



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RICARDO LUÍS RODRIGUES MORAIS GOMES FERREIRA

***Relação entre Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e  
Depressão no idoso***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROF. DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO  
DR.ª LUÍSA NUNES DIAS LAGARTO DOS SANTOS

MARÇO/2017

Ricardo Luís Rodrigues Morais Gomes Ferreira

[ricardolrmgf@gmail.com](mailto:ricardolrmgf@gmail.com)

## Resumo

Com o envelhecimento geral da população e, sendo a doença pulmonar obstrutiva crónica e a depressão duas patologias bastante comuns na população geriátrica, é importante estudar a associação entre elas. Para tal, examinou-se e resumiu-se a informação disponível sobre a relação entre ambas as patologias no doente idoso, abordando-se a sua prevalência, importância, fisiopatologia, diagnóstico e a terapêutica adequada, assim como as características de cada uma, tendo em especial atenção a população geriátrica.

Conclui-se que, de fato, existe uma relação entre elas, sendo a depressão uma das comorbidades mais comuns nestes doentes e o principal fator preditivo de exacerbações e mortalidade. Vários mecanismos poderão explicar esta associação, nomeadamente o estado inflamatório crónico, a hipoxia progressiva e fatores sociais e psicológicos.

Não há ainda uma ferramenta otimizada para diagnosticar a depressão nesta população. A terapêutica não é tão eficaz como na população em geral, mas a associação de psicofármacos com psicoterapia mostrou-se benéfica. Exercício físico e técnicas para melhorar a adesão à terapêutica são também vantajosas, sendo a fraca adesão dos doentes um grande problema nesta população.

A depressão como comorbidade nestes doentes é ainda bastante subdiagnosticada e subtratada, pelo que é importante os médicos estarem alertados para a sua importância e preparadas para a saberem diagnosticar atempadamente e tratar corretamente.

**Palavras – chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, depressão, idoso

## **Abstract**

With worldwide population ageing and chronic obstructive pulmonary disease and depression being a common diseases in the geriatric population, it is important to study an association between them. To do so, the published information on their relation in the elderly was examined and summarized, addressing the prevalence, relevance, diagnosis and correct treatment, as well as the characteristics of each one, focusing on the geriatric population.

It was concluded that there is in fact a relation between them, the depression being one of the most common comorbidity in these patients and the principal predictor of exacerbations and mortality. Several mechanisms may explain this association, such as the chronic inflammatory state, progressive hypoxia and social and psychologic factors.

There is no depression diagnostic tool optimized for this population yet. The treatment is not as effective as in the general population, but the association of psychotropic drugs and psychotherapy has proven beneficial. Physical exercise and techniques to improve adherence enhancement are also beneficial, as poor adherence to treatment is a great problem in this patients.

In this population, depression is often sub diagnosed and not treated. Therefore, it is important that doctors are alerted to the relevance of this association and prepared to made the diagnostic early and apply the most suitable treatment.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, depression, elderly

# Índice

<b>Introdução</b> .....	6
<b>Materiais e métodos</b> .....	8
<b>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</b> .....	9
Epidemiologia.....	9
Fisiopatologia e Fatores de Risco .....	10
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	12
Tratamento.....	18
CESSAÇÃO TABÁGICA .....	18
IMUNIZAÇÃO.....	19
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA .....	19
EXACERBAÇÕES.....	23
<b>Depressão</b> .....	25
Epidemiologia.....	25
Etiologia.....	26
FATORES GENÉTICOS.....	26
FATORES BIOLÓGICOS.....	27
FATORES PSICOLÓGICOS .....	28
FATORES SOCIAIS .....	28
FATORES PROTETORES .....	29
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	30
Tratamento.....	32
<b>DPOC e depressão</b> .....	34
<b>Conclusão</b> .....	39
<b>Referências bibliográficas</b> .....	41

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Estádios da DPOC.....	13
Tabela 2 - Fatores que influenciam a qualidade da espirometria.....	15
Tabela 3 - Avaliação combinada da DPOC.....	17

## Lista de Abreviaturas

<b>A1AT</b>	Alfa-1-antitripsina
<b>CAT</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test
<b>CVF</b>	Capacidade Vital Forçada
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
<b>FEV1</b>	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
<b>GDS</b>	Escala de Depressão Geriátrica
<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>ICS</b>	Corticosteroides inalados
<b>IRSR</b>	Inibidores seletivos de recaptção da serotonina
<b>ISRSN</b>	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e da noradrenalina
<b>LABA</b>	Beta <sub>2</sub> -agonistas de longa duração
<b>LAMA</b>	Anticolinérgicos de longa duração
<b>PEF</b>	Débito expiratório máximo forçado
<b>SABA</b>	Beta <sub>2</sub> -agonistas de curta duração
<b>SAMA</b>	Anticolinérgicos de curta duração

## Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é definida pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia como uma obstrução persistente das vias aéreas e diminuição dos débitos expiratórios que surge em doentes com bronquite crónica – presença de tosse produtiva em pelo menos três meses em dois anos consecutivos – e enfisema – alargamento dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais por destruição das suas paredes, não substituída por fibrose.(1) Tem uma prevalência de 4 a 10% no mundo inteiro, sendo atualmente a terceira causa de morte.(2) É uma doença bastante mais predominante na população idosa do que nos jovens, com alguns estudos a observarem que na população idosa a prevalência poderia ir até 47%, sendo de menos de 5% em doentes mais novos.(3)

A depressão, caracterizada por episódios com pelo menos duas semanas de duração envolvendo humor depressivo e/ou perda de interesse ou prazer nas atividades(4) é também uma patologia muito comum no idoso, afetando um quarto dos idosos que vivem em lares(5), sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde a condição médica mais incapacitante na população geriátrica.(6) É uma comorbilidade comum da DPOC, podendo existir em 36-44% dos doentes que sofrem da patologia pulmonar(7), sendo as suas manifestações o fator mais importante na qualidade de vida destes doentes.(8)

Por todo o mundo, o número de pessoas com mais de 60 anos está a aumentar mais rapidamente do que qualquer outra faixa etária. Em 2006, o número de pessoas neste grupo era de 688 milhões, estimando-se que atinjam os dois biliões em 2050.(9) Este envelhecimento da população traz consequências para a os sistemas de saúde, seus orçamentos e profissionais(10), que terão de estar mais preparados para lidar com esta população. Visto estas duas patologias serem muito comuns na população geriátrica, a sua importância no panorama da saúde mundial é cada vez maior, sendo necessário saber detetá-las e como lidar com elas na população idosa.

O material bibliográfico existente sobre este tema está dividido por vários artigos, cada um focando-se apenas numa porção desta relação, como etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica. Assim, o objetivo deste trabalho é analisar e resumir num sítio a informação disponível sobre estas duas patologias e a sua coexistência na população geriátrica, de forma a realçar o seu impacto na qualidade de vida e trajeto clínico dos doentes, como as diagnosticar e como as abordar, tendo em conta o perfil desta população.



## **Materiais e métodos**

Para realizar este trabalho efetuou-se uma pesquisa bibliográfica no motor de busca Pubmed, com o auxílio do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, optando-se por artigos escritos em inglês, português e espanhol. Utilizaram-se como palavras-chave “chronic obstructive pulmonary disease”, “depression” e “elderly” e escolheram-se artigos publicados entre 2005 e 2016, inclusive, e que abordassem os temas doença pulmonar obstrutiva crónica, depressão, e ambas no idoso. Para esta filtração, foram lidos os nomes dos artigos e aproveitados os mais pertinentes sobre o assunto, tendo sido utilizado ao todo 54 artigos. Também se consultaram as “Normas clínicas para intervenção na doença pulmonar obstrutiva crónica” da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, o “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)” de 2017 e o “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition”.

# Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

## Epidemiologia

A DPOC é caracterizada como uma limitação progressiva e não completamente reversível do fluxo aéreo, associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão. (11) Engloba um grupo heterogéneo de patologias que envolve tanto as vias aéreas como o parênquima pulmonar, nomeadamente a bronquite crónica e o enfisema. (3)

A DPOC é uma patologia comum no mundo inteiro, com uma prevalência que varia dos 4% aos 10%. Estima-se quem em 2012 foi responsável por 3.1 milhões de mortes no mundo inteiro, correspondendo a 5.6% de todas as mortes, classificando a DPOC como a terceira causa de morte.(2) Nos Estados Unidos da América (EUA), a DPOC é a quarta causa de morte e prevê-se que, pelo ano 2020 se torne na terceira.(12) É uma doença típica do envelhecimento, já que a sua prevalência aumenta drasticamente com a idade. Nos EUA estima-se que esta seja de 12% na população com 65 ou mais anos, sendo que é de apenas 6.6% na população entre os 45 e 54 anos.(13)

O estudo Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) explorou a prevalência da doença em 12 países e foi realizado para ultrapassar algumas dificuldades com que estudos anteriores se depararam, como diferentes definições da doença, diferentes métodos de recolha de dados e o uso ou não de espirometria para confirmar o diagnóstico. 11.8% dos homens e 8.5% das mulheres tinham um estado GOLD II ou superior. Este estudo veio confirmar resultados prévios de como a doença aumenta com a idade, estimando que esta está presente em menos de 5% das pessoas entre os 40 e 49 anos, sendo que este número aumenta para 19-47% nos homens e 6-33% nas mulheres com mais de 70 anos. A prevalência da doença foi também maior em fumadores do que em não-fumadores e está relacionada com a quantidade de tempo que se fumou e com a sua intensidade.(3)

## Fisiopatologia e Fatores de Risco

As características patológicas chave da doença são a inflamação crônica e destruição alveolar enfisematosa. Remodelação das vias aéreas e fibrose, metaplasia das células caliciformes, remodelação vascular, proliferação de músculo liso e deposição de colagénio estão também presentes, contribuindo para a limitação do fluxo aéreo. A inflamação presente na árvore brônquica e no parênquima pulmonar é caracterizada pela infiltração de neutrófilos, macrófagos e linfócitos, com envolvimento de mediadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$ , algumas interleucinas (IL-6 e IL-8), proteínas de fase aguda e fibrinogénio, sendo que está fortemente correlacionada com a gravidade da doença. (14,15)

O fumo do tabaco permanece como a principal causa da DPOC em todo o mundo. Como este contém milhares de agentes nocivos, não é possível estudar a relação da patogénese da doença com cada um deles. Para além da nicotina, metais pesados e carcinogénicos, o fumo do tabaco também leva a uma exposição significativa a oxidantes, nomeadamente radicais livres, que irão desencadear uma resposta inflamatória.(16)

A poluição do ar foi também identificada como fator de risco para o desenvolvimento da doença, e relacionada com o aumento do número de episódios de exacerbações, especialmente nos idosos. Um baixo nível socioeconómico durante a infância pode aumentar o risco do aparecimento da doença na idade adulta, sendo que isto pode estar relacionado com o aumento da exposição a partículas e gases nocivos.

Uma variedade de fatores genéticos pode estar envolvida na patogénese da DPOC, estando o papel das mutações homozigóticas do gene da alfa-1-antitripsina (A1AT) já bem estabelecido. Estas influências genéticas podem explicar o porquê de nem todos os fumadores desenvolverem a doença.

Sabe-se que infecções virais e bacterianas causam exacerbações, sendo que o seu possível papel na patologia da DPOC ainda não é claro.(3) As bactérias mais envolvidas nas exacerbações são a *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Staphylococcus aureus*, sendo que a mais perigosa é a *Pseudomonas aeruginosa*.(17)

Alterações fisiológicas relacionadas com a idade contribuem para o comprometimento da função pulmonar e para o aumento da prevalência da doença com a idade. Estas alterações incluem uma redução progressiva na complacência da parede torácica, diminuição da força dos músculos respiratórios e alterações anatómicas no parênquima pulmonar e vias aéreas periféricas. Osteoporose e cifose levam a modificações na estrutura torácica que irão reduzir a eficiência mecânica da parede torácica. Tudo isto terá consequências funcionais, como a diminuição do débito expiratório máximo forçado (PEF), da capacidade vital (CV) e na eficiência da troca de gases. A área de troca de gases diminui linearmente desde a terceira década de vida, sendo que aos 85 anos estará diminuída um terço. A perda de elastina leva a aumento do Volume Residual (VR) e do espaço morto. Todas estas alterações contribuem para uma probabilidade aumentada nos idosos de desenvolverem DPOC. (18)

## Manifestações clínicas e diagnóstico

A DPOC é caracterizada por vários sintomas, nomeadamente dispneia, tosse, expectoração, sibilos, aperto torácico e fadiga. (19)

A tosse é normalmente o primeiro sintoma. Muitas vezes é mais proeminente de manhã e pode-se acompanhar de expectoração. Inicialmente pode ser intermitente, tornando-se mais frequente à medida que a doença evolui, podendo estar presente todos os dias. É normal os doentes desvalorizarem a tosse, assumindo-a como uma consequência natural do fumo de tabaco ou exposições ambientais. A cessação tabágica piora a tosse e a expectoração a curto prazo, mas uma cessação prolongada melhora estes sintomas. Tosse com expectoração que dure três ou mais meses, em dois anos consecutivos, na ausência de outras condições que a expliquem, é a definição clássica de bronquite crónica. A presença de expectoração purulenta pode indiciar uma exacerbação de causa bacteriana.(20,21)

A dispneia é o sintoma cardinal da doença, sendo uma importante causa de ansiedade. É normalmente descrita pelos doentes como um aumento do esforço respiratório, um “peso no peito” ou falta de ar.(21) O exame físico pode ser completamente normal, pelo que este não exclui o diagnóstico da doença.(20)

A hipótese de DPOC coloca-se em qualquer idoso que fume ou que tenha sido fumador, que sofra de tosse crónica, dispneia ou limitação da atividade física. A espirometria é indicada para confirmar o diagnóstico e determinar a gravidade da doença, para que possa ser escolhida a melhor terapêutica para cada doente.(18)

A espirometria é o exame mais objetivo para medir a limitação do fluxo aéreo. É um teste não invasivo e facilmente reprodutível e com uma boa sensibilidade. As guidelines GOLD consideram que a limitação do fluxo aéreo pode ser definida pela redução da relação Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (FEV1) / Capacidade Vital Forçada (CVF), após

broncodilatador, para valores menores que 0.7. Esta relação pode também ser denominada por Índice de Teffeneau.(21)

Através do FEV1, é possível subdividir a doença pelos seus estádios limitação do fluxo aéreo, segundo a **Tabela 1**.

<b>Estádios da DPOC</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Grau</b>	<b>Critérios</b>
GOLD 1	Ligeiro	$FEV1 \geq 80\%$ do previsto
GOLD 2	Moderado	$50\% \leq FEV1 < 80\%$ do previsto
GOLD 3	Severo	$30\% \leq FEV1 < 50\%$ do previsto
GOLD 4	Muito Severo	$FEV1 < 30\%$ do previsto

Tabela 1. Adaptado de GOLD guidelines, 2017(21)

Atualmente, a avaliação dos sintomas respiratórios tem um papel cada vez mais importante na classificação da gravidade da doença. O Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) é um questionário que avalia a influência da DPOC qualidade de vida dos doentes. Avalia 8 parâmetros, com pontuação de 0 a 5, sendo que a pontuação final do questionário varia entre 0 e 40. Os parâmetros avaliados são tosse, expectoração, aperto torácico, dispneia a subir um lance de escadas, limitação as atividades em casa, confiança em sair de casa apesar da doença, qualidade do sono e energia. (21,22)

Na população idosa, o diagnóstico da doença torna-se mais difícil. Uma porção dessa população não tem capacidade para realizar a espirometria, como por exemplo doentes com défice cognitivo ou sedados. Allen e Baxter verificaram que, numa população com mais de 70 anos e com um score inferior a 24 no Mini-Mental State Examination (limite abaixo do qual se considera haver défice cognitivo), apenas 9% dos doentes foram capazes de realizar a

espirometria. Estes dados sugerem que a DPOC pode estar bastante subdiagnosticada em pacientes com demência. Nos doentes com incapacidade de realizar a prova, uma história de 55 Unidades Maço Ano ou presença de sibilos pode ser considerado como evidência de obstrução. (18)

O critério de diagnóstico espirométrico para definir limitação do fluxo aéreo é também um problema, pois com o envelhecimento há uma perda da elasticidade do pulmão e um aumento da compliance das vias aéreas, pelo que a relação FEV1/CVF diminui com a idade. Ao fixar o valor de 0.7 desta relação como indicador de limitação do fluxo, pode-se estar a sobrediagnosticar a doença em idosos que tenham uma função pulmonar normal para a idade. Estima-se que até 80% das pessoas para além da sétima década de vida possam estar erroneamente diagnosticadas com DPOC.(3)

Na **Tabela 2** estão presentes mais condições que podem afetar negativamente os resultados dos testes diagnósticos nesta população.

<b>Fatores que influenciam a qualidade da espirometria</b>	
<b>Relacionadas com o paciente</b>	<b>Relacionadas com o técnico e/ou ambiente</b>
Défices motores e sensitivos, diminuindo o controlo e a coordenação da respiração	Falta de experiência do técnico em lidar com população geriátrica, não conseguindo ensinar ou motivar o doente para realizar o exame
Demência ou défices cognitivos	
Depressão e outros fatores psicológicos, levando a baixa motivação para realizar os exames	
Nível de educação baixo	Ambiente stressante
Subnutrição	

Tabela 2. Adaptado de(13)

A espirometria não é o único exame que deve ser realizado. A Organização Mundial de Saúde recomenda que todos os doentes diagnosticados com DPOC façam o rastreio para a deficiência de A1AT. Uma concentração menos que 20% do normal é altamente sugestivo de deficiência homozigótica. Os familiares também devem rastreados e, caso seja positivo, deverão ser encaminhados para um especialista.

A radiografia torácica, apesar de não ser útil no diagnóstico de DPOC, é importante para excluir diagnósticos alternativos e verificar a presença de comorbilidades pulmonares (fibrose pulmonar, bronquiectasias, doenças pleurais), ósseas (cifoescoliose) e cardíacas (cardiomegália). As alterações radiográficas associadas à doença incluem sinais de hiperinsuflação (retificação do diafragma e aumento do volume de ar retroesternal), aumento da radiotransparência pulmonar e proeminência dos vasos hilares, contrastando com o



estreitamento periférico. A tomografia computadorizada é apenas realizada para excluir bronquiectasias ou cancro pulmonar.

O aumento da capacidade pulmonar total também pode ser medido por pletismografia, mas esta não é essencial. A medição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) oferece informação sobre o impacto funcional do enfisema e pode ser útil em doentes em que a dispneia parece exagerada quando comparada ao grau de limitação do fluxo aéreo.

Testes de tolerância ao exercício são um bom indicador do impacto da doença na qualidade de vida e um bom preditor do prognóstico. A oximetria de pulso e gasometria arterial apenas se utilizam em episódios de exacerbações.(20,21)

Uma exacerbação da DPOC é definida como um evento agudo e sustentado que resulta na deterioração da doença crónica estável e que requer uma alteração da sua medicação regular. O principal fator de risco é a infeção pulmonar, mas também podem ser desencadeadas por exposição a poluentes, alérgenos ou sedativos, insuficiência cardíaca ou um êmbolo pulmonar. Aproximadamente em metade das exacerbações há envolvimento bacteriano e em 70% há envolvimento bacteriano, viral ou ambos.(23) O melhor preditor para a ocorrência de exacerbações frequentes, definidas como duas ou mais por ano, é ter história de eventos anteriores. A deterioração da limitação do fluxo aéreo está também relacionada com um aumento da prevalência das exacerbações, hospitalizações e risco de morte, sendo que a hospitalização de uma exacerbação está associada a um pior prognóstico. Aproximadamente 20% da população em estadio GOLD II têm exacerbações frequentes requerendo tratamento com antibióticos ou corticoides sistémicos, sendo que este número aumenta significativamente para estádios GOLD III e IV. No entanto, o FEV1, por si só, é um mau preditor destes episódios, não sendo usado clinicamente. Alguns estudos sugerem que a eosinofilia pode ser um biomarcador do risco de exacerbações em pacientes já com história destas. (21)

O estudo GOLD desenvolveu a ainda ferramenta “ABCD”, que permite classificar os doentes em 4 estádios, utilizando os valores obtidos pela espirometria para quantificar a limitação de fluxo aéreo, os sintomas do doente e a história de exacerbações, como demonstrado na **Tabela 3**.

<b>Avaliação combinada da DPOC</b>				
<b>Classificação</b>	<b>Classificação espirométrica</b>	<b>Exacerbações por ano</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Características</b>
<b>A</b>	GOLD 1-2	$\leq 1$	CAT < 10	Baixo risco, poucos sintomas
<b>B</b>	GOLD 1-2	$\leq 1$	CAT $\geq 10$	Baixo risco, muitos sintomas
<b>C</b>	GOLD 3-4	$\geq 2$	CAT < 10	Alto risco, poucos sintomas
<b>D</b>	GOLD 3-4	$\geq 2$	CAT $\geq 10$	Alto risco, muitos sintomas

Tabela 3. Adaptado de(18)

## Tratamento

A abordagem da DPOC deverá ter como objetivo a minimização da exposição a fatores de risco, alívio dos sintomas, melhorar a tolerância ao esforço e a qualidade de vida, reconhecer e tratar exacerbações, complicações e comorbilidades e reduzir a mortalidade. Estes objetivos requerem uma abordagem multidisciplinar que tenha em conta o dano respiratório, funcional e psicossocial do doente, o seu nível de educação e capacidade de lidar com a doença, a cessação tabágica, estratégias nutricionais e discussão sobre os cuidados paliativos.(3)

### CESSAÇÃO TABÁGICA

O fumo do tabaco é o principal fator de risco e o mais facilmente identificável, e a cessação tabágica é a única intervenção que modifica o curso natural da doença, mesmo em idosos. É por isso de extrema importância que seja aplicada em todos os doentes e todas as oportunidades devem ser aproveitadas para encorajar o doente. A cessação tabágica atrasa o dano da função pulmonar induzida pelo fumo do tabaco, melhora a qualidade de vida e diminui a mortalidade, independentemente da gravidade da disfunção pulmonar. Doentes com 65 anos ou mais podem ganhar até 4 anos de vida ao adotar esta medida. Estratégias úteis para atingir este objetivo incluem acompanhamento médico, terapêutica comportamental e farmacoterapia. Está comprovada a relação entre a taxa de sucesso e a intensidade do acompanhamento médico, podendo-se aumentar o tempo de cada sessão e diminuir o intervalo entre estas para aumentar a probabilidade de sucesso. Realizar uma espirometria anual após a cessação pode também motivar o doente para continuar a terapêutica. Produtos de substituição da nicotina, bupropiona e vareniclina fazem parte da vertente farmacológica desta terapêutica, sendo bem tolerados por idosos. Os produtos de substituição estão disponíveis sobre a forma de pastilha, inalador, spray nasal e penso transdérmico, sendo que estão contraindicados em caso de enfarte do miocárdio

e acidente vascular cerebral recente. A vareniclina é o fármaco que está associado a maior taxa de sucesso e não requer ajuste de dose no idoso. No entanto, estudos recentes afirmam que pode descontrolar algumas doenças psiquiátricas, induzir estados suicidas e causar alterações da consciência, pelo que é necessário cuidado ao utilizar este agente em doentes psiquiátricos. Aproximadamente 7% dos adultos conseguem deixar de fumar por si mesmos, sendo que este número aumenta para 15-30% quando se adiciona acompanhamento médico e farmacoterapia. A taxa de sucesso é inferior nos adultos com mais de 65 anos, provavelmente pela relutância dos médicos em insistirem nesta abordagem em doentes já idosos.(3,21)

## IMUNIZAÇÃO

A imunização é uma estratégia eficaz para prevenir complicações em doentes idosos. A vacina do *influenza* está recomendada em toda a população que sofre de DPOC e deve ser de vírus mortos ou inativados pois demonstram maior eficácia em idosos. A eficácia da vacina anti-pneumocócica é menos clara, no entanto, está recomendada para doentes com mais de 65 anos. Foi registado um decréscimo no ritmo de exacerbações quando estas duas vacinas foram administradas ao mesmo tempo, mas apenas durante o primeiro ano.(3,20,21)

## TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

A terapêutica farmacológica é usada para reduzir os sintomas, a frequência e gravidade das exacerbações, melhorar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida. Não há ainda nenhum medicamento que tenha dado provas de modificar a deterioração da função pulmonar a longo prazo. (21)Os primeiros agentes a serem utilizados são medicamentos inalados, incluindo agonistas adrenérgicos beta<sub>2</sub> seletivos de curta e longa ação, antagonistas colinérgicos

de curta e longa ação e corticosteroides. Estes agentes são tipicamente administrados por um de três instrumentos, inaladores doseados pressurizados, inaladores de pó seco ou nebulizadores.(18)

## BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores são os principais agentes usados no tratamento da DPOC. Aqui enquadram-se agonistas adrenérgicos beta<sub>2</sub> seletivos, os anticolinérgicos e as metilxantinas. Os agentes de curta ação são úteis em doentes com sintomas moderados e intermédios e os de longa ação são preferidos em doentes com sintomas persistentes, sendo mais eficazes a reduzir a hiperinsuflação dinâmica e, por consequência, a dispneia.(3,21)

### **Beta<sub>2</sub>-agonistas**

A principal ação destes fármacos é relaxar o músculo liso das vias aéreas, estimulando o recetores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos, o que aumenta o AMP cíclico e antagoniza a broncoconstrição. Os de curta ação (SABA) atuam durante 4 a 6 horas, melhoram o FEV1 e sintomas e fazem parte deste grupo o salbutamol e a terbutalina, por exemplo. Já o salmeterol e formoterol são exemplos de longa ação (LABA), que têm uma ação de pelo menos 12 horas, melhorando o FEV1, dispneia, ritmo de exacerbações e número de hospitalizações. A forma preferida é a inalada, já que diminui a ocorrência de efeitos adversos, como tremor muscular, taquicardia, hipocaliémia e inquietação.(3,21)

## **Anticolinérgicos**

Estes fármacos impedem o efeito broncoconstritor da acetilcolina nos recetores muscarínicos M3 presentes no músculo liso das vias aéreas. Podem também ser eficientes a reduzir a secreção de muco. Os de curta ação (SAMA), nomeadamente o ipratrópio e o oxitrópio, também inibem o recetor M2, o que pode induzir resposta vagal de broncoconstrição. O ipratrópio tem uma duração de ação de 10-15 minutos, o que o torna bastante útil nas exacerbações. Os de longa ação (LAMA), como o tiotrópio, glicopirrónio e aclidínio, têm um efeito mais prolongado sobre o recetor M3 e dissociam-se mais rapidamente dos M2, obtendo assim uma resposta broncodilatadora mais duradoura. Destes, o mais utilizado é o tiotrópio, com uma duração de ação de 24 horas e melhora os valores do FEV1 e os resultados da reabilitação pulmonar e diminui as exacerbações e hospitalizações. Estes fármacos inalados são pouco absorvidos, portanto, mesmo com uso extensivo, os efeitos adversos são bastante raros. O principal é a xerostomia, sendo que também há casos reportados de glaucoma e ligeiro aumento de eventos cardiovasculares.(3,21)

## **Metilxantinas**

As metilxantinas, das quais a teofilina é a mais utilizada, atuam como broncodilatadores por inibirem não seletivamente a fosfodiesterase. Usadas em combinação com um LAMA têm um maior efeito sobre o FEV1 e dispneia do que o uso de LAMA isolado. Têm, no entanto, uma estreita janela terapêutica, já que os efeitos benéficos aparecem quando em doses próximas da dose tóxica. É necessário um controlo apertado da concentração plasmática, para evitar os efeitos adversos, nomeadamente náuseas, vômitos, arritmias e ataque epiléticos.(3,21)

A combinação de broncodilatadores de diferentes mecanismos e durações pode aumentar o grau de broncodilatação com um risco mínimo de efeitos adversos quando

comparado ao aumento de dose de um único broncodilatador. Aumentam também a qualidade de vida dos doentes e diminuem o risco de exacerbações. Por isto, há disponíveis várias combinações de LABA e LAMA no mesmo inalador.(21)

### **Corticosteroides inalados (ICS)**

Devido ao componente inflamatório da DPOC, vários estudos investigaram a utilidade dos ICS nesta patologia. O seu uso isolado não tem benefício, mas a sua associação com broncodilatadores de longa ação aumenta a eficácia dos broncodilatadores isolados, melhorando a função pulmonar, qualidade de vida e reduzindo exacerbações. Os efeitos benéficos dos ICS têm que ser ponderados em relação aos riscos do seu uso a longo termo. Estes fármacos estão associados a candidíase oral, cataratas, glaucoma, diminuição da densidade óssea predispondo maior risco de fraturas e pneumonia, condições bastante relevantes na população idosa.(3,21)

A escolha da terapêutica inicial para cada doente vai depender da sua classificação GOLD. Para os do grupo A, deve-se escolher um broncodilatador de curta ou longa ação, dependendo das características dos seus sintomas. No grupo B, opta-se por um broncodilatador de longa ação e, caso não melhore, adiciona-se outro broncodilatador de mecanismo diferente (LAMA+LABA). Nos restantes grupos, começa-se com esta associação e pode-se associar também um ICS, se necessário. Em caso de persistência de sintomas podem-se adicionar outros fármacos não tão utilizados nesta patologia, como o roflumilast(18,21)

O tratamento da DPOC é um aspeto mais complicado na população idosa e diferentes aspetos contribuem para este problema:

- Vários estudos utilizam como critérios de exclusão condições que são bastante comuns nesta população, como comorbilidades, défices cognitivos, depressão e limitações

físicas, limitando assim o conhecimento disponível sobre estes fármacos nesta população.

- O correto uso dos inaladores requer coordenação e força muscular respiratória, tornando-os assim de difícil uso para os idosos.
- Sendo uma população caracteristicamente polimedicada, alguns fármacos podem interferir com a evolução desta doença, por exemplo, os beta bloqueantes frequentemente utilizados na insuficiência cardíaca provocam broncoconstrição.
- Várias comorbidades podem também prejudicar o sucesso terapêutico da DPOC, como por exemplo a osteoporose que pode causar fraturas vertebrais e o síndrome de apneia do sono, que afeta a função respiratória.(13)

## EXACERBAÇÕES

As três classes de medicamentos mais usados nas exacerbações são os broncolídatadores, corticosteroides e antibióticos. É recomendado que o primeiro fármaco a ser utilizado seja um SABA, podendo associar-se um SAMA,(21) apesar de não haver diferença significativa de eficácia entre eles.(23) Também não foram encontradas diferenças entre a utilização de um inalador doseado pressurizado e um nebulizador, apesar deste último ser mais fácil de utilizar em doentes com pior estado. O uso de corticosteroides, sistêmicos ou inalados, melhoram a função pulmonar, o tempo de hospitalização e o risco de novo evento, sendo recomendado o uso 40mg de prednisolona por dia durante 5 dias. As metilxantinas não estão recomendadas.(21) O uso de antibióticos é um pouco controverso, pois alguns estudos demonstraram não haver benefício no seu uso por rotina nas exacerbações.(3) Está recomendado, no entanto, que estes devem ser utilizados se o doente apresentar três sintomas cardinais (aumento da dispneia, do volume ou purulência da expectoração), apenas dois sintomas



cardinais se um deles for a purulência ou se o doente necessitar de ventilação mecânica. A duração da antibioterapia é de 5 a 7 dias. A escolha do antibiótico depende do padrão local de resistência bacteriana, mas o tratamento empírico inicial consiste na aminopenicilina com ácido clavulânico, macrólido ou tetraciclina, normalmente. É também importante a oxigenoterapia para melhorar a hipoxemia do doente.(3,21,23)

# Depressão

## Epidemiologia

A depressão major representa a condição clássica dentro do vasto das síndromes depressivas. É caracterizada por episódios com pelo menos duas semanas de duração envolvendo humor depressivo e/ou perda de interesse ou prazer nas atividades, podendo-se acompanhar de outros sintomas que mais à frente serão abordados.(4) É uma causa importante de decréscimo de qualidade de vida e está também associada a morte prematura, estimando-se que em 2030 será a principal causa de perda de anos de vida saudáveis. Uma em cada cinco mulheres e um em cada oito homens sofrem um episódio de depressão major ao longo da sua vida.(24) É uma patologia comum no idoso, afetando cerca de 15% dessa população e 25% dos idosos que residam em lares.(5) Segundo a Organização Mundial de Saúde, é o distúrbio psiquiátrico mais frequente e a condição médica mais incapacitante na população geriátrica.(6) No entanto, apesar da alta prevalência desta patologia nesta população, estima-se que em 60% dos casos não são tratados.(25)

## Etiologia

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da depressão no idoso. Alterações cardiovasculares e neurológicas vão-se acumulando na parte tardia da vida, devido ao envelhecimento e doenças, mas não são suficientes para explicar uma depressão, pois só uma porção destes doentes desenvolve depressão. O mesmo se passa para eventos stressantes e perdas que são característicos desta fase da vida. Assim, assume-se que a depressão resulta da interação de vários fatores, genéticos, biológicos, psicológicos e sociais. As mudanças que acompanham o envelhecimento, quando associadas a indivíduos predispostos, podem então levar a um humor depressivo.(26)

### FATORES GENÉTICOS

O risco genético tende a expressar-se mais precocemente na vida do que em idosos.(26) Assim, grande parte das hipóteses de marcadores genéticos da depressão de início tardio têm perdido credibilidade. O gene mais estudado tem sido o APOE4, associado à doença de Alzheimer, mas não foi encontrada relação com sintomas depressivos.(27) No entanto, um estudo verificou que presença do APOE4 em idosos deprimidos estava relacionado com história de tentativas suicidas.(26) Um estudo concluiu que uma mutação no gene MTHFR associada a lesões cerebrais vasculares pode aumentar o risco de depressão na população geriátrica. Outros genes têm sido estudados, nomeadamente o DCP-1 e VLDL-R, mas não se encontraram associações. (26,27)

## FATORES BIOLÓGICOS

Está bem estabelecido que a depressão de início tardio ocorre frequentemente no contexto de outras patologias médicas, principalmente cardíacas (25% destes doentes desenvolvem depressão), cerebrovasculares, neurológicas, infecciosas e malignas.(26)

A desregulação endócrina contribui também para a etiologia da doença. A prevalência da depressão é maior na população com patologia tiroideia, a hipersecreção do Corticotropin Releasing Factor (CRF) está também associada com a depressão, os valores de testosterona eram mais baixos em idosos deprimidos e a terapêutica de substituição hormonal em mulheres foi relacionado com a melhoria do humor.(27) A acumulação de stress ao longo da vida pode levar a uma secreção aumentada de cortisol, que por sua vez pode causar hipotrofia do hipocampo, que vai mediar os sintomas cognitivos da depressão.(27) Apesar de classicamente se considerar a Diabetes Mellitus como um fator de risco para a depressão, estudos recentes apontam para o oposto, a depressão é que é fator de risco para se desenvolver diabetes.(26)

Atividade adrenocortical aumentada, altos valores de Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) e marcadores inflamatórios estão também associados à depressão no idoso, assim como a perda de densidade óssea, provavelmente devido ao papel dos marcadores inflamatórios. Alguns fármacos podem também ser causadores da depressão, como por exemplo betabloqueantes, bloqueadores dos canais de cálcio, digitálicos ou corticosteroides.(26) A hipoatividade da neurotransmissão de serotonina tem sido um grande alvo de estudo na patogénese da depressão, verificando-se que há uma diminuição significativa dos sítios de ligação em idosos deprimidos quando comparados a idosos sem a patologia.(27)

A associação entre sintomas depressivos e fatores vasculares está bem estabelecida, sendo a depressão uma consequência frequente de um acidente vascular cerebral. Achados

imagiológicos permitiram formular a hipótese de depressão nos idosos de origem vascular, com lesão da matéria branca e disrupção de circuitos neurológicos associados à depressão.(27)

Os distúrbios do sono são também um fator de risco. Foi demonstrado que a insónia, distúrbio que se vai tornando mais comum com a idade, precede muitas vezes o quadro depressivo e pode persistir após a remissão do quadro, o que a torna não só um fator de risco para o desenvolvimento da depressão, mas também para recorrência dos sintomas. Pensa-se também que a demência pode ser um fator de risco para a depressão devido às alterações cognitivas e comportamentais que acarreta.(26)

## FATORES PSICOLÓGICOS

Estudos recentes relataram que idosos com distúrbios da personalidade eram quatro vezes mais suscetíveis de experienciar sintomas depressivos do que aqueles sem distúrbios, sendo que nenhum distúrbio específico demonstrou mais associação. O neuroticismo tem sido também constantemente associado à depressão na fase tardia da vida, assim como algumas estratégias deficientes de coping.(26,27)

## FATORES SOCIAIS

Vários fatores sociais como eventos stressantes, luto, stress crónico, condições socioeconómicas e fraco apoio social foram associados à depressão no idoso, apesar de não serem exclusivos deste. Exemplos de eventos stressantes no idoso são luto, dificuldades financeiras, surgimento de nova doença (nele próprio ou num familiar), alteração nas condições de vida e conflitos interpessoais.(27) Apesar de poder parecer que os idosos estão mais vulneráveis a estes acontecimentos, nem sempre é verdade, pois dificuldades continuadas têm um efeito menor nesta população do que em pessoas mais novas e o fato de alguns eventos

serem expectados também atenua os seus efeitos, como por exemplo, a morte de um parceiro, bastante mais comum na idade geriátrica.(26) A presença de uma doença física pode causar diretamente sintomas depressivos, mas também por limitar a atividade física, reduzir a qualidade de vida e por tornar o idoso dependente de terceiros.(28) A acumulação de stress ao longo da vida é também um fator de risco, sendo que um estudo relatou que a prevalência da depressão entre cuidadores de pessoas com demência era de 43-47%.(27) As condições socioeconómicas desempenham também um papel importante no desenvolvimento da depressão, já que a deterioração das condições financeiras é um dos acontecimentos stressantes mais frequentes nos idosos. Para além disso, condições económicas pobres estão relacionadas com má nutrição, menos oportunidades de educação, acesso diminuído a cuidados de saúde e ambientes mais instáveis.(26) Outros fatores de risco são sexo feminino, ser viúvo ou solteiro, baixo nível educacional e polimedicação.(28)

## FATORES PROTETORES

Dado que grande parte dos idosos possuem estes fatores mencionados e só uma porção desenvolve depressão, colocou-se então a hipótese de haver fatores de proteção contra a patologia. Observou-se que os idosos são menos reativos aos fatores de stress e focam-se mais nas emoções positivas do que jovens adultos. A participação em atividades, apoio social, exercício físico, estratégias de redução de stress e terapêutica de substituição hormonal têm também um efeito protetor contra os fatores de risco.(26)

## Manifestações clínicas e diagnóstico

Segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V), para se fazer o diagnóstico de depressão major têm de estar presentes, durante pelo menos duas semanas, cinco ou mais dos seguintes sintomas, sendo que pelo menos um deles tem de ser humor deprimido ou perde de interesse ou prazer:

1. Humor deprimido durante maior parte do dia, quase todos os dias, relatado pelo próprio doente ou por outras pessoas.
2. Diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias.
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar a fazer dieta (perda de mais de 5% do peso corporal num mês) ou diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias.
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
5. Agitação ou atraso psicomotor quase todos os dias, observado por outras pessoas.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias.
8. Diminuição da capacidade para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias.
9. Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

Estes sintomas devem ter um impacto negativo na vida do doente e não podem ser atribuíveis a outras condições médicas ou medicação. Não deve haver história de um episódio maníaco ou hipomaníaco. (4)

Alguns dos achados clínicos na população geriátrica podem ser diferentes daqueles encontrados numa população mais jovem, dificultando o diagnóstico. O fator mais importante é o fato dos idosos terem mais dificuldades em expressar os seus humores depressivos, pois podem interpretar o humor deprimido, perde de interesse e a anedonia como características normais do envelhecimento, não se queixando destes sintomas ao seu médico.(28) Por outro lado, podem-se atribuir muitos dos sintomas a outras patologias que o idoso possua, por exemplo, a perda de peso à diabetes ou a fadiga a uma neoplasia.(4) É importante também referir que queixas hipocondríacas e alterações psicomotoras são mais comuns nos idosos do que nos jovens, enquanto que os sentimentos de culpa são mais raros.(28)

A utilização de escalas permite rastrear os idosos com maior probabilidade de terem depressão, permitindo reencaminhá-los para um especialista onde poderão ser melhor acompanhados. A Escala de Depressão Geriátrica (GDS) é uma das mais utilizadas na população idosa e contém 30 perguntas de resposta “sim” ou “não”. Recentemente, foi desenvolvida uma versão mais curta, com 15 perguntas. Uma pontuação superior a 11 na GDS30 ou uma superior a 4/5 na GDS15 são indicadores de possível depressão. É considerada uma ferramenta viável, com resultados de acordo com os das restantes escalas. Um estudo realizado por Rinald et al. concluiu que a GDS15 tinha uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 85%. Outro estudo, Lyness et al., observou que esta escala é mais apropriada para a depressão major do que para os tipos menos severos de depressão. A versão curta é preferível à versão original, devido à maior brevidade e facilidade com que pode ser aplicada, e pode ser utilizada e interpretada por um médico de qualquer especialidade.(29) A depressão de início tardio é mais refratária ao tratamento com antidepressivos, está associada a maior grau de apatia dos doentes e menos associada a história familiar da doença.(30)



## Tratamento

Apesar de os idosos terem menos probabilidade de receberem o tratamento psiquiátrico adequado do que os jovens, a depressão de início tardio é tratável com intervenções psicossociais e farmacológicas adequadas, os tratamentos de primeira linha. A atividade física tem também um papel terapêutico e a terapia electroconvulsiva é ainda uma opção viável para idosos com depressão severa, psicótica ou resistente ao tratamento.(31)

A família do doente desempenha também um papel importante na sua recuperação, já que metade dos idosos deprimidos falha em tomar grande parte da sua medicação antidepressiva e estudos recentes concluíram que o apoio familiar e dos amigos é um preditor crítico da aderência ao tratamento.(31)

Deve-se optar por uma abordagem em que os primeiros passos do tratamento são simples, encorajando o doente e a sua família a participar em atividades agradáveis para o idoso, físicas e sociais. Caso não haja melhoria dos sintomas, optar então pela psicoterapia e farmacoterapia.(31)

A psicoterapia deve fornecer ao doente a capacidade de controlar as suas emoções, encorajar as suas relações com familiares e amigos, discutir problemas que existam e como lidar com eles de uma forma racional e ajudá-lo a adaptar-se a mudanças na sua vida.(28)

No idoso, a coexistência de múltiplas patologias médicas, a polimedicação e as mudanças fisiológicas do envelhecimento que influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica são fatores que têm de ser considerados aquando da prescrição de medicamentos. Assim, é recomendado que se comece com doses baixas e se vá aumentando gradualmente.(28)

Os antidepressivos mais utilizados são os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), nomeadamente o citalopram e sertralina, devido à sua alta eficácia e tolerância.(32) A fluoxetina e a paroxetina são usados com menos frequência.(33) No entanto, é necessário estar atento aos seus efeitos adversos, como a inibição plaquetar, hiponatremia, hemorragias gastrointestinais, maior risco de quedas, fraturas e distúrbios do sono. Os antidepressivos tricíclicos (nortriptilina e desipramina) têm uma eficácia semelhante aos ISRS, mas são menos utilizados devido ao seu menor perfil de segurança – efeitos adversos (hipotensão, sedação, sintomas gastrointestinais, ganho de peso, fadiga, xerostomia, obstipação, taquicardia, trombocitopenia) e interação com outros medicamentos.(33–35) Outras opções terapêuticas viáveis são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e da noradrenalina (ISRSN), como a duloxetina e a venlafaxina, a bupropiona e a mirtazapina.(34)

## DPOC e depressão

Estima-se que a prevalência da depressão na DPOC é de 36-44%, sendo de 15% na população geral. Apesar desta prevalência alta, a depressão é muitas vezes subdiagnosticada e subtratada, estimando-se que cerca de 25% dos doentes com DPOC têm depressão não diagnosticada menos de um terço dos doentes com as duas patologias recebem tratamento antidepressivo. Isto pode acontecer por alguns dos sintomas da DPOC poderem imitar sintomas da depressão, como maus padrões de sono, falta de apetite e perda de prazer nas atividades por falta de ar; os métodos de rastreio para a depressão não serem aplicados por rotina nos doentes com DPOC; e os doentes muitas vezes negarem que estão deprimidos devido ao estigma deste diagnóstico. (7,36)

A depressão é mais prevalente nos idosos.(37) Em doentes com mais de 50 anos, os sintomas depressivos eram 2,7 vezes mais prováveis de ocorrerem naqueles que sofrem de DPOC do que naqueles que não sofrem.(38) A depressão é uma comorbilidade mais comum da DPOC do que são outras doenças crónicas: ortopédicas, tuberculose pulmonar, hipertensão, doença cardíaca, AVC, diabetes e cancro.(35) Alguns estudos demonstraram que os sintomas depressivos são o determinante mais importante na qualidade de vida destes doentes.(8)

Na DPOC, a insuficiência respiratória crónica está associada a hipoxia progressiva que leva a dano cerebral estrutural e afeta o sistema de neurotransmissores envolvidos na cognição e humor.(39) A inatividade física e morbilidade da doença pode levar a isolamento social, medo e depressão. Estes doentes muitas vezes sentem-se inúteis, têm uma atividade sexual reduzida, dependem de terceiros no dia-a-dia e perdem o interesse na vida e projetos futuros.(40) Forma-se um ciclo vicioso: a DPOC aumenta o risco de depressão, que por sua vez está associada a aumento de carga tabágica, má aderência à terapêutica da DPOC e diminuição da atividade física, que vai piorar a doença pulmonar.(35)

A depressão como comorbidade está também associada ao estado inflamatório crónico existente na DPOC.(41) Ambas as patologias estão associadas a uma desregulação do balanço das citocinas e resposta diminuída ao efeito anti-inflamatório dos glucocorticoides, que aumenta o risco de mau funcionamento do sistema imunológico e pode levar a um estado de inflamação crónica. Os níveis de Interleucina-6 (**IL-6**) estão aumentados nos doentes com as patologias isoladas e também naqueles com as duas associadas. A IL-6 é importante na transição de inflamação aguda para crónica, alterando a natureza do infiltrado leucocitário, e tem também um efeito estimulante nas células T e B, favorecendo respostas inflamatórias crónicas. Os valores de interferão- $\gamma$  estão também aumentados nessas situações, um componente essencial na resposta imune do hospedeiro a agentes patogénicos. Acredita-se que estas duas moléculas sejam um elemento de ligação entre as duas patologias e a capacidade diminuída de resolver a inflamação.(42) Foi também encontrada associação entre o TNF- $\alpha$  e a depressão.(41)

A presença de depressão num doente com DPOC está associado a pior condição física, menor aderência ao tratamento, mais hospitalizações e maior mortalidade.(43) Estes doentes são também mais propícios a não conseguir deixar de fumar e de voltarem a ter um episódio depressivo caso o consigam.(39) Invalidez e incapacidade são poderosos preditores da depressão, sendo fatores determinantes da DPOC.(7)

Os doentes com exacerbações frequentes têm um declínio mais rápido da função pulmonar, hospitalizações mais frequentes e mortalidade mais elevada. Estão também mais deprimidos do que aqueles que raramente as têm. Assim, a depressão é um preditor forte de exacerbações e mortalidade na DPOC. Está também relacionada com pior qualidade de vida, mais sintomas respiratórios, menos tempo gasto ao ar livre, sexo feminino, maior isolamento social, oxigenoterapia de longa duração e terapia regular com corticosteroides inalados.(44–46) Um estudo observou que o número médio de exacerbações por ano por doente numa população

de doentes com DPOC sem depressão era de 0,63, subindo esse número para 3,29 naqueles com depressão associada.(45) Apresentam também hospitalizações mais prolongadas e uma melhoria mais lenta da dispneia, aquando das exacerbações. Um mecanismo que pode explicar isto é o fato de muitas vezes estes doentes apresentarem alterações em algumas classes de células do sistema imunológico, como resposta proliferativa dos linfócitos diminuída, atividade reduzida das células NK e alterações em várias populações leucocitárias. Como os principais catalisadores de exacerbações são de origem infecciosa, estas anormalidades imunológicas podem contribuir para uma resposta imunológica diminuída, resultando numa melhoria clínica mais demorada.(40)

Lee et al. estudou a aplicabilidade do CAT no rastreio da depressão nestes doentes, tendo observado que a gravidade da depressão era maior em doentes com pontuações CAT mais altas e que a frequência da depressão era afetada pelos sintomas mas não pela severidade da limitação de fluxo (estádios GOLD). Concluiu então, que o CAT era útil como preditor da depressão nesta população, sendo o parâmetro “energia” aquele que demonstrava maior correlação com a prevalência da depressão e o que tinha maior poder discriminativo.(37) Outro estudo observou que a depressão, a par da ansiedade e dispneia eram os únicos fatores que alteravam significativamente a pontuação do teste.(47)

Outra ferramenta utilizada é a Hospital Anxiety and Depression Scale (**HADS**), que tem uma escala para a depressão e outra para a ansiedade, com 7 parâmetros cada uma. Tal como o CAT, a sua utilidade é apenas servir como método de rastreio e não de diagnóstico. Com um valor preditivo positivo de 17.3% e um valor preditivo negativo de 92.9%, esta escala parece ser mais apropriada para identificar a ausência de depressão do que a sua presença.(48)

A reabilitação pulmonar melhora os sintomas depressivos.(49) No entanto, o risco de os doentes abandonarem esta terapêutica é maior nos deprimidos, independentemente dos sintomas respiratórios.(50)

Diagnosticar e tratar a depressão leva a melhoria na qualidade de vida e na eficácia da terapêutica.(50) Um estudo revelou que, nesta população, os doentes tratados em serviços especializados em saúde mental tinham menos 25-30% de probabilidade de falecerem durante os próximos dois anos, do que aqueles que eram seguidos nos cuidados de saúde primários.(51)

A terapêutica deve passar por farmacoterapia antidepressiva e psicoterapia, apesar de apenas 23% dos doentes receberem esta combinação.(52) Tratamento antidepressivo está associado a mortalidade mais baixa.(36) ISRS, ISRSN, antidepressivos tricíclicos e buspirona reduzem os sintomas depressivos, dispneia, vontade de fumar, ajudam a recuperar o peso perdido, aumentam o apetite e diminuem também sintomas de ansiedade.(35,52) No entanto, alguns estudos comprovaram que a doxepina e a desipramina não têm eficácia nesta população, enquanto que a nortriptilina, paroxetina, sertralina, fluoxetina e citalopram demonstraram resultados superiores ao placebo. A eficácia do tratamento é menor nesta população, podendo isso ser explicado por estes doentes experienciarem desconforto físico continuamente e muitos terem défices cognitivos associados a uma resposta limitada aos antidepressivos.(30,53)

É necessário ter em atenção a acumulação de efeitos de alguns medicamentos da DPOC e da depressão. Os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos podem provocar aumento do intervalo QT e a coadministração de alguns ISRS ou antidepressivos tricíclicos que façam o mesmo pode resultar em risco aumentado de arritmias ventriculares. À ação anticolinérgica dos antidepressivos tricíclicos pode também ser adicionada a ação anticolinérgica dos broncodilatadores.(30)

Outro ponto relevante é a adesão ao tratamento. Yohannes et al. verificou que 72% dos idosos deprimidos com DPOC recusaram tomar antidepressivos, e destes, 50% não completaram o tratamento. Os doentes deprimidos são três vezes mais prováveis de não aderirem à terapêutica, recomendações dietéticas, comportamentais e de atividade física e de faltarem às consultas, do que os doentes não deprimidos. O baixo impacto das abordagens terapêuticas atuais nesta população não surpreende. São doentes que vivem com desconforto físico permanente que os forçam a um estilo de vida alterado, sabem que a doença tem um deterioração certa, alguns dos seus sintomas depressivos levam a resignação e muitas vezes sofrem de défices cognitivos que os impedem de adotar boas estratégias para lidar com o problema. Assim, Alexopoulos et al, em 2008, desenvolveu técnicas para aumentar a adesão à terapêutica, usadas em conjunto com terapia de resolução de problemas. Esta última ensina os doentes a melhorar a sua capacidade em lidar com problemas e está documentado que diminui os sintomas depressivos não só na população geral como nos idosos que sofrem de DPOC. As técnicas consistem em sessões semanais durante dez semanas seguidas de sessões mensais durante quatro meses, que consistem em explicar o plano de tratamento, estudar potenciais obstáculos ao seu cumprimento, abordar necessidades do doente e desenvolver comportamentos e estratégias para a sua correta realização. O uso destas duas ferramentas cria um efeito sinérgico, fornecendo ao doente uma sensação de poder sobre a sua doença.(53) A terapêutica deve também incluir um componente de exercício físico, pois está comprovado que melhora os sintomas depressivos.(54)

O risco de morte aumenta em 83% nos doentes com DPOC com depressão associada.(35)

## Conclusão

Um grande número de estudos permite afirmar que há, de fato, uma associação entre a DPOC e a depressão. A prevalência desta última é claramente maior do que na população geral e a coexistência das duas afeta em maior percentagem a população idosa do que a população mais jovem.

Esta relação não existe apenas ao nível da prevalência de ambas as patologias, já que a depressão influencia significativamente a progressão da DPOC e a sua gravidade. De fato, está associada a pior condição física, mais exacerbações, pior adesão terapêutica e um aumento drástico da mortalidade.

Várias teorias poderão explicar esta relação. A hipoxia progressiva na DPOC resultante da insuficiência respiratória crónica pode levar a dano cerebral, afetando o sistema de neurotransmissores envolvidos no humor. A falta de atividade física, a dependência de terceiros e toda a outra morbilidade da DPOC pode levar ao surgimento de sintomas depressivos. Sabe-se também que esta relação está associada ao estado inflamatório crónico que existe na DPOC. A depressão está, por sua vez, associada a aumento da carga tabágica, pior adesão terapêutica da doença pulmonar e contribuir também para a falta de atividade física.

Devido à estreita ligação entre depressão e exacerbações da DPOC, os sintomas depressivos tornam-se um forte preditor destas e, conseqüentemente, de mortalidade.

Algumas ferramentas foram estudadas para diagnosticar a depressão nesta população, sendo que o CAT e o HADS mostraram-se úteis apenas como métodos de rastreio. Falta ainda uma ferramenta que permita diagnosticar de modo rápido e fácil a depressão nesta população.

Em relação à terapêutica, a associação de farmacoterapia com psicoterapia obtém melhores resultados do que quando utilizadas individualmente. De forma geral, ISRN, ISRSN,



antidepressivos tricíclicos e buspirona têm eficácia neste grupo, sendo que alguns estudos que a doxepina e a desipramina eram exceções. É necessário ter atenção à associação de alguns fármacos com efeitos adversos semelhantes, como é o caso dos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos e de alguns ISRS ou antidepressivos tricíclicos, já que ambos aumentam o intervalo QT. Nesta população a eficácia da terapêutica é inferior à população geral. Um grande problema da abordagem terapêutica é a fraca adesão dos doentes, sendo que a maior parte recusa o tratamento antidepressivo ou não termina o tratamento. Sessões dirigidas a esta problemática acompanhadas de terapia de resolução de problemas mostraram eficácia em aumentar a adesão ao tratamento. A prescrição de exercício físico deve também fazer parte da terapêutica.

Apesar de todos estes fatos, a depressão neste grupo é ainda muito subdiagnosticada e subtratada, estimando-se que um quarto dos doentes com DPOC tem associada esta patologia não diagnosticada. O fato de alguns sintomas de ambas as doenças serem semelhantes pode explicar, em parte, estes números. No entanto, é necessário que os profissionais de saúde sejam capazes de lidar com esta população, com características próprias, como o efeito fisiológico do envelhecimento, polipatologias, polimedicação e características sociais e psicológicas diferentes da população em geral. É importante também alertar todos os profissionais de saúde para a relevância desta associação de patologias e o que ela pode significar para o doente, de modo a poder-se prevenir, diagnosticar-se atempadamente e tratar-se corretamente, talvez com a criação de umas guidelines num futuro próximo.

## Referências bibliográficas

1. SPP. Normas clínicas para intervenção na doença pulmonar obstrutiva crónica. Soc Port Pneumol [Internet]. 1997; Available from:  
<http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF38.pdf>
2. Raluy-Callado M, Lambrelli D, MacLachlan S, Khalid JM. Epidemiology, severity, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom by GOLD 2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015;10:925–37. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4437524&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Nazir SA, Erbland DML. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs Aging* [Internet]. 2009;26(10):813–31. Available from:  
<http://link.springer.com/article/10.2165/11316760-000000000-00000%5Cnhttp://link.springer.com/article/10.2165/11316760-000000000-00000#page-1%5Cnhttp://link.springer.com/content/pdf/10.2165/11316760-000000000-00000.pdf>
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. Arlington. 2013. 991 p. Available from:  
[http://encore.llu.edu/iii/encore/record/C\\_\\_Rb1280248\\_\\_SDSM-V\\_\\_P0,2\\_\\_Orightresult\\_\\_X3;jsessionid=ABB7428ECBC4BA66625EDD0E0C5AAFA5?lang=eng&suite=cobalt%5Cnhttp://books.google.com/books?id=EIbMIwEACAAJ&pgis=1](http://encore.llu.edu/iii/encore/record/C__Rb1280248__SDSM-V__P0,2__Orightresult__X3;jsessionid=ABB7428ECBC4BA66625EDD0E0C5AAFA5?lang=eng&suite=cobalt%5Cnhttp://books.google.com/books?id=EIbMIwEACAAJ&pgis=1)
5. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder ??? A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;205:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.013>
6. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics*. 2014;14(4):261–8.
7. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*. 2006;35(5):457–9.

8. Landi F, Pistelli R, Abbatecola AM, Barillaro C, Brandi V, Lattanzio F. Common geriatric conditions and disabilities in older persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2011;17 Suppl 1:S29-34. Available from: <http://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCFBKBKJFIK00/fs047/ovft/live/gv024/00063198/00063198-201112001-00005.pdf>
9. World Health Organization. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. *Community Health (Bristol)* [Internet]. 2007;53. Available from: [http://www.who.int/ageing/publications/Falls\\_prevention7March.pdf](http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf)
10. Fuente JD La, Santiago J, Román A, Dumitrache C, Casasanto D. Resumo Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde. *Psychol Sci*. 2014;25(9):1682–90.
11. Kil SY, Oh WO, Koo BJ, Suk MH. Relationship between depression and health-related quality of life in older Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Nurs*. 2010;19(9–10):1307–14.
12. Wong T-S, Xiang Y-T, Tsoh J, Ungvari GS, Ko FWS, Hui DSC, et al. Depressive disorders in older patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Hong Kong: a controlled study. *Aging Ment Health* [Internet]. 2013;0(0):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261630>
13. Incalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Pedone C. Chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014;25(4):320–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.10.001>
14. Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, Vakali S, Koutsoukou A, Koulouris NG, et al. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cytokine* [Internet]. 2015;74(2):313–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.008>
15. Marinho PEM, Castro CMMB, Raposo MCF, Guerra RO, Andrade AD de. Depressive symptoms, inflammatory markers and body composition in elderly with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(3):453–8.
16. Tudor RM, Petrache I. Review series Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2749–55.

17. Hassett DJ, Borchers MT, Panos RJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Evaluation from clinical, immunological and bacterial pathogenesis perspectives. *J Microbiol.* 2014;52(3):211–26.
18. Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2014;9:23–30. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3864989&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Globe G, Currie B, Leidy NK, Jones P, Mannino D, Martinez F, et al. Development of the chronic obstructive pulmonary disease morning symptom diary (COPD-MSD). *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2016;14(1):104. Available from:  
<http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-016-0506-7>
20. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT, et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India* [Internet]. 2013;30(3):228–67. Available from:  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L369761255%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4103/0970-2113.116248>
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD.* 2017.
22. Bermudo G, Pomares X, Montón C, Baré M, Monsó E. Utilidad del cuestionario Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción grave al flujo aéreo. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014;143(8):349–51. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775313006490>
23. Albertson TE, Louie S, Chan AL. The diagnosis and treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(3):570–9.
24. van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD, Smit F, Reynolds CF, Beekman ATF, et al. Preventing the onset of major depressive disorder: A meta-analytic review of psychological interventions. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):318–29.

25. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* [Internet]. 2009;31(5):945–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.016>
26. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:363–89.
27. Blazer DG, Hybels CF. Origins of depression in later life. *Psychol Med* [Internet]. 2005;35(9):1241–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291705004411>
28. Sözeri-Varma G. Depression in the elderly: clinical features and risk factors. *Aging Dis* [Internet]. 2012;3(6):465–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3522513&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Allen J, Annells M. A literature review of the application of the Geriatric Depression Scale, Depression Anxiety Stress Scales and Post-traumatic Stress Disorder Checklist to community nursing cohorts. *J Clin Nurs*. 2009;18(7):949–59.
30. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: A mental health perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:297–328.
31. Park M, Unützer J. Geriatric depression primary care. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2011;34(2):469–87, ix–x. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3184156&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(1):e04.
33. Kotbi N, Mahgoub N, Odom A. Depression in older adults: How to treat its distinct clinical manifestations. *Curr Psychiatr*. 2010;9(8):39–46.
34. Spoelhof GD, Davis GL, Licari A. Clinical vignettes in geriatric depression. *Am Fam Physician*. 2011;84(10):1149–54.
35. Marsh S, Guck TP. Anxiety and depression: Easing the burden in COPD patients. *J Fam Pract*. 2016;65(4):246–56.

36. Jingjing Q, Simoni-Wastila L. Effects of Depression Diagnosis and Antidepressant Treatment on Mortality in Medicare Beneficiaries with COPD. *Ratio*. 2013;
37. Lee YS, Park S, Oh Y-M, Lee S-D, Park S-W, Kim YS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease assessment test can predict depression: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci*. 2013;28(7):1048–54.
38. Dalal A a, Shah M, Lunacsek O, Hanania N a. Clinical and Economic Burden of Depression/Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients within a Managed Care Population. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2011;8(4):293–9.
39. Ng TP, Niti M, Fones C, Yap KB, Tan WC. Co-morbid association of depression and COPD: A population-based study. *Respir Med [Internet]*. 2009;103(6):895–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.010>
40. Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsikrika S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2013;41(4):815–23.
41. Al-shair K, Kolsum U, Dockry R, Morris J, Singh D, Vestbo J. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res [Internet]*. 2011;12(1):3. Available from: <http://respiratory-research.com/content/12/1/3>
42. Rybka J, Korte SM, Czajkowska-Malinowska M, Wiese M, K??dziora-Kornatowska K, K??dziora J. The links between chronic obstructive pulmonary disease and comorbid depressive symptoms: role of IL-2 and IFN-?? *Clin Exp Med*. 2016;16(4):493–502.
43. Loerbroks A, Jiang CQ, Thomas GN, Adab P, Zhang W Sen, Lam KBH, et al. COPD and depressive symptoms: Findings from the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Ann Behav Med*. 2012;44(3):408–15.
44. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(1):53–60.
45. Ito K, Kawayama T, Shoji Y, Fukushima N, Matsunaga K, Edakuni N, et al. Depression, but not sleep disorder, is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*.

- 2012;17(6):940–9.
46. Hyun MK, Lee N, Jang E, Yim J-J, Lee C-H. Effect of inhaled drugs on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016;Volume 11(1):747. Available from: <https://www.dovepress.com/effect-of-inhaled-drugs-on-anxiety-and-depression-in-patients-with-chronic-obstructive-pulmonary-disease-peer-reviewed-article-COPD>
  47. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Pérez J, Roncero C. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir Med*. 2014;108(11):1615–25.
  48. Nowak C, Sievi NA, Clarenbach CF, Schwarz EI, Schlatzer C, Brack T, et al. Accuracy of the hospital anxiety and depression scale for identifying depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulm Med*. 2014;2014.
  49. Martinez Rivera C, Costan Galicia J, Alcázar Navarrete B, Garcia-Polo C, Ruiz Iturriaga LA, Herrejón A, et al. Factors Associated with Depression in COPD: A Multicenter Study. *Lung*. 2016;194(3):335–43.
  50. Cleland JA, Lee AJ, Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients. *Fam Pract*. 2007;24(3):217–23.
  51. Jordan N, Lee TA, Valenstein M, Pirraglia PA, Weiss KB. Effect of depression care on outcomes in COPD patients with depression. *Chest* [Internet]. 2009;135(3):626–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0839>
  52. Deb A, Sambamoorthi U. Depression Treatment Patterns among Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Depression. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2016;7995(November):1–25. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2016.1248383>
  53. Alexopoulos GS, Raue P. Developing an intervention for depressed, chronically medically ill elders: a model from COPD. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):217–28.
  54. Mitchell PB, Harvey SB. Depression and the older medical patient - When and how to intervene. *Maturitas* [Internet]. 2014;79(2):153–9.