

Dr. Teng Chei Tung – CRM-SP: 65297

- MD, PhD
- Coordenador dos serviços de interconsultas e de pronto-socorro do IPQ-HC-FMUSP
- Prof. colab. Departamento de Psiquiatria FMUSP
- Membro da comissão científica da ABRATA
- Médico supervisor – IPQ-HC-FMUSP

Dr. Lucas Tokeshi – CRM-SP: 161677

- Médico residente de psiquiatria do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas FMUSP

INTRODUÇÃO

O tratamento da depressão ainda está restrito a evidências que comprovem sua eficácia avaliada por escalas que agregam um grupo heterogêneo de sintomas, tais como o *Hamilton Depression Rating Scale*, gerando taxas modestas de eficácia e diferenças sem significado clínico entre antidepressivos diferentes¹. A partir de estudos direcionados, sintomas específicos poderiam indicar eficácia específica de determinado antidepressivo, como, por exemplo, insônia poder determinar uma eficácia maior de um antidepressivo sedativo sobre um antidepressivo ativador (dopaminérgico). Entretanto, evidências consistentes ainda estão faltando. Este caso ilustra uma resposta específica de um antidepressivo a um tipo de sintoma comum que é a ruminação. Aspectos neurobiológicos da ruminação também serão discutidos posteriormente.

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

T.J.B., 34 anos, sexo masculino, casado, um filho, gerente de marketing, superior completo em administração, pós-graduação em marketing.

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

O paciente relatou que sempre fora um rapaz muito ansioso, tenso com tudo que fazia no seu dia a dia, porém sempre muito confiante e positivo, obstinado e certo de que seria alguém que faria sua marca no mundo. Sempre se preocupou em fazer tudo dar certo, sobretudo no que diz respeito à sua saúde e a de sua família. Tinha o hábito de ligar para os pais e a irmã todos os dias para verificar se estavam bem, mas não percebia que isso o atrapalhava. Tinha muitos amigos e era visto como um líder natural, apoiado por todos, em todos os trabalhos que fez. Trabalhou em alguns bancos, sentiu-se preso, como se fosse um "peixe dentro de um aquário pequeno". Perdeu o emprego há dois anos, ficando nessa condição por um período de seis meses, o que o deixou bem ansioso e depressivo. Tinha dificuldade para conciliar o sono e, quando o fazia, tinha sono leve. Acordava muito tarde, taquicárdico e com falta de ar, opressão no peito e se sentindo desesperançoso e angustiado. Olhava a cada cinco minutos seus e-mails e os sites de ofertas de vagas, esperando por respostas positivas de pedidos de emprego. Ficou apavorado com o seu futuro, pois a esposa estava grávida do seu primeiro filho quando ele perdeu o emprego. Não conseguia parar de pensar que eles ficariam pobres, miseráveis, morando debaixo da ponte, que ele não conseguiria dar a educação que o filho mereceria, que a esposa o abandonaria, que os pais morreriam. Os pensamentos ficavam reverberando, mudando de um para outro; tinha a sensação de que os pensamentos se acumulavam, o que o impedia de se concentrar na leitura ou em programas de TV. Emagreceu 5 kg, sem apetite algum. Parou de fazer ginástica, começou a

evitar sair de casa e deixou de encontrar os amigos. Culpava-se por ficar irritado com o filho e a esposa. Chegava a pensar que a morte seria um alívio, mas tinha um forte senso de responsabilidade e sabia que nunca iria tentar o suicídio. O desejo sexual tinha caído muito. Durante o período de desemprego, ele procurou um médico cardiologista, que o diagnosticou com episódio depressivo. Foi-lhe prescrita sertralina até a dose de 100 mg. Com essa dose, houve melhora discreta da disposição e da qualidade do sono, porém os pensamentos continuavam intensos e provocavam muito sofrimento. Ele procurou, após três meses, um médico psiquiatra, que substituiu o medicamento anterior por escitalopram até 20 mg. Houve melhora mais consistente da disposição, da concentração e do sono, possibilitando que ele voltasse a fazer ginástica, saísse com os amigos e melhorasse a relação com a esposa. Porém, os pensamentos catastróficos com relação ao seu futuro ainda ocorriam, com discreta melhora da intensidade e da frequência.

Ele conseguiu um emprego, em março de 2016, como gerente de marketing de uma empresa multinacional de artigos esportivos. Após um ânimo inicial, menor do que seria esperado por uma conquista dessa dimensão, ele apresentou piora importante das preocupações, manifestando medos frequentes de não conseguir dar conta das exigências do emprego, de não acordar a tempo de ir para o trabalho. Nessa época, acordava à noite preocupado com o filho, com temor de que ele não estivesse respirando. Ainda estava em uso de escitalopram 20 mg. Toda reunião era um sofrimento, e quase entrava em pânico quando tinha que apresentar algum relatório ou resultado nesses encontros. Sua vida sexual zerou nesse período. Suava frio quando ia sair de casa para o trabalho. O apetite diminuiu, voltou a perder peso e seu sono foi piorando. Em setembro de 2016, precisou viajar para o exterior e não conseguiu embarcar, pois começou a passar mal, com muita tontura e falta de ar. Achava que estava tendo um derrame cerebral. Foi para um pronto-socorro onde, após exames, descartou-se causa clínica, atribuindo-se o quadro a questões psicológicas. Viagrou uma semana depois. Com dificuldade, conseguiu superar o medo. Preci-

sou viajar mais duas vezes até o presente momento, sem restrições. Apesar de receber um retorno positivo dos seus superiores, estava sempre achando que não estava fazendo nada direito. Não conseguia parar de pensar que poderia ser despedido, que a família iria sofrer por sua causa e ficava fazendo planos do que tinha que fazer se fosse demitido. Ficava muito quieto em casa, quase não conversava com a esposa, não conseguia brincar com o filho pequeno e evitava, ao máximo, o contato com colegas durante o trabalho. Sentia uma carga emocional muito grande e vivia com os nervos à flor da pele, assustado com pequenos barulhos. Teve algumas crises de choro, em que ficava dentro do carro antes de entrar no trabalho ou em casa. Voltou a ter pensamentos de morte, dessa vez mais intensos e mais estruturados, mesmo tendo a certeza de que não teria coragem de se matar. Procurou uma nova possibilidade de tratamento, um pouco descrente com relação às chances de conseguir superar as suas dificuldades. Não parava de pensar nos problemas antes de dormir, o que dificultava o sono. Acordava cansado e desanimado, demorava meia hora após o café da manhã para conseguir tomar coragem e ir para o trabalho. Negou ter sintomas hipomaniacos na vida, assim como sintomas obsessivos ou autorreferentes. Negou ter restrições para locais cheios ou medo de passar mal em avião.



ANTECEDENTES PESSOAIS

- Nascido de parto normal, sem intercorrências de gestação ou parto.
- Não apresentou alterações no desenvolvimento neuropsicomotor na infância.
- Já teve episódios de hipoglicemia em diversas situações de pré-síncope.
- Diversas otites na infância.



ANTECEDENTES FAMILIARES

- Pai era explosivo, por vezes depressivo, nunca se tratou.
- Mãe era sempre depressiva, meio parada, ficava só em casa, passiva.
- Uma irmã mais nova bem ativa, calma e bem-sucedida.

HÁBITOS

Consumia álcool eventualmente, em finais de semana. Negou uso de drogas psicoativas, exceto da *cannabis*, com uso regular até quatro anos atrás, quando o abandonou. Relatou que o uso de *cannabis* dava sono, sensação de lentidão e poucas alterações psicológicas, sem muito aumento da intensidade da interação social.

EXAME PSÍQUICO

Ao exame psíquico, o paciente estava com boa apresentação geral, vestindo terno, mas ansioso, com sudorese discreta, porém notável. Leve inquietação psicomotora, fala monocórdica, exceto quando relatava suas preocupações. Humor levemente polarizado para depressão, tônus ligeiramente aumentado, denotando ansiedade contida. Sem ressonância afetiva para estímulos positivos. Discurso lento, com latência discreta do mesmo. Pensamento sutilmente lentificado, com ruminatórias depressivas, ansiosas, profundas e intensas. Discreta lentificação psicomotora. Sem delírios e outros prejuízos graves do juízo. Não apresentava alterações de sensopercepção ou quanto à crítica do estado mórbido.

EXAME FÍSICO

- Sem alterações ao exame físico.

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

- Transtorno de ansiedade generalizado.
- Transtorno depressivo recorrente.

TRATAMENTO

Foi suspenso o escitalopram e introduzida a fluvoxamina 50 mg, com aumento progressivo até 100 mg em duas semanas, e clonazepam 0,5 mg quando insone ou com ansiedade excessiva.

EVOLUÇÃO

O paciente retornou após seis semanas, descrevendo uma melhora substancial dos pensamentos recorrentes e desesperadores. Houve reincidência de sintomas físicos de ansiedade (taquicardia, tonturas, falta de ar, tremores) ocasionais e relativamente intensos, que foram controlados com clonazepam 0,5 mg até dois comprimidos ao dia. A qualidade do sono melhorou, apresentando alguma sonolência diurna, o que o prejudicava um pouco no trabalho. Porém, o alívio dos pensamentos foi uma das melhores coisas que poderia ter acontecido. Apresentou melhora do sono e da disposição. O desejo sexual continuou prejudicado, com discreta melhora. O relacionamento familiar melhorou muito. Sentia-se mais espontâneo, mais verdadeiro,

menos tenso e sem angústia. Ainda não tinha iniciado terapia cognitiva comportamental, porém estava desejoso de começar, apenas estava esperando pelas suas férias, que iriam iniciar em algumas semanas.

DISCUSSÃO

Esse caso ilustra uma condição muito frequente: a de um paciente cujo quadro predominante foi sempre de ansiedade intensa com tendência a ruminatórias ansiosas e depressivas.

Ruminação pode ser definida como "um modo de responder a um sofrimento que envolve focar repetida e passivamente em sintomas de sofrimento e nas possíveis causas e consequências desses sintomas"². Elevados níveis de ruminação podem ser correlacionados a prejuízos na capacidade de raciocinar, na resolução de problemas e na interação social, e a indivíduos mais susceptíveis a transtornos depressivos², além de aumento de chance de recaída³. Uma das possíveis formas de compreender os mecanismos de funcionamento da ruminação é avaliar o funcionamento da *Default Network*.

A *Default Network* fundamenta-se em regiões cerebrais que, em estudos de neuroimagem funcional^{4,5}, mantêm-se ativas durante períodos de repouso, em pensamento autorreflexivo e cujo grau de supressão é associado a uma melhor performance em atividades que requerem atenção⁵.

Essa rede, composta pelo cíngulo posterior, porções do córtex parieto-lateral, assim como por porções do lobo temporal medial e do córtex pré-frontal medial⁶, parece estar implicada em diversos quadros psiquiátricos^{7,8}.

Em pacientes com transtorno depressivo maior, essa rede encontra-se hiperativada e hiperconectada⁵, além de se relacionar diretamente com a manifestação de ruminatórias, de acordo com estudos de neuroimagem⁵.

Essa correlação é observada em uma hiperconectividade dessa rede neural com o cíngulo subgenual⁹, uma região com volume reduzido em relação a controles em paciente com depressão maior⁹. Esse achado pode estar relacionado à função do cíngulo subgenual anterior, que é ligado à transmissão de influências emocionais da circuitaria límbica para áreas pré-frontais corticais⁸.

Nesses pacientes, um predomínio no funcionamento da *Default Network* em contraposição à *Task-Positive Network* parece se associar a um maior nível de ruminatórias mal adaptativas e de conteúdo depressivo¹⁰.

A manifestação de ruminatórias não se limita, todavia, a quadros de humor^{11,12}. Em pacientes cuja capacidade de controle cognitivo esteja afetada, como no transtorno de ansiedade generalizada, pode ser encontrada uma maior predisposição a pensamentos ruminantes além dos efeitos deletérios de preocupação, presentes mesmo com um controle para níveis de sintomas depressivos⁷.

A despeito de ampla evidência que relaciona a *Default Network* a uma grande pletoira de patologias neuropsiquiátricas, os dados sobre o efeito do tratamento nessa rede são escassos⁸. Todavia, alguns estudos já se debruçam sobre o impacto da medicação sobre as anomalias encontradas na *Default Network* dos pacientes com quadros de transtorno depressivo maior¹³⁻¹⁵.

Após o tratamento com antidepressivos, já é possível encontrar normalização de atividade cerebral em pacientes remitidos em relação ao quadro de humor, com um estudo indicando que 30% das conexões funcionais haviam voltado à normalidade¹⁴. Todavia, nota-se a persistência de conectividade funcional anormal no córtex pré-frontal^{15,16}, que se correlaciona com maior risco de recaída¹⁷. Essa conectividade anormal apresentou, entretanto, resposta à terapia cognitiva comportamental¹⁸.

A relação entre esses estudos quanto ao tratamento sugere a importância da associação do tratamento medicamentoso ao não farmacológico com a finalidade de remissão dos sintomas e diminuição da incidência de recaídas.

Nesse caso, os episódios depressivos responderam aos tratamentos com sertralina e escitalopram de forma parcialmente satisfatória, porém as ruminatórias não responderam adequadamente aos dois tratamentos. Aparentemente, esse resíduo sintomatológico poderia estar relacionado à tendência de recaída do quadro depressivo, mesmo na vigência da medicação eficaz. A fluvoxamina teria uma eficácia específica para ruminatórias depressivas e ansiosas nesse paciente, o que sugere a possibilidade de que antidepressivos tenham eficácia diferenciada para sintomas específicos como a ruminação. Estudos clínicos seriam de grande importância para esclarecer essa questão clínica, pois, se houver maior especificidade terapêutica de um antidepressivo sobre outros nesse tipo de sintoma, maiores seriam as taxas de remissão numa primeira tentativa terapêutica, melhorando as chances de eficácia do tratamento antidepressivo e diminuindo o tempo para se atingir remissão nesse tipo de paciente.

Referências Bibliográficas: 1. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM, Trivedi MH, Krystal JH, McCarthy G. Reevaluating the Efficacy and Predictability of Antidepressant Treatments: A Symptom Clustering Approach. *JAMA Psychiatry*. Publicado online 22 Feb 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0025 2. Nakajima M, Takano K, Tanno Y. Adaptive functions of self-focused attention: Insight and depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res*. 2017 Jan 11;249:275-80. 3. Li B, Liu L, Friston KJ, Shen H, Wang L, Zeng LL, et al. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;74(1):48-54. 4. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry*. 2011 Aug 15;70(4):327-33. 5. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012;8:49-76. 6. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Delidji P, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011 Oct;6(5):548-55. 7. Lois G, Wessa M. Differential association of default mode network connectivity and rumination in healthy individuals and remitted MDD patients. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Nov;11(11):1792-801. 8. Lehmann M, Selfritz E, Henning A, Walter M, Böker H, Scheidegger M, et al. Differential effects of rumination and distraction on ketamine induced modulation of resting state functional connectivity and reactivity of regions within the default-mode network. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Aug;11(8):1227-35. 9. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jan;61(1):34-41. 10. Farb NAS, Anderson AK, Bloch RT, Segal ZV. Mood-linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2011 Aug 15;70(4):366-72. 11. Qin J, Shen H, Zeng LL, Jiang W, Liu L, Hu D. Predicting clinical responses in major depression using intrinsic functional connectivity. *Neuroreport*. 2015 Aug 19;26(12):675-80. 12. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci*. 2008 Sep;3(5):400-24. 13. Nejad AB, Fossati P, Lemogne C. Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Front Hum Neurosci*. 2013 Oct 10;7:666. 14. Busatto GF. Structural and functional neuroimaging studies in major depressive disorder with psychotic features: a critical review. *Schizophr Bull*. 2013 Jul;39(4):776-86. 15. Kircanski K, Thompson RJ, Sorenson J, Sherdell L, Gotlib IH. The everyday dynamics of rumination and worry: precipitant events and affective consequences. *Cogn Emot*. 2017 Jan 20;1-13. 16. Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Carney MJ, et al. The significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *Yale J Biol Med*. 2016 Mar;89(1):49-57. 17. Yoon KL, LeMoult J, Hamedani A, McCabe R. Working memory capacity and spontaneous emotion regulation in generalised anxiety disorder. *Cogn Emot*. 2017 Feb 3;1-7. 18. Yoshimura S, Okamoto Y, Matsunaga M, Onoda K, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki SI, Yamawaki S. Cognitive behavioral therapy changes functional connectivity between medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Affect Disord*. 2017 Jan 15;208:610-14. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.017.