato dos pacientes.

3) *Personalidade, eventos de vida, suporte social e relações interpessoais* – WEISSMAN e col. (1976) encontraram uma associação entre neuroticismo pré-mórbido e baixo índice de recuperação. A presença de disfunção marital (CORNEY, 1987; ROUSANVILLE, 1979), a ocorrência de eventos de vida estressantes (AKISKAL, 1982; SCOTT, 1988) e uma reduzida rede social (GEORGE e col., 1989; BRUGHA e col., 1990) estão associados com não recuperação do episódio depressivo, com conseqüente cronicidade de sintomas. MILLER e col. (1992) mostraram que pacientes com famílias disfuncionais tinham índice de recuperação mais baixo. No entanto, estes mesmos pacientes tinham escores de neuroticismo que poderiam ser fator de confusão ou ainda fatores interativos. Perdas objetivas ao longo do desenvolvimento não foram associadas com cronicidade (WEISSMAN e KLERMAN, 1977; AKISKAL e col., 1981). SIMONS e col. (1995) encontraram que níveis altos de atitudes disfuncionais estão associadas com resposta pobre a tratamento, mas não em pacientes que vivenciaram eventos de vida intensamente negativos.

4) *Variáveis biológicas* – As evidências de que fatores biológicos possam prever recuperação ou cronicidade são escassas e existem poucos estudos sobre isso. AKISKAL (1986) propôs que uma resposta achatada ao teste do TRH prediria cronicidade, mas estes dados não têm suporte consistente na literatura.

5) *Variáveis de tratamento* – Tratamento agudo (AKISKAL e col., 1981) ou de continuação (WEISSMAN, 1977) inadequados foram identificados como preditores de baixo índice de recuperação. KUPFER e col. (1989) observaram que intervenção precoce no episódio encurta significativamente o tempo total do episódio. SCOTT e col. (1992) encontraram que o intervalo entre o início do episódio e o início do tratamento farmacológico adequado constitui o preditor mais importante, contribuindo com 47% da variância da duração do episódio depressivo. GOODWIN (1993) revisou os preditores de resposta a medicamentos antidepressivos, concluindo que as variáveis clínicas (diagnóstico, idade de início e gravidade do episódio) permanecem os melhores preditores de resposta.

Preditores de recorrência

Um estudo ideal do índice de recorrência depois da recuperação de um episódio depressivo deve preencher os seguintes critérios: 1) definir recorrência pelo mesmo critério usado para o episódio índice; 2) distinguir recorrência (um novo episódio acontecendo após a recuperação de um episódio índice) de recaída (retorno de sintomas ocorrendo antes da recuperação); 3) excluir pacientes bipolares (que têm risco de recorrência aumentado).

1) *Variáveis da doença* – Depressão secundária (KELLER e col., 1983), depressão dupla (KELLER, 1982), uma história de três episódios prévios (KELLER, 1981) e gravidade de depressão do episódio índice (GONZALES e col., 1985) são variáveis preditoras

de recorrência. LAVORI e col. (1984) mostraram que quanto mais longo for o tempo em que o paciente se mantém bem depois da recuperação, será menos provável que haja recorrência. MAJ e col. (1992) mostraram que a probabilidade dos pacientes permanecerem bem em cinco anos é significativamente menor naqueles com três episódios ou mais. O risco de recorrência em cinco anos foi significativamente afetado pela presença de depressão menor crônica. HORWATH e col. (1992) encontraram evidências de que distímia e mesmo sintomas subclínicos de depressão são preditores de depressão maior num período de dois anos, o que levanta a questão sobre a decisão de tratar precocemente sintomas leves de depressão. KLERMAN e WEISSMAN (1992) comentam a inexistência de informação sobre a eficácia de tratamentos para interromper o curso de sintomas leves de depressão. AKISKAL e col. (1995), estudando 559 pacientes durante 11 anos, observaram que descrições de instabilidade de temperamento durante episódios de depressão fornecem informação clínica importante em relação a quais pacientes se tornarão bipolares tipo II (depressão alternando com hipomania).

2) *Variáveis sociodemográficas e variáveis de história familiar* – KELLER (1983) mostrou associação entre idade avançada e maior risco de recorrência somente em pacientes que se recuperavam de um primeiro episódio de depressão (não nos que já haviam tido dois ou três). História familiar de depressão aumenta o risco de recorrência (GONZALES e col., 1985; MAJ e col., 1992).

3) *Eventos de vida, suporte social e relações interpessoais* – O número de eventos de vida negativos experienciado nos últimos meses (PAYKEL e TANNER), a presença de alto nível de emoções expressadas na família (VAUGHN e col., 1976; HOOLEY e col., 1986) e as críticas percebidas do cônjuge (HOOLEY e TEASDALE, 1989) predizem recorrência em pacientes deprimidos.

4) *Variáveis biológicas* – ARANA e col. (1985) mostraram que persistência da não-supressão do teste da dexametasona prediz uma mais alta taxa de recorrência de depressão, da mesma forma que uma resposta achatada no teste do hormônio liberador da tirotrópina (KIRKEGAARD, 1981).

5) *Variáveis de tratamento* – WEISSMAN e col. (1978) e MAJ e col. (1992) evidenciaram que tratamento antidepressivo a longo prazo está associado com menor índice de recorrência. FRANK e col. (1990) concluíram que imipramina + psicoterapia inter-pessoal de manutenção proporcionaram uma média de 131 semanas sem recorrência contra 45 de placebo em três anos de seguimento (156 semanas). WEHR e GOODWIN (1987) discutem a literatura referente à possibilidade dos medicamentos antidepressivos interferirem no curso dos transtornos de humor, agravando-o. Concluem que alguns pacientes bipolares podem tornar-se maníacos e poucos transformar-se em cicladores rápidos, quando tratados com antidepressivos.

CONCLUSÕES

Os estudos do curso dos transtornos de humor caracterizam-se por serem de difícil realização, por envolverem o seguimento por vários anos de uma coorte de pacientes. Os resultados convergem para a noção de um curso crônico através da recorrência de episódios, remissões parciais e cronicidade de sintomas-alvo.

Vários fatores parecem influenciar esse curso, seja facilitando ou prejudicando a recuperação, seja protegendo ou permitindo a recorrência. Duração e gravidade do episódio índice, rapidez com que é iniciado o tratamento, distímia subjacente ("depressão dupla"), neuroticismo pré-mórbido, disfunção familiar, dificuldades recentes de vida, todos parecem influir na recuperação de um episódio depressivo. Número de episódios prévios, ausência de tratamento de manutenção e distímia subjacente parecem contribuir para a recorrência.

O surgimento constante de novas drogas antidepressivas e a eficácia das drogas clássicas, aliados a técnicas psicoterápicas específicas para depressão, proporcionaram avanço inquestionável no tratamento agudo dos episódios depressivos. Dessa forma, o desafio foi transferido para a maior compreensão dos fatores que impedem a melhora completa ou facilitam a recorrência. O prosseguimento dos estudos bem conduzidos metodologicamente e o surgimento de outros certamente nos auxiliarão a responder a estas perguntas fundamentais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKISKAL, H. (1982). "Factors associated with incomplete recovery in primary depressive illness". *Journal of Clinical Psychiatry* 43: 266-271.
- AKISKAL, H. (1986). "The challenge of chronic depressions: diagnostic, etiologic and therapeutic aspects". Em: A. Dean (Ed.) *Depression in Multidisciplinary Perspective*. Brunner/Mazel, New York.
- AKISKAL, H.; KING, D.; ROSENTHAL, T. e col. (1995). "Chronic depressions – Part I. Clinical and familial characteristics in 137 probands". *Journal of Affective Disorders* 3: 297-315.
- AKISKAL, H.; MASER, J.; ZELLER, P. e col. (1995). "Switching from 'unipolar' to bipolar – II. An 11 year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients". *Archives of General Psychiatry* 52: 114-123.
- ARANA, G.W.; BALDESSARINI, R.J. e ORNSTEEN, M. (1985). "The dexametasona suppression test for diagnosis and prognosis in Psychiatry". *Archives of General Psychiatry* 42: 1193-1204.
- BAILLARGER (1854). "De la folie à double forme". *Annales Médico-Psychologiques* 6: 368.
- BAYLE, A.J.L. (1922). *Recherches sur les Maladies Mentales*. Paris. Reedição parcial, *La Paralyse Générale*. Edição Centenário, Masson, Paris.
- BERTI CERONI, G.B.; NERI, C. e PEZZOLI, A. (1984). "Chronicity in major depression: a naturalistic study". *Journal of Affective Disorders* 7: 123-132.
- BRUGHA, T.S.; BEBBINGTON, P.E.; MCCARTHY, B. e col. (1990). "Gender, social support and recovery from depressive disorders: a prospective clinical study". *Psychological Medicine* 20: 147-156.
- CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL (1985). "Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences". *American Journal of Psychiatry* 142: 469-476.
- CORNEY, R.H. (1987). "Marital problems and treatment outcome in depressed women". *British Journal of Psychiatry* 151: 652-659.
- FALRET, J.P. (1854). "De la folie circulaire". *Bulletin Académie de Médecine* 19: 382.
- FRANK, E.; KUPFER, D.; PEREL, J. e col. (1990). "Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression". *Archives of General Psychiatry* 47: 1093-1099.
- GEORGE, L.K.; BLAZER, D.G.; HUGHES, D.C. e FOWLER, N. (1989). "Social support and the outcome of major depression". *British Journal of Psychiatry* 154: 478-485.
- GOLDBERG, J.F.; HARROW, M. e GROSSMAN, L. (1995). "Course and outcome in bipolar affective disorder. A longitudinal follow-up study". *American Journal of Psychiatry* 152: 379-384.
- GONZALES, L.R.; LEWINSOHN, P.M. e CLARKE, G.N. (1985). "Longitudinal follow-up of unipolar depressives: an investigation of predictors of relapse". *Journal of Consultant Clinical Psychology* 53: 461-469.
- GOODWIN, F. (1993). "Predictors of antidepressant response". *Bulletin of the Meringer Clinic* 57: 146-160.
- GRIESINGER, W. (1965). *Traité des Maladies Mentales*. Paris.
- HIRSCHFELD, R.M.A.; KLERMAN, G.; ANDREASEN, N. e col. (1986). "Psycho social predictors of chronicity in depressed patients". *British Journal of Psychiatry* 148: 648-654.
- HOOLEY, J.M.; ORLEY, J. e TEASDALE, J.D. (1986). "Levels of expressed emotion and relapse in depressed patients". *British Journal of Psychiatry* 148: 642-647.
- HOOLEY, J.M. e TEASDALE, J.D. (1989). "Predictors of relapse in unipolar depressives: expressed emotion, marital distress and perceived criticism". *Journal of Abnormal Psychology* 98: 229-235.
- HORWATH, E.; JOHNSON, J.; KLERMAN, G.L. e col. (1992). "Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression". *Archives of General Psychiatry* 49: 817-823.
- HUGHES, D.C.; TURNBULL, J.E. e BLAZER, D.G. (1992). "Family history of psychiatry disorder and low self-confidence; predictors of depressive symptoms at 12-month follow-up". *Journal of Affective Disorders* 25: 197-212.
- KELLER, M.B.; KLERMAN, G.L.; LAVORI, P.B. e col. (1984). "Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance". *JAMA* 252: 788-792.
- KELLER, M.B.; LAVORI, P.W.; KLERMAN, G. e col. (1986). "Low levels and lack predictors of somatotherapy and psychotherapy received by depressed patients". *Archives of General Psychiatry* 43: 458-466.
- KELLER, M.B.; LAVORI, P.B.; KLERMAN, G.L. e col. (1986). "The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of non-bipolar major depressive disorder: a prospective follow-up". *American Journal of Psychiatry* 143: 24-28.
- KELLER, M.B.; LAVORI, P.W.; LEWIS, C. e col. (1983). "Prediction of relapse in major depressive disorder". *JAMA* 250: 3299-3304.
- KELLER, M.B.; LAVORI, P.W.; MUELLER, T.I. e col. (1992). "Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A five year prospective follow-up of 431 subjects". *Archives of General Psychiatry* 49: 809-816.
- KELLER, M.B. e SHAPIRO, R.W. (1981). "Major depressive disorder: initial results from a one-year prospective naturalistic follow-up study". *Journal of Nervous and Mental Disease* 169: 761-769.
- KELLER, M.B.; SHAPIRO, R.W.; LAVORI, P.W. e col. (1982). "Recovery in major depressive disorder: analysis with the life table and regression models". *Archives of General Psychiatry* 39: 905-910.

31. KILOH, L.G.; ANDREWS, G. e NEILSON, M. (1988). "The long-term outcome of depressive illness". *British Journal of Psychiatry* 153: 752-757.
32. KIRKEGAARD, C. (1981). "The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression". *Psychoneuroendocrinology* 6: 189-212.
33. KLERMAN, G.L. e WEISSMAN, M.M. (1992). "The course, morbidity and costs of depression". *Archives of General Psychiatry* 49: 831-834.
34. KRAEPELIN, E. (1905). *L'introduction à la Psychiatrie Clinique*, Privat, Paris.
35. KUPFER, D.L.; FRANK, E. e PEREL, J.M. (1989). "The advantage of early treatment intervention in recurrent depression". *Archives of General Psychiatry* 46: 771-775.
36. LAVORI, P.W.; KELLER, M.B. e KLERMAN, G.L. (1984). "Relapse in affective disorders: a reanalysis of the literature using life table methods". *Journal of Psychiatric Research* 18: 13-25.
37. MAJ, M. (1994). "Predictors of course of depression". *Current Opinion in Psychiatry* 7: 22-25.
38. MAJ, M.; VELTRO, F.; PIROZZI, R. e col. (1992). "Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study". *American Journal of Psychiatry* 149: 795-800.
39. MILLER, I.W.; KEITNER, G.I.; WHISHMAN, M.A. e col. (1992). "Depressed patients with dysfunctional families: description and course of illness". *Journal of Abnormal Psychology* 101: 637-646.
40. MURPHY, E. (1983). "The prognosis of depression in old age". *British Journal of Psychiatry* 142: 111-119.
41. PARKER, G.; HADZI-PAVLOVIC, D.; BRODATY, H. e col. (1992). "Predicting the course of melancholic and non-melancholic depression. A naturalistic comparison study". *Journal of Nervous and Mental Disease* 180: 693-702.
42. PAYKEL, E. (1994). "Historical overview of outcome of depression". *British Journal of Psychiatry* 165 (suppl. 26): 6-8.
43. ROUSANVILLE, B.J.; WEISSMAN, M.M.; PRUSOFF, B.A. e col. (1979). "Marital disputes and treatment outcome in depressed women". *Comprehensive Psychiatry* 20: 483-490.
44. SCOTT, J. (1988). "Chronic depression". *British Journal of Psychiatry* 153: 287-297.
45. SCOTT, J.; ECCLESTON, D. e BOYS, R. (1992). "Can we predict the persistence of depression?" *British Journal of Psychiatry* 161: 633-637.
46. SHOBE, F. e BRION, P. (1971). "Long-term prognosis in manic-depressive illness". *Archives of General Psychiatry* 24: 334-337.
47. SIMONS, S.; GORDON, J.; THASE, M. e col. (1995). "Toward an integration of psychologic, social and biological factors in depression: effects on outcome and course of cognitive therapy". *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 63: 369-377.
48. VAUGHN, C.E. e LEFF, J.P. (1976). "The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness". *British Journal of Psychiatry* 129: 125-137.
49. WERH, T. e GOODWIN, F. (1987). "Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness?" *American Journal of Psychiatry* 144: 1403-1411.
50. WEISSMAN, M.M.; KASL, S.V. e KLERMAN, G.L. (1976). "Follow-up of depressed women after maintenance treatment". *American Journal of Psychiatry* 133: 753-760.
51. WEISSMAN, M.M. e KLERMAN, G.L. (1977). "The chronic depressive in the community; unrecognized and poorly treated". *Comprehensive Psychiatry* 18: 523-532.
52. WEISSMAN, M.M., PRUSOFF, B.A. e KLERMAN, G.L. (1978). "Application of life table methods to naturalistic designs: a comparison of efficacy of tricyclic antidepressants and benzodiazepines in ambulatory depressives". *Comprehensive Psychiatry* 19: 27-36.
53. ZIS, A. e GOODWIN, F. (1979). "Major affective disorders as a recurrent illness". *Archives of General Psychiatry* 36: 835-839.

Marcelo Pio de Almeida Fleck

Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2350

90035-003 – Porto Alegre, RS – Brasil
