

Continuação do antipsicótico em depressão psicótica

Antipsychotic Medication Maintenance in Depression with Psychotic Features

ANA PAULA WERNECK DE CASTRO¹
FRANCISCO LOTUFO NETO²

Resumo

Pacientes com depressão psicótica apresentam maior índice de morbidade e mortalidade que pacientes com depressão não-psicótica. Apesar de freqüentemente ocorrerem recaída e recorrência na depressão psicótica, poucos estudos abordam a eficácia do tratamento de manutenção e continuação. O propósito deste estudo é avaliar a melhor forma de tratamento da depressão psicótica após remissão dos sintomas. Após um levantamento bibliográfico sistemático foram encontrados três estudos e apenas um deles preencheu os critérios preestabelecidos. Depressão psicótica é uma forma grave de transtorno de humor. O uso de antipsicótico durante as fases de manutenção e continuação é pouco estudado e não há resultados conclusivos. Dois casos são apresentados.

Palavras-chave: Tratamento continuado da depressão, tratamento da depressão crônica, depressão psicótica.

Abstract

Patients who have major depression with psychotic features have greater morbidity and mortality than patients with non-psychotic major depression. Despite the frequent relapse and recurrence in major depression with psychotic features, there are few studies of the efficacy and maintenance treatments. The purpose of this study is to determine the best way to treat psychotic depression after remission of symptoms. After a Systematic Bibliography review three studies were found and only one met all pre-established sets of criteria. Psychotic depression is a severe form of Mood Disorder and the use of antipsychotics during maintenance and continuation phase is poorly tested and there aren't conclusive results. Two cases are presented.

Keywords: Depression long-term treatment, depression chronic treatment, delusional depression, psychotic depression.

Recebido: 29/03/2004 · Aceito: 27/09/2004

1 Médica psiquiatra, colaboradora do PROJEPSI do Instituto de Psiquiatria/HC-FMUSP.

2 Médico supervisor do Instituto de Psiquiatria/HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP – Tel (fax): 11- 3721-0366, e-mail: anapwc@uol.com.br

Introdução

Depressão psicótica é definida pela ocorrência de delírios ou alucinações durante um episódio de depressão maior. Textos sugerem que sintomas psicóticos ocorrem em cerca de 15% de todos os pacientes com depressão (Kaplan & Sadock, 1995). Além disso, os sintomas psicóticos aparecem em mais de 25% dos pacientes deprimidos admitidos em hospitais (Coryell *et al.*, 1984; Spitzer *et al.*, 1978).

Na literatura, encontram-se inúmeras discussões e controvérsias a respeito das características clínicas e sintomas psicóticos, assim como se este transtorno seria um subtipo de depressão ou uma síndrome distinta. Quando comparada com episódio depressivo não psicótico, a depressão psicótica é mais grave, apresenta pontuação mais elevada na Escala de Hamilton para Depressão (Ham-D). Geralmente está relacionada com distúrbio psicomotor e, freqüentemente, associada com sentimento de culpa intenso, prejuízo cognitivo acentuado (Schatzberg & Rothschild, 1992) e maior risco de suicídio. Roose *et al.* (1983) encontraram uma forte associação entre a presença de sintomas psicóticos e suicídio nosocomial em paciente com depressão endógena, embora outro estudo sobre suicídio após alta hospitalar não aponte para esta relação (Coryell, 1996). Estudos comparando o prognóstico de depressão psicótica com depressão sem sintomas psicóticos também apresentam resultados conflitantes. Em alguns estudos, os pacientes com depressão psicótica apresentam menor taxa de resposta aos medicamentos (Coryell & Tsuang, 1982; Murphy, 1983; Parker, 1991), maior cronicidade dos sintomas (Parker, 1991), maior taxa de recorrência e recaída (Robinson & Spiker, 1985) e são internados com maior freqüência (Parker, 1991; Robinson & Spiker, 1985; Baldwin, 1988). Em outros estudos não se observa diferença de prognóstico entre os dois grupos (Coryell *et al.*, 1987; Maj *et al.*, 1990; Lycouras *et al.*, 1994).

A maioria das informações sobre o tratamento da fase aguda da depressão psicótica é baseada em estudos abertos ou retrospectivos, porém, mais recentemente, apareceram alguns estudos duplo-cegos. De uma forma geral, a literatura aponta algumas conclusões razoáveis a respeito do tratamento somático de depressão psicótica (Schatzberg & Rothschild, 1992):

1. Pacientes com depressão psicótica apresentam uma resposta pobre ao placebo. A taxa de resposta ao placebo parece ser maior em pacientes com depressão não psicótica.
2. Em contraste com pacientes com depressão não psicótica, aqueles com depressão psicótica apresentam baixa resposta aos antidepressivos tricíclicos quando estes são administrados em monoterapia.
3. Pacientes com depressão psicótica que não respondem aos antidepressivos tricíclicos respondem bem à eletroconvulsoterapia (ECT). No entanto,

ECT pode não ser mais eficaz nestes pacientes do que em pacientes com depressão não psicótica.

4. Pacientes com depressão psicótica respondem melhor à associação de antidepressivo tricíclico com antipsicótico do que com antidepressivo em monoterapia.

Justificativas e objetivo

Dois pacientes ambulatoriais com diagnóstico de depressão psicótica suscitaram dificuldades no manejo clínico. Após a remissão dos sintomas depressivos e psicóticos, surgiu a dúvida de como continuar o tratamento: a associação antidepressivo/antipsicótico deveria ser mantida ou o antipsicótico poderia ser suspenso?

Procurando responder a questão sobre a manutenção do antipsicótico, foi feito um levantamento bibliográfico sistemático da literatura médica, que é apresentado a seguir.

Método

Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma busca em dois bancos de dados de publicações até o ano de 2002: Medline (desde janeiro de 1980) e Cochrane. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *long-term treatment depression, maintenance phase depression, chronic treatment depression, delusional depression e psychotic depression*. Os *abstracts* on-line foram revisados, e cópias de estudos potencialmente elegíveis foram obtidas. Os critérios de inclusão utilizados incluíram estudo duplo-cego, com grupo controle, randomização, utilização de escalas e diretrizes para estabelecimento de diagnóstico, medicação e doses utilizadas e critérios de exclusão bem estabelecidos.

Características da amostra

Foram selecionados os estudos que abordavam tratamento farmacológico de continuação/manutenção em depressão psicótica e realizada uma análise estrutural dos artigos, buscando caracterizar o tipo de estudo, critério diagnóstico de depressão psicótica empregado, critérios de inclusão e exclusão, número da amostra, randomização, tratamento empregado na fase aguda da doença e na fase de manutenção, dose das medicações administradas, tempo de seguimento, escalas utilizadas no diagnóstico e evolução da doença para sintomas depressivos e psicóticos, além de resultados.

Resultados

Todos os artigos relacionados ao tratamento farmacológico de continuação/manutenção de depressão psicótica foram incluídos.

Foram encontrados apenas três artigos que abordavam tratamento farmacológico após remissão dos sintomas de depressão psicótica, sendo que apenas um deles preencheu os critérios preestabelecidos:

1. Meyers *et al.* (2001) apresentaram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e com grupo controle (Meyers *et al.*, 2001). Foram estudados 28 pacientes com diagnóstico de depressão psicótica de acordo com os critérios do DSM-IV e 26 pacientes com depressão sem sintomas psicóticos. Os pacientes selecionados tinham mais de 50 anos, apresentavam escore maior que 21 na Escala de Hamilton para Depressão (Ham-D) e os pacientes com sintomas psicóticos apresentavam escore maior que 3 na escala de escore de delírio obtido da *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS). Foram excluídos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, doença clínica que causasse sintomas psiquiátricos ou extrapiramidais, alteração cognitiva e discinesia tardia. Foram tratados agudamente com eletroconvulsoterapia (ECT), depois randomizados para receber perfenazina ou placebo, além de nortriptilina, por 26 semanas. Após o tratamento da fase aguda e remissão dos sintomas, os pacientes que voltaram a preencher os critérios para depressão maior, de acordo com o DSM IV, ou desenvolveram idéias delirantes, foram considerados como tendo sofrido recaída. Sete dos 28 pacientes sofreram recaída durante as 26 semanas de continuação do tratamento, sendo cinco dos 15 pacientes tratados com combinação de antipsicótico e antidepressivo (33%) e dois dos 13 pacientes tratados em monoterapia (15,4%).

Outros dois estudos são apresentados, embora não tenham preenchido os critérios adotados:

2. Flint & Rifat (1998) apresentaram estudo prospectivo, não-randomizado, sem grupo controle, contendo 19 pacientes com mais de 60 anos com diagnóstico de depressão psicótica de acordo com o DSM-III-R e com escore maior de 16 na Ham-D (Flint & Rifat, 1998). Os pacientes com outros diagnósticos no eixo 1, discinesia tardia, doença neurológica afetando sistema nervoso central, demência e doença clínica aguda ou não controlada foram excluídos. Dos 19 pacientes selecionados: 15 pacientes foram tratados agudamente com ECT (grupo I), dois com combinação de antidepressivo e antipsicótico (grupo II) e dois com combinação de antidepressivo, antipsicótico e lítio (grupo III). Após remissão dos sintomas, considerado pela obtenção de escore menor que 10 na Ham-D por pelo menos duas semanas e ausência de delírios ou alucinações, os pacientes foram acompanhados por um período de 24 meses. A recaída foi definida pelo reaparecimento dos

sintomas depressivos dentro das 16 primeiras semanas após a remissão dos sintomas e a recorrência pelo reaparecimento dos sintomas depressivos, no período entre a 16ª semana e o 24º mês. O tratamento de continuação refere-se ao período entre remissão de sintomas e as 16 primeiras semanas de seguimento; o tratamento de manutenção, ao período a partir das 16 primeiras semanas até os 24 meses de seguimento. Os pacientes do grupo I receberam tratamento de continuação e manutenção com antidepressivo; os pacientes do grupo II receberam o tratamento de continuação com antidepressivo e antipsicótico e o tratamento de manutenção apenas com antidepressivo; e o grupo III recebeu o tratamento de continuação com antidepressivo, antipsicótico e lítio e o tratamento de manutenção com antidepressivo e lítio. Houve um paciente com recaída e sete com recorrência no grupo I e um paciente com recaída em cada um dos grupos II e III. Assim, oito (53%) dos 15 pacientes do grupo I ficaram doentes e um (25%) dos quatro pacientes tratados com combinação de medicação.

3. Rothschild & Duval (2003) fizeram estudo prospectivo, não-randomizado, sem grupo controle, contendo 40 pacientes com diagnóstico de depressão unipolar com sintomas psicóticos de acordo com a Entrevista Clínica Estruturada para DSM-III-R (*Structured Clinical Interview for DSM-III-R*) (Rothschild & Duval, 2003). Os pacientes selecionados tinham entre 27 e 64 anos, de ambos os sexos, com sintomas depressivos significativos por pelo menos quatro semanas, apresentavam escore mínimo de 18 na Escala de Hamilton para Depressão (Ham-D) e, com sintomas psicóticos de acordo com a escala de escore de delírio obtido da SADS. Os pacientes com qualquer doença clínica, neurológica ou endócrina significativa, com história de ausência de resposta a inibidores seletivos de recaptção de serotonina, tratamento com eletroconvulsoterapia, abuso de álcool ou drogas nos seis meses anteriores ao estudo e com sintoma psicótico único de alucinação, foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes estavam sem medicação nas últimas duas semanas que antecederam o estudo e foram tratados agudamente com perfenazina associada a fluoxetina. Aqueles pacientes que apresentaram resposta ao tratamento durante as primeiras cinco semanas – resposta foi considerada pela redução de 50% na Ham-D e *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e com escore final menor que 12 na Ham-D – continuaram recebendo as duas medicações por mais três meses (fase de continuação). Após este período, a perfenazina foi retirada, gradualmente, em quatro semanas, e o tratamento foi mantido apenas com fluoxetina por mais oito meses. Pacientes que voltaram

a preencher critério para depressão maior de acordo com o DSM IV, ou que apresentaram escore maior ou igual a 17 na Ham-D, ou desenvolveram idéias delirantes foram considerados como tendo sofrido recaída. Trinta (75%) dos 40 pacientes iniciais atingiram critério de remissão durante as cinco primeiras semanas (tratamento agudo). Destes, oito (27%) recaíram durante os dois meses de retirada da perfenazina.

Discussão

O primeiro mostrou ser um estudo bem controlado, com grupo controle e randomização, porém com um tamanho pequeno de amostra. A dose utilizada de antipsicótico (perfenazina 12 a 16 mg/dia) foi relativamente baixa (Gareri *et al.*, 2003), embora se trate de grupo de pacientes com mais de 50 anos. Houve uma média maior de ocorrência de efeitos colaterais extrapiramidais e quedas nos pacientes tratados com combinação de antipsicótico e antidepressivo quando comparados aos que receberam monoterapia com antidepressivo. Além disso, no grupo tratado com combinação de medicação, 43% dos pacientes desenvolveram discinesia tardia. Nenhum paciente do grupo tratado apenas com antidepressivo desenvolveu discinesia tardia (Meyers *et al.*, 2001). O resultado do estudo não confirmou a hipótese inicial de que pacientes randomizados para tratamento com combinação de antidepressivo e antipsicótico teriam menor taxa de recaída do que os tratados apenas com antidepressivo. E sugere que a terapia de continuação que utiliza combinação de drogas não é superior à monoterapia. Portanto, a baixa taxa de recaída nos pacientes tratados em monoterapia e as altas taxas de complicações neuromusculares nos pacientes tratados conjuntamente com perfenazina (Meyers *et al.*, 2001) fala contra o tratamento de continuação com antipsicótico convencional em pacientes idosos após remissão com ECT.

O segundo estudo mostrou-se pouco controlado, aberto, sem grupo controle e randomização, além do pequeno tamanho da amostra. Neste estudo, o tratamento agudo do quadro de depressão psicótica foi variado (antidepressivos, antipsicóticos, ECT e lítio) e o resultado encontrado pode ter sofrido influências por este fato. Ocorreu maior taxa de retorno de sintomas nos pacientes tratados inicialmente com ECT e posteriormente com antidepressivo em monoterapia (53%) do que entre os pacientes que foram tratados com antidepressivo e antipsicótico agudamente e na fase de manutenção (25%) (Flint & Rifat, 1998). Os dois estudos possuem resultados contraditórios.

O terceiro estudo mostrou-se bem controlado, porém sem grupo controle, não comparativo e com pequeno tamanho da amostra. As doses utilizadas, fluoxetina 20 a 40 mg/dia e perfenazina $30,7 \pm 3,7$ mg/dia, foram mais eficazes que no primeiro estudo

(Gareri *et al.*, 2003). O estudo sugere que, na maioria dos pacientes com depressão psicótica, o antipsicótico pode ser retirado após quatro meses de tratamento combinado (fluoxetina e perfenazina), porém há uma minoria significativa que requer um tratamento com antipsicótico por tempo maior (Rothschild & Duval, 2003).

Poucas pesquisas, artigos e revisões versam sobre o tratamento nas fases de continuação e manutenção da depressão psicótica. Não foi encontrada abordagem deste tema nos livros-textos, e de acordo com Alexopoulos *et al.*, em *A summary of the expert consensus guidelines 2001*, há discrepância na opinião de especialistas no tratamento de depressão psicótica após remissão, o que reflete a falta de estudos específicos (neste levantamento, 44% dos especialistas continuariam a medicação antipsicótica por seis meses, 20% por um a dois meses, 8% por nove meses, 14% por um ano e 12% por mais de um ano) (Alexopoulos *et al.*, 2001).

Para Coryell (1996), que vem estudando depressão psicótica, enquanto não houver um estudo formal a respeito do tratamento de manutenção/continuação, o manejo prudente deve ser o de diminuir gradualmente e retirar a medicação antipsicótica utilizada no tratamento agudo assim que houver remissão dos sintomas (Coryell, 1996). Um dos principais riscos relacionados ao uso de antipsicótico típico é a ocorrência de discinesia tardia. O risco pode aumentar significativamente após três meses de exposição a esta classe de droga. O uso de antipsicótico de nova geração pode ser uma alternativa, porém não há evidências diretas disponíveis ainda.

A seguir, relatamos dois casos de pacientes em acompanhamento ambulatorial, no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de depressão psicótica, nos quais os antipsicóticos foram suspensos com sucesso, embora tenham gerado muitas dúvidas quanto ao manejo clínico.

Caso 1

A.E.S., 30 anos, sexo feminino, solteira, branca, desempregada, católica não-praticante. Paciente previamente hígida iniciou em setembro de 2001 com alteração do sono, acordava muito cedo, irritava-se com facilidade, discutia com maior frequência em casa, passava a maior parte do tempo triste, não tinha ânimo e preferia ficar isolada em seu quarto. Os pensamentos estavam voltados para suas dificuldades, julgava não ser capaz de ter amigos e namorado, que ninguém poderia gostar dela por ser feia e não conseguiria jamais um emprego. Começou a apresentar alucinações auditivas, vozes desconhecidas chamavam seu nome e a culpavam por todas as desgraças. Começou a apresentar comportamentos estranhos em casa, gritava, saía correndo pela rua com pouca roupa, chorava muito

e não conseguia mais ajudar sua mãe em casa. Foi internada no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas com diagnóstico de transtorno depressivo com sintomas psicóticos, sendo introduzidos haloperidol 5 mg/dia e imipramina até 200 mg/dia, com remissão total do quadro em 50 dias, quando recebeu alta hospitalar. Durante o seguimento ambulatorial, a paciente continuou recebendo as mesmas medicações e doses utilizadas durante a internação. Em uma consulta, apresentou-se com rigidez muscular e tremores de extremidade intensos, mesmo em uso de biperideno; então, optou-se por trocar o haloperidol por antipsicótico atípico e foi introduzido ziprasidona 40 mg/dia. Paciente não voltou a apresentar sintomas psicóticos desde a internação nem sintomas que preenchessem critérios para episódio depressivo. Em abril de 2002, após 25 semanas com antipsicótico, foi reduzida a dose de ziprasidona para 20 mg/dia. Como a paciente permaneceu sem alteração do quadro psiquiátrico, em junho de 2002 esta medicação foi retirada, e a paciente permaneceu apenas com antidepressivo. Não apresentou recorrência de sintomas psicóticos ou episódio depressivo até o momento de sua última consulta, em novembro de 2003.

Caso 2

M.A.M., 48 anos, sexo feminino, branca, casada, evangélica, dona-de-casa, dois filhos. Paciente iniciou tratamento psiquiátrico em 1990 com diagnóstico de transtorno depressivo. Em maio de 2000 apresentou novo episódio depressivo: sentia-se desanimada, não conseguia sair da cama para cuidar da casa, não conseguia dormir bem, acordava diversas vezes durante a noite e depois de determinada hora da madrugada não voltava mais a dormir. Triste, pensava que iria morrer e que merecia morrer. Começou a ouvir vozes que a xingavam, falavam que era preguiçosa e que não sabia cuidar da casa. Passou a reclamar com a família que os vizinhos a perseguiam e falavam mal dela, não saía mais de casa porque tinha medo de andar sozinha na rua e passava a maior parte do tempo deitada na cama. A família procurou o psiquiatra que a tratava, foi feito diagnóstico de depressão psicótica, trocado antidepressivo que vinha fazendo uso, amitriptilina por imipramina até 150 mg/dia, e introduzido risperidona 2 mg/dia. Após dois meses houve melhora parcial dos sintomas. A paciente ainda apresentava alucinações auditivas e humor deprimido apesar de conseguir fazer atividades simples em casa. Foi aumentada a dose de imipramina até 300 mg/dia e risperidona até 4 mg/dia. Na consulta ambulatorial, seis meses após início dos sintomas, a paciente estava bem, fazendo todas as suas atividades diárias e com remissão total dos sintomas. Não voltou a apresentar alucinações auditivas ou crer que vizinhos a perseguiam, apesar de crítica prejudicada em relação

ao período em que esteve psicótica. Em abril de 2002 foi diminuída a dose de risperidona para 2 mg/dia. Na consulta seguinte, o marido apresentou-se junto à paciente, dizendo estar com medo que esta voltasse a ter sintomas psicóticos porque, desde o mês anterior, ela passou a falar sobre os vizinhos e o quanto estes a perseguiram, no entanto, a paciente negava que eles a estavam maldizendo ou perseguindo e negava ter tido alucinações auditivas. Foi optado pela redução gradual da risperidona. Em sete meses foi retirada a risperidona e mantida apenas a imipramina na dose 300 mg/dia. Paciente não apresentou polarização de humor ou sintomas psicóticos, continuou a desempenhar suas atividades regularmente até a data da última consulta, em novembro de 2003.

Observação

Tanto no primeiro quanto no segundo caso o tratamento do quadro agudo foi pouco eficaz devido à demora na remissão dos sintomas. Durante o levantamento dos prontuários, verificou-se que a paciente do primeiro caso, durante a internação, apresentou inúmeros efeitos colaterais advindos do uso da imipramina, o que dificultou o rápido aumento da dose e, possivelmente, retardou a melhora dos sintomas. No segundo caso, a paciente acompanhada ambulatorialmente teve consultas logo que se iniciou o quadro, dois e seis meses após o início dos sintomas. Portanto, não houve ajuste da dose das medicações de forma adequada devido ao longo intervalo entre as consultas. Assim, pode-se, inclusive, pensar em uma remissão espontânea dos sintomas devido ao longo tempo em que se observou a resposta.

É importante ressaltar que o antipsicótico utilizado inicialmente no tratamento da paciente do primeiro caso, haloperidol, precisou ser trocado por um antipsicótico atípico, ziprasidona, devido aos efeitos colaterais. O que corrobora a constatação de Meyers *et al.* de que o uso de antipsicóticos convencionais deve ser evitado (Meyers *et al.*, 2001), reforçando a necessidade de pesquisas com antipsicóticos atípicos. No segundo caso, a paciente foi tratada desde o início com risperidona e não houve necessidade de troca do antipsicótico. Nota-se também que, em ambos casos, o antipsicótico foi suspenso com sucesso. No primeiro caso, esta medicação foi utilizada por 25 semanas, retirada gradualmente ao longo de oito semanas e a paciente ficou bem até sua última consulta, 17 meses após suspensão do antipsicótico. No segundo caso, a paciente fez uso de risperidona por 17 meses após remissão dos sintomas. Essa medicação foi retirada lentamente e paciente permaneceu bem, sem o antipsicótico por 12 meses e sem retorno dos sintomas, até a data de sua última consulta.

Em ambos casos, o resultado foi bem-sucedido com uso do antipsicótico por um longo tempo e a retirada gradual. Porém, resta a dúvida: poderia o

antipsicótico ter sido reduzido logo após a remissão dos sintomas psicóticos, como coloca Coryell (Coryell, 1996), ou deve-se manter o antipsicótico por tempo maior, como propõe Rothschild (2003)? Se este for o caso, por quanto tempo se deve manter o antipsicótico como tratamento de manutenção?

Conclusão

Depressão psicótica é uma forma grave de transtorno de humor, marcada por um alto índice de recorrência, maior morbidade ao longo do tempo e baixa resposta

ao placebo (Coryell *et al.*, 1984). Tratamento efetivo durante a fase aguda encontra-se bem estabelecido e consiste no uso de eletroconvulsoterapia ou combinação de antidepressivo e antipsicótico (Parker, 1991). O uso de antipsicótico durante a fase de manutenção e fase de continuação é pouco estudado, o uso de antipsicótico típico está relacionado com alto índice de ocorrência de discinesia tardia e deve ser evitado, pois não há estudos que comprovem menor taxa de recorrência ou recaída com seu uso. Os antipsicóticos de nova geração podem ser uma alternativa, porém não existe estudo que evidencie sua eficácia até o momento, ou por quanto tempo deve ser mantido.

Referências bibliográficas

- ALEXOPOULOS, G.S. et al. - Pharmacotherapy of Depression in Older Patients: A summary of the expert consensus guidelines. *J Psyc Practice* 2001;361-76.
- BALDWIN, R.C. - Delusional and non-delusional depression in late life: evidence for distinct subtypes. *Br J Psychiatry* 1988;153:39-44.
- CORYELL, W. - Psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57 (suppl 3):27-31.
- CORYELL, W.; ENDICOTT, J.; KELLER, M. - The importance of psychotic features to major depression: course and outcome during a 2-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:78-85.
- CORYELL, W.; PFHOL, B.; ZIMMERMAN, M. - The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression *J Nerv Ment Dis* 1984;172:521-8.
- CORYELL, W. & TSUANG, M.T. - Primary unipolar depression and the prognostic importance of delusions. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1181-4.
- FLINT, A.J. & RIFAT, S.L. - Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2):178-83.
- GARERI, P; DE FAZIO, P et al. - Conventional and atypical antipsychotics in the elderly: a review. *Clinical Drug Investigation* 2003;23(5):287-322.
- KAPLAN, H.I. & SADOCK, B.J. - *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol I, 6th ed. Baltimore, Md: Wilians & Wilkins; pp. 1123-52, 1995.
- LYCOURAS, L.; CHRISTODOULOU, G.N.; MALLIARAS, D.; STEFANIS, C. - The prognostic importance of delusions in depression: a 6-years prospective follow-up study. *J Affect Disord* 1994;32:233-8.
- MAJ, M.; PIROZZI, R.; DI CAPRIO, E.L. - Major depression with mood- congruent psychotic features: a distinct diagnostic entity or a more severe subtype of depression? *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:439-44.
- MEYERS, B.S.; KLIMSTRA, S.A. et al. - Continuation treatment of delusional depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:415-22.
- MURPHY, E. - The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry* 1983;142:111-9.
- PARKER, G.; HADZI-PAVLOVIC, D.; HICKIE, I. et al. - Psychotic depression: a review and clinical experience. *Aus NZ J Psychiatry* 1991;25:169-80.
- ROBINSON, D.G. & SPIKER, D.G. - Delusional depression: a one year follow-up. *J Affect Disord* 1985;9:79-83.
- ROTHSCHILD, A.J. & DUVAL, S.E. - How long should patients with psychotic depression stay on antipsychotic medication? *J Clin Psychiatry* 2003;64:390-6, 2003.
- SCHATZBERG, A.F. & ROTHSCHILD, A.J. - Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 1992;149:733-45.
- SPIZZER, R.L.; ENDICOTT, J.; ROBINS, E. - Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:773-82.