

Dr. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro - CRM SP: 36139

- Doutora em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP
- Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP
- Membro da Comissão de Atenção à Saúde do Médico da ABP
- Coordenadora da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio da ABP
- Conselho Científico da ABRATA – Associação Brasileira de Portadores de Transtorno Afetivo - www.abrata.org.br.

INTRODUÇÃO

Os estudos epidemiológicos apontam a comorbidade de dois ou mais diagnósticos psiquiátricos como uma situação mais comum do que a presença de apenas um transtorno mental¹. A depressão é prevalente com transtorno de ansiedade, transtorno de abuso de substâncias e transtornos da alimentação, mas pode ocorrer com outros transtornos psiquiátricos, bem como associada a condições médicas. A presença de comorbidade na depressão implica em doença de curso crônico, de difícil tratamento e com sintomas residuais.

A neuroprogressão pode ocorrer por influência de estressores psicossociais e físicos, aliados à vulnerabilidade, como herança genética ou lesão celular, que podem causar danos nos neurônios e nas células cerebrais, decorrentes de inflamação. Esse processo é cíclico e leva à resistência ao tratamento, com maior neuroprogressão e, conseqüentemente, piora da depressão².

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

E.C.S., 38 anos, masculino, casado, gerente de marketing em banco, natural de Campo Grande, MS, há 20 anos em São Paulo, SP.

QUEIXA E DURAÇÃO

Ideia prevalente, falha de memória e raciocínio, desânimo, insônia, depressão e impulsividade há meses.

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

E.C.S., desde os 16 anos, tinha problemas de ansiedade e ejaculação precoce. Veio para São Paulo para estudar na FGV (Fundação Getúlio Vargas). Durante a faculdade, começou a ter crises de ansiedade frequentes: a cada prova tinha taquicardia, fôlego curto, tensão muscular e insônia. Procurou tratamento médico, foi feito o diagnóstico de ansiedade generalizada, e foram-lhe prescritos clonazepam 0,5 mg/dia e fluoxetina 20 mg/dia. Obteve melhora e seguiu o curso. Apresentou algumas crises de pânico, aumentou a fluoxetina para 40 mg/dia, com melhora. Iniciou estágio em banco, com excelente desempenho (sic). Tinha a preocupação constante de fazer o seu melhor, hipervigilância, medo de errar, tensão muscular, suores, tremores, bloqueios anímicos e insônia. Terminou a faculdade, conseguiu manter-se no banco, foi contratado por ser excelente funcionário. Aos 29 anos, E.C.S. casou-se com uma arquiteta. Logo apareceu a notícia de uma gravidez. Ficou apreensivo, imaginando se estava preparado para ser pai, mas, no terceiro mês, a esposa perdeu o bebê. E.C.S. sentiu-se culpado pela perda. Nesse período, o diagnóstico de depressão

foi realizado, e a medicação foi trocada por sertralina 150 mg/dia. Após um período, a crise depressiva voltou: contas penduradas, medo do desemprego, medo de afetar o seu equilíbrio emocional. E.C.S. passou a não conversar e não reclamar. Passou a ter jornada exaustiva, falta de pausas, divisão injusta de tarefas, não reposição das horas extras trabalhadas. Tudo isso potencializou o transtorno depressivo. Com as demissões nos últimos anos, pela crise econômica no país, o paciente sabia que muitos empregados tiveram que acumular funções e ficaram sujeitos à maior pressão e aumento da jornada de trabalho. Após dez meses, nova gravidez da esposa. Apesar do repouso e de todos os cuidados, ela novamente perdeu o filho no quarto mês e meio de gestação. E.C.S. ficou depressivo, com crises de choro, insônia, ansiedade e ruminação depressiva. E.C.S. reclamava que tinha um pensamento constante: "ser o culpado pela morte do segundo bebê também". Ficou afastado do trabalho por cinco dias, mas o medo do desemprego era grande. Passou a tomar cloridrato de venlafaxina de liberação prolongada até a dose de 225 mg/dia, com fumarato de quetiapina 50 mg/dia. E.C.S. referiu que foi o pior período de sua vida, complicado pelos efeitos colaterais da medicação. Seu peso aumentou, a pressão arterial elevou-se e apresentou alterações lipídicas importantes. Procurou cardiologista que prescreveu anti-hipertensivo, e uma sinvastatina como medicação para o colesterol. Substituída a medicação antidepressiva por escitalopram 20 mg/dia. Passou bem por dois anos. Aos 34 anos, foi pai de uma menina. Sentiu-se feliz, mas ao mesmo tempo sentiu-se responsável e isso o angustiava e o deixava sempre preocupado com o futuro. Tinha sobrecarga no trabalho, acabava ganhando prêmios no banco por seu alto desempenho, entretanto havia períodos em que percebia

que estava esquecido, atrapalhado com suas tarefas e com medo de perder o controle. Passou mal por duas vezes com crise hipertensiva necessitando ser internado para controle pressórico. Foi identificado um infarto do miocárdio na segunda internação. Devidamente tratado, teve alta. Tinha aumento de peso, excesso de apetite e alterações laboratoriais importantes nos lipídios. E.C.S. queixava-se, com frequência de lapsos de memória, dificuldades de concentração e raciocínio. Referia, com muita angústia, a ideia prevalente de que sua filha iria morrer enquanto ele estava no trabalho. Ligava diversas vezes para a esposa para saber de sua filha. Não sossegava enquanto não ouvia a voz da menina. Mas, passava um tempo, entrava a angústia e o mesmo pensamento prevalente. E.C.S., nos dois últimos meses, ficou depressivo, com crises de choro, insônia, ansiedade e ruminação depressiva. Não tinha o mesmo desenvolvimento em seu trabalho, evitava faltar, mas percebia que não produzia nada. O medo do desemprego era enorme. Sua pressão arterial tornou a se elevar.



ANTECEDENTES PESSOAIS

- Sem problemas na infância.
- Ansioso na adolescência e exigente consigo mesmo.
- Sempre foi perfeccionista (sic).
- Tabagista por 15 anos, mas parou com tratamento.



ANTECEDENTES FAMILIARES

- Pai falecido de infarto agudo do miocárdio aos 52 anos; ele era depressivo e muito nervoso.
- Mãe com transtorno de ansiedade generalizada, diabética e hipertensa.
- Avô paterno suicidou-se aos 58 anos.
- Outros familiares com depressão.
- Irmão com boa saúde.

CONDUTA

Novamente, foi sugerida a mudança de antidepressivo. Foi suspenso, gradualmente, o escitalopram e introduzida fluvoxamina na dose de 50 mg/dia por quatro dias, após, 100 mg/dia até a dose de 200 mg/dia.

EVOLUÇÃO

Gradativamente, foi melhorando do quadro depressivo e da ansiedade. E.C.S. mencionou sentir-se aliviado com a interrupção da ideia prevalente que o torturava. Seu peso passou a se reduzir, seu apetite se normalizou. A pressão arterial se estabilizou. E.C.S. referiu melhora das funções executivas após três semanas da introdução do novo tratamento. Passou a dormir melhor, sem apneia do sono, após a redução do peso. Também disse ter desempenho sexual satisfatório depois da sua recuperação.

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA (HD)

- Transtorno depressivo recorrente e transtorno de ansiedade generalizada.
- Hipertensão arterial sistêmica e infarto do miocárdio prévio.
- Obesidade e hipercolesterolemia.

DISCUSSÃO

As ideias prevalentes adquirem uma predominância enorme sobre os demais pensamentos e se conservam, obstinadamente. Na mente dessa pessoa - "não consigo pensar em outra coisa" - constituem a queixa típica daquele que experimenta essas ideias, principalmente pela importância afetiva que têm para o indivíduo. Segundo Dalgalarondo³, as ideias prevalentes diferem das obsessivas, pois são egossintônicas, aceitas pelo indivíduo que as produz. Para a pessoa, as ideias prevalentes têm sentido, identificam-se plenamente com elas e colocam a sua personalidade totalmente a seu serviço, baseadas em motivações afetivas pessoais³. Nesses casos, a catatimia, isto é, a influência dos afetos sobre as demais funções psíquicas, manifesta-se de modo evidente³. No presente caso de E.C.S., a ideia prevalente estava presente.

A depressão em pacientes com doença cardiovascular (DCV) é extremamente comum, com prevalência de 17-47%, e está associada a um maior

risco de morbidade e mortalidade. O tratamento da depressão tem sido hipotetizado para reduzir a mortalidade cardíaca. As intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas foram estudadas, parecem ser seguras e, segundo alguns estudos, são eficazes na redução dos sintomas depressivos em cardiopatas⁴.

A comorbidade da depressão com transtornos de ansiedade está associada à doença de maior gravidade, de difícil controle e persistente, com maior prejuízo funcional e no trabalho. Também há diminuição da resposta ao antidepressivo em monoterapia e maior índice de suicídio¹. E.C.S. não chegou a ficar sem trabalho por sua alta qualificação, e sua exigência consigo mesmo. Há uma sobreposição de sintomas entre os quadros depressivos e ansiosos.

Em revisão, Ferrari e Villa⁵ consideraram a complexidade das teorias biológicas que tentam explicar os mecanismos moleculares dessas doenças. Esses autores destacam o envolvimento de processos inflamatórios e as alterações na função mitocondrial e bioenergética neuronal, que não são mutuamente exclusivas, mas, estreitamente correlacionadas, dando uma visão integrada e abrangente da neurobiologia dos transtornos depressivos⁵.

O estresse também pode causar microlesões nos neurônios, levando a uma inflamação crônica que pode estar envolvida na depressão. Essa inflamação crônica pode levar à perda neuronal durante o processo de restauração dessas lesões em áreas específicas do cérebro, entre elas o hipocampo, mais susceptível a lesões⁵.

A hipótese neurotrófica/plasticidade da depressão, proposta há mais de uma década, é agora suportada por múltiplos estudos básicos e clínicos focados no papel das cascatas de sinalização intracelular que governam a proliferação neural e a plasticidade. Pilar-Cuellar e colaboradores⁷ revisaram o estado da arte das mudanças nessas vias de sinalização que parecem estar subjacentes a distúrbios depressivos e ações antidepressivas. Concentraram-se, especialmente, na celularidade do hipocampo, na modulação da plasticidade pela serotonina e em fatores tróficos, tais como fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) por meio de vias de sinalização intracelular-cAMP, Wnt / β -catenina e mTOR. Conectam a hipótese monoaminérgica clássica com a

proliferação/evidência relacionada à neuroplasticidade é uma tentativa atraente e abrangente para melhorar nosso conhecimento sobre os eventos neurobiológicos que levam à depressão e aqueles associados às terapias antidepressivas⁷.

Dentre os fármacos com potencial inovador, devemos lembrar a fluvoxamina, que tem seu primeiro ensaio clínico do papel na depressão datado de 1976, mas é pouco conhecida nesse cenário⁸. Ela é um potente inibidor seletivo de recaptção da serotonina (ISRS), com ação comparável à dos demais antidepressivos e com acentuada eficácia⁹. A fluvoxamina é o antidepressivo que tem maior afinidade, como agonista, ao receptor sigma-1. O receptor sigma-1 é uma proteína chaperona no retículo endoplasmático dos neurônios, próximo à mitocôndria, e regula a sinalização do Ca²⁺ e a sobrevivência celular¹⁰. As alterações nas funções mitocondrial e bioenergética neuronal, conforme mencionado no estudo de Ferrari e Villa são presentes na depressão⁵. Devido à ação do receptor sigma-1, a fluvoxamina estimula o crescimento de neuritos induzidos pelo *nerve growth factor* (NGF) e promove a neuroplasticidade, evitando a apoptose. Reduz o estresse oxidativo no RE, podendo promover a melhora na função cognitiva em diversos transtornos como na esquizofrenia, depressão pós-AVC e *delirium*¹¹.

Segundo estudo de Trivedi e Greer¹², a depressão causa muitas dificuldades sobre a capacidade no trabalho: interfere na concentração, na memória, na tomada de decisão, na realização de atividades. Doença mental e nervosa foi o motivo mais comum para uma ausência no trabalho, segundo a Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OCED)¹³. O absentismo custa caro; o presenteísmo custa ainda mais; indivíduos voltando ao trabalho continuam a descrever dificuldades de desempenho no local de trabalho; associam-se causas distintas e notadamente dificuldades na área de cognição¹³. Outros estudos demonstraram também que, para a maioria dos pacientes que utilizaram a fluvoxamina, o peso se manteve estável ao longo do tratamento; além disso, foi notado baixo nível de disfunção sexual^{8,13}. A fluvoxamina é um antidepressivo eficaz para depressões graves, com eficácia para a neuroproteção e cognição.

Referências Bibliográficas:

1. Manfro GG, Salum Jr GA. Comorbidades na depressão maior com ênfase nos transtornos de ansiedade. In: Lacerda ALT, Quarantini LC, Miranda-Scippa AMA, Del Porto JA. Depressão do neurônio ao funcionamento social. Porto Alegre: Artmed, 2009. p: 123-43. **2.** Moylan S, Maes M, Wray NR, et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):595-606. **3.** Dalgalarondo P. O juízo de realidade e suas alterações. In: Dalgalarondo P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed; 2000. p:132-41. **4.** Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of Depression in Cardiovascular Disease. Review Article. *Depress Anxiety*. 2013; 30(4):328-41. **5.** Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*. 2016;1-19. doi:10.1007/s12035-016-0032-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510505>. Acesso em: 01/02/2017. **6.** Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):742-64. **7.** Pilar-Cuellar F, Vidal R, Diaz A, Castro E, dos Anjos S, Pascual-Brazo J, Linge R, Vargas V, Blanco H, Martínez-Villayandre B, Pazos A, Valdizán EM. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast*. 2013; 2013:537265. doi: 10.1155/2013/537265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23862076>. Acesso em: em 01/02/2017. **8.** Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(4):482-91. **9.** Hayashi T, Stahl SM. The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders. *Drugs Future*. 2009; 34(29):137-46. **10.** Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell*. 2007;131(3):596-610. **11.** Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):6-9. **12.** Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord*. 2014;152-54:19-27. **13.** Serretti A, Mandelli L. Antidepressant and body weight: a comprehensive review and metaanalysis. *J Clin Psych*. 2010;71(10):1259-72.