

Dez pontos-chaves: fluvoxamina



Fernando Jiménez Fernández, "Mitigando ilusiones", óleo sobre tela, 2009.

«Por sua ação sobre os receptores sigma-1, a fluvoxamina apresenta início de ação mais rápido e favorece a melhora do funcionamento cognitivo. Devido à sua ação nesse receptor, a fluvoxamina é eficaz no tratamento da depressão psicótica.»

Pág. 4

Novedades seleccionadas

Dez pontos-chaves: fluvoxamina

Pág. 4

Fluvoxamina: um fármaco antidepressivo diferente com ação sobre o receptor sigma-1

Pág. 6

Expertos invitados

Casos clínicos

Cognição quente e fria: existem diferenças entre os inibidores seletivos de recaptura de serotonina na ação terapêutica depressiva e ansiosa?

Teng Chei Tung, Lucas Tokeshi, Brasil. Pág. 11

Tratamento farmacológico do transtorno depressivo recorrente com ruminação refratária a inibidores seletivos de recaptura de serotonina

Teng Chei Tung, Lucas Tokeshi, Brasil. Pág. 14

Transtorno depressivo

Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro, Brasil. Pág. 18

Depressão e cognição

Marcos Alexandre Gebara Muraro, Brasil. Pág. 22

Claves de Farmacología Clínica

Suplemento Especial de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 5, Número 3 - Mayo 2017

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Farmacología Clínica
Suplemento de Salud(i)Ciencia

indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art Data Bases:

Pág. 4 - Alux Medina, «Sin título», aguada sobre papel, 2013;
pág. 6 - Francisco Sánchez, «Gran demencia», acrílico sobre tela, 2006

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

Dez pontos-chaves: fluvoxamina

British Journal of Pharmacology 105:941-946, 1992



Barcelona, España

1. Um potente inibidor seletivo da recaptação de serotonina com amplas evidências favoráveis

A fluvoxamina é um potente inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) que se associa a maiores frações extracelulares de serotonina do que a fluoxetina, a paroxetina e a sertralina.¹ A fluvoxamina é utilizada há trinta anos na Europa e há mais de vinte anos nos EUA, com o suporte de numerosos estudos que referendam o seu uso no transtorno depressivo maior.²⁻⁴

2. Ação agonista no receptor sigma-1

A fluvoxamina é o antidepressivo com maior ação sobre os receptores sigma-1.⁵ Evidências sugerem que os receptores sigma-1 têm um papel importante no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, como o transtorno depressivo maior.⁶ Por sua ação sobre os receptores sigma-1, a fluvoxamina apresenta início de ação mais rápido e favorece a melhora do funcionamento cognitivo.^{6,7} Além disso, devido à sua ação nesse receptor, a fluvoxamina é eficaz no tratamento da depressão psicótica.⁵

3. Rápido início da ação antidepressiva

Um estudo multicêntrico e duplo-cego mostrou que a fluvoxamina tem início de ação antidepressiva mais rápido que a fluoxetina. Após duas semanas de uso, observou-se que uma proporção maior de pacientes do grupo fluvoxamina respondeu ao tratamento, em comparação com os integrantes do grupo fluoxetina, em uma avaliação feita pela escala de depressão de Hamilton (29% vs. 16%; $p < 0.05$). A proporção de pacientes respondedores à fluvoxamina aumentou progressivamente nas semanas seguintes de uso.⁸

4. Eficácia antidepressiva semelhante à dos demais ISRSs

Dois estudos comparativos diretos com a fluoxetina mostraram eficácia semelhante da fluvoxamina (*odds ratio* [OR]: 1.06; IC 95%: 0.59-1.91; e OR: 0.89; IC 95%: 0.40-2.03, respectivamente).^{8,9} Estudos comparativos também demonstraram que a eficácia da fluvoxamina é semelhante à da sertralina (OR: 0.81; IC 95%: 0.36-1.83; e OR: 1.88; IC 95%: 0.77-4.63),^{10,11} do citalopram (OR: 0.90; IC 95%: 0.50-1.62)¹² e da paroxetina (OR: variando de 0.70 a 1.14).¹³⁻¹⁵

5. Eficácia antidepressiva comprovada em metanálise/revisão sistemática

A revisão sistemática Cochrane, que incluiu 5122 pacientes de 54 estudos, mostrou que a eficácia da fluvoxamina é semelhante à dos antidepressivos tricíclicos (OR para resposta: 0.97; IC 95%: 0.73-1.29) e à dos outros ISRSs (OR para resposta: 0.96; IC 95%: 0.74-1.25).⁴

6. Eficácia antidepressiva comprovada na população brasileira

Um estudo multicêntrico realizado no Brasil observou que aproximadamente 70% dos pacientes com transtorno depressivo maior sob uso de fluvoxamina tiveram uma resposta favorável (redução $\geq 50\%$ na pontuação da escala de depressão de Hamilton) e que mais da metade dos pacientes apresentou remissão. Também foi observada uma melhora significativa na escala de impressão clínica global.¹⁶

7. Eficácia nos transtornos de ansiedade

A fluvoxamina é eficaz no tratamento do transtorno de pânico e do transtorno de estresse pós-traumático. Diversos estudos controlados com placebo demonstraram que o tratamento com fluvoxamina está associado a uma redução significativa das crises de pânico (entre 54% e 100%) e, ainda, apresenta efeitos adicionais à terapia cognitivo-comportamental nos pacientes com esse perfil.¹⁸⁻²¹ A fluvoxamina se mostrou eficaz no tratamento da fobia social e do transtorno de estresse pós-traumático.²²⁻²⁴

8. Segurança cardiovascular

A fluvoxamina não tem efeitos significativos sobre a frequência cardíaca, pressão arterial, contratilidade miocárdica ou eletrocardiograma, tanto em pacientes sem doença cardiovascular, como em pacientes com doença cardiovascular (hipertensão arterial, extrassístoles ventriculares, doença valvar ou doença coronariana estável).^{17,25}

9. Efeito neutro sobre o peso corporal

Uma metanálise que incluiu diversos antidepressivos ISRSs, tricíclicos, inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina e inibidores da MAO demonstrou que a fluvoxamina não promove alterações do peso em seguimento de quatro meses, enquanto outros fármacos, como a mirtazapina, a paroxetina e a amitriptilina, se associaram a ganho de peso.²⁶

10. Menor incidência de disfunção sexual

Uma metanálise de 31 estudos que avaliaram a função sexual de pacientes sob uso de antidepressivos mostrou que a fluvoxamina está associada à menor incidência de disfunção sexual do que fármacos como escitalopram, duloxetina, imipramina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina.²⁷

Transtorno depressivo maior

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença relativamente comum, com prevalência anual estimada entre 3% e 11% da população. O TDM está associado a problemas como incapacitação funcional, perda de qualidade de vida, limitação física e das atividades. Trata-se da quarta doença que mais promove incapacitação.²⁸

O TDM é uma doença crônica e recorrente, com aproximadamente 80% dos pacientes apresentando pelo menos um segundo episódio do transtorno durante a vida. Apesar de sua alta prevalência e importância, o TDM continua sendo uma doença subdiagnosticada, para a qual frequentemente os pacientes não recebem o tratamento adequado.^{28,29}

Fluoxamina

A fluoxamina é um inibidor da recaptção de serotonina (ISRS) utilizado há trinta anos, e existem numerosos estudos que demonstram sua eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior, do transtorno obsessivo-compulsivo e de diferentes transtornos de ansiedade, incluindo um estudo multicêntrico nacional e metanálises.^{1-4,8-25}

A fluoxamina apresenta a mesma eficácia antidepressiva dos demais ISRSs, porém traz diversas vantagens em relação aos outros fármacos de sua classe devido à sua maior ação sobre os receptores sigma-1⁵⁻⁷ e à menor incidência de alguns efeitos adversos.^{26,27}

Evidências crescentes mostram que os receptores sigma-1 estão envolvidos em diversos transtornos psiquiátricos. A fluoxamina é o ISRS com maior ação sobre esses receptores; com isso, ela tem início de ação mais rápido⁶ e é mais eficaz no tratamento da depressão psicótica.⁵ Outras vantagens da fluoxamina, em comparação aos demais antidepressivos, são a menor incidência de disfunção sexual e o efeito neutro sobre o peso.^{26,27}

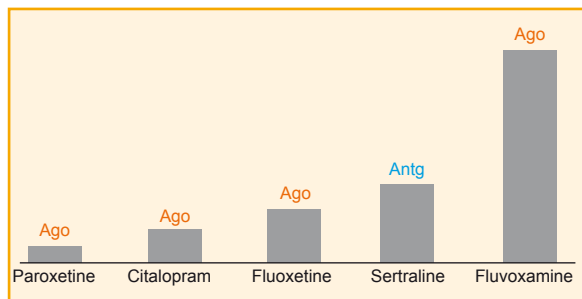


Figura 1. Relação de afinidade pelo receptor sigma-1 entre os antidepressivos. K_i ratio (σ_1/σ_2).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Referências bibliográficas

- Ortiz J, Artigas F. Effects of monoamine uptake inhibitors on extracellular and platelet 5-hydroxytryptamine in rat blood; different effects of clomipramine and fluoxetine. *British Journal of Pharmacology* 105:941-946, 1992.
- Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32:313-334, 1986.
- Ordacgi L, Mendlowicz MV, Fontenelle FL. Management of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine extended release. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5:301-308, 2009.
- Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbuti C, McGuire H, et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006114, 2010.
- Stahl SM. The sigma enigma: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? *J Clin Psychiatry* 69:1673-1674, 2008.
- Ishikawa M, Hashimoto K. The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *J Receptor Ligan Channel Res* 3:25-36, 2010.
- Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des* 18:875-883, 2012.
- Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Hum Psychopharmacol* 18(5):379-384, 2003.
- Rapaport M, Coccaro E, Sheline Y, Perse T, Holland P, Fabre L, Bradford D. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16(5):373-378, 1996.
- Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J, Lydiard RB, Feighner J, Patterson WM, Greist JH. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression* 3(4):163-169, 1995.
- Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, Zanardi R. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: A double-blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 25(5):471-475, 2005.

- Haffmans PM, Timmerman L, Hoogduin C. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study The lucifer group. *Int Clin Psychopharmacol* 11(3):157-164, 1996.
- Anseau M, Gabriels A, Loyens J, Bartholome F, Evrard JL, De Nayer A, et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Hum Psychopharmacol* 9:329-336, 1994.
- Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Nagata M, Nobuhara K, Ochi T, et al. Clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering of the serotonin transporter promoter polymorphism in patients with affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 19(3):175, 2004.
- Kiev A, Feiger A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 58(4):146-152, 1997.
- Porto JAD, Mello AF, Kerr-Correa F, Santos Jr. A, Moreno RA, Santos CHR, et al. Fluvoxamine in the treatment of major depressive disorder: an open multicentric study. *J Bras Psiquiatr* 56(1):17-22, 2007.
- Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine: an Updated Review of its Use in the Management of Adults with Anxiety Disorders. *Drugs* 60(4): 925-954, 2000.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 13(5):321-326, 1993.
- van Megen HJGM, Westenberg HGM, den Boer JA, et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks. *Psychopharmacology* 129:357-364, 1997.
- Den Boer JA, Westenberg HGM. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology* 102:85-94, 1990.
- Bakish D, Hooper CL, Filteau M-J, et al. A double-blind placebo controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 32(1):135-141, 1996.
- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JRT, et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 156:756-760, 1999.
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HGM. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 115: 128-134, 1994.
- Davidson JRT, Weisler RH, Malik M, et al. Fluvoxamine in civilians with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18(1):93-95, 1998.
- Hoehn-Saric R, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine: an Updated Review of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depressive Illness. *Drugs* 46(5):895-924, 1993.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71:1259-1272, 2010.
- Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 29(3):259-266, 2009.
- Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr* 31(Supl I):S7-17, 2009.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156(7):1000-1006, 1999.

Comentário crítico

O primeiro ensaio clínico do papel da fluvoxamina na depressão data de 1976.¹ Trata-se de um potente inibidor seletivo de recaptção da serotonina (ISRS), com ação comparável à dos demais antidepressivos e com acentuada eficácia, que se manteve em todos os guilões para tratamento da depressão.²

A fluvoxamina é o antidepressivo que tem maior afinidade, como agonista, pelo receptor sigma-1, que é uma proteína chaperona no retículo endoplasmático dos neurônios, próximo à mitocôndria, e regula a sinalização do Ca²⁺ e a sobrevivência celular.^{3,4} As alterações nas funções mitocondrial e bioenergética neuronal estão presentes na depressão.⁵

Devido à ação do receptor sigma-1, a fluvoxamina estimula o crescimento de neuritos induzidos pelo nerve growth factor (NGF), promove a neuroplasticidade e evita a apoptose.⁶⁻⁸ Ela também reduz o estresse oxidativo no retículo endoplasmático e pode promover a melhora da função cognitiva em diversos transtornos.⁴ Estudos demonstraram que, para a maioria dos pacientes que utilizaram a fluvoxamina, o peso corporal se manteve estável ao longo do tratamento (acima de quatro meses); além disso, observou-se baixo nível de disfunção sexual.^{1,9}

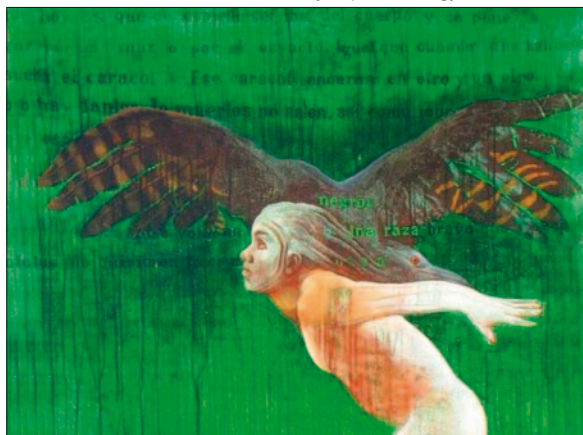
A fluvoxamina é um antidepressivo eficaz para depressões graves e se mostrou bem-sucedida para a neuroproteção e a cognição. Alguns indivíduos continuam a descrever dificuldades de desempenho no local de trabalho, notadamente dificuldades na área de cognição.¹⁰

Referências bibliográficas

1. Westenberg HG, Sandner C. Tollerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 60(4):482-491, 2006.
2. Hayashi T, Stahl SM. The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders. *Drugs Future* 34(29):137-146, 2009.
3. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca2+ signaling and cell survival. *Cell* 131(3):596-610, 2007.
4. Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci* 127(1):6-9, 2015.
5. Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol* 1-19, 2016. 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* 35(3):742-764, 2011.
7. Pilar-Cuellar F, Vidal R, Diaz A, Castro E, dos Anjos S, Pascual-Brazo J, et al. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast* 2013:537265. doi: 10.1155/2013/537265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23862076>. Acesso em: 01/02/2017.
8. 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* 18(5):595-606, 2013.
9. Serretti A, Mandelli L. Antidepressant and body weight a comprehensive review and metaanalysis. *J Clin Psych* 71(10):1259-1272, 2010.
10. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 152-54:19-27, 2014.

Fluvoxamina: um fármaco antidepressivo diferente com ação sobre o receptor sigma-1

Human Psychopharmacology 25:193-200, 2010



Gildford, Reino Unido

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das doenças psiquiátricas mais frequentes, com prevalência de 16.2% na população em geral, e já se tornou a principal causa de incapacidade no mundo.¹ O TDM está associado a altas taxas de morbidade e mortalidade, e também provoca uma piora significativa na qualidade de vida dos pacientes.¹ Os indivíduos com TDM frequentemente apresentam diferentes manifestações, como redução da função cognitiva, delírios, sintomas psicóticos e doenças cardiovasculares.¹⁻⁴

Especificamente em relação à função cognitiva, seu comprometimento é característico do TDM e causa respostas anormais diante do estresse, redução do metabolismo cerebral e atrofia neuronal.¹ A ocorrência concomitante do TDM e da piora cognitiva aumenta o impacto negativo da doença sobre a saúde física, o estado funcional e o risco de mortalidade.² A depressão psicótica caracteriza-se por TDM acompanhado de sintomas psicóticos, como alucinações e/ou delírios, podendo ainda apresentar retardo psicomotor, ideação suicida e alterações neuropsicológicas.³ Por outro lado, a depressão apresenta relação bidirecional com doenças cardiovasculares. Enquanto o TDM está associado ao aumento significativo do risco de insuficiência cardíaca, com agravamento da morbidade e da mortalidade cardiovascular, a doença cardíaca pode causar depressão grave.⁴

A terapia antidepressiva melhorou após a introdução dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), pois estes apresentam menor risco de eventos adversos, em comparação com os antidepressivos tricíclicos e com os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).⁵ Contudo, ainda era necessário o desenvolvimento de fármacos antidepressivos mais eficazes, seguros e com início de ação mais rápido.⁵ Uma limitação da terapia antidepressiva atual é a baixa eficácia na melhora de comorbidades associadas ao TDM.¹ A piora cognitiva própria do TDM persiste mesmo após o controle das manifestações do transtorno de humor.¹ Os sintomas residuais, como ansiedade, distúrbios do sono, sonolência, fadiga e apatia, ocorrem com frequência nos pacientes com TDM em tratamento e estão relacionados ao aumento do risco de recidiva e funcionamento psicossocial inadequado.¹ Além disso, alguns antidepressivos podem afetar negativamente a função cognitiva do paciente devido a sua atividade farmacológica intrínseca. Entre os ISRSs, a paroxetina tem propriedades anticolinérgicas relevantes que podem causar piora clínica significativa, especialmente ao desencadear problemas de memória, confusão mental e dificuldade de concentração.¹

Considerando as limitações de algumas das terapias antidepressivas disponíveis atualmente e o impacto negativo considerável do TDM sobre os pacientes e a sociedade, esforços têm sido destinados à investigação de novos mecanismos fisiopatológicos que permitam o desenvolvimento de estratégias farmacológicas mais eficazes.⁵ Entre os novos alvos moleculares destaca-se o receptor sigma-1, cuja ativação modula as atividades dos sistemas neurotransmissores, das vias de sinalização e das regiões cerebrais envolvidos na fisiopatologia do transtorno depressivo.⁵

Relevância do receptor sigma-1 na fisiopatologia das doenças neuropsiquiátricas

O receptor sigma, inicialmente considerado uma subclasse dos receptores opioides, é uma proteína do retículo endoplasmático de distribuição por todo o organismo, porém com níveis maiores nas áreas límbicas e endócrinas, como o hipocampo, o córtex frontal, o hipotálamo e o bulbo olfatório.⁵ Até o momento, foram descritos dois subtipos de receptores sigma, com funções neurológicas diametralmente opostas.⁶ Devido à sua localização intracelular, o receptor sigma-1 regula diversas funções celulares: sinalização do cálcio, ativação de canais iônicos, translocação e estimulação de proteinoquinases, estado redox celular, liberação de neurotransmissores, diferenciação celular, sobrevivência neuronal e sinaptogênese.⁷ A ativação do receptor sigma-1 promove sua translocação do retículo endoplasmático para a membrana dos neurônios, onde o receptor regula os canais iônicos e a liberação dos neurotransmissores, como a dopamina, o glutamato, a serotonina, a noradrenalina e a acetilcolina, entre outros.⁶ Adicionalmente, o receptor sigma-1 regula a sinalização dos fatores neurotróficos, o que resulta em ações antiapoptose e promove a diferenciação neuronal, o surgimento de neuritos e a mielinização dos oligodendrócitos.⁷ Além de seus efeitos cerebrais, o receptor sigma-1 regula a função cardiovascular por uma série de mecanismos complexos. Estudos experimentais observaram uma redução da expressão do receptor sigma-1 no miocárdio de pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.⁴ Em contraposição aos efeitos benéficos relacionados ao receptor sigma-1, o subtipo 2 está ligado ao mecanismo de ação da cocaína, uma vez que o bloqueio dos receptores sigma-2 diminuiu a dependência em modelos experimentais.⁶

Diversas evidências sugerem um papel potencial do receptor sigma-1 no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos.⁸ Estudos experimentais demonstraram que o receptor sigma-1 está envolvido na piora cognitiva de pacientes com esquizofrenia.⁸ Amostras cerebrais obtidas *post mortem* de pacientes psicóticos revelaram uma redução da expressão do sigma-1 no tecido neuronal.⁸ Modelos experimentais de depressão revelaram que a estimulação do receptor sigma-1 com ligantes específicos, como a igmesina, promove uma rápida ação antidepressiva, que é bloqueada pelo antagonista sigma-1 seletivo NE-100. Outra linha de pesquisa apontou para a existência de TDM em animais *knock-out* para o receptor sigma-1.⁸ Em outros modelos experimentais de comportamento, com administração de agonistas sigma-1 seletivos, como os neuroesteroides, mostrou-se que a ativação desse receptor endoplasmático está associada a ações ansiolíticas e efeitos benéficos sobre o transtorno obsessivo compulsivo (TOC).⁶ Por outro lado, o receptor sigma-1 teria papel importante na gênese de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.⁶ Estudos *post mortem* observaram que a densidade do receptor sigma-1 é reduzida no hipocampo de pacientes com doença de Alzheimer.⁷ Tomografias por emissão de pósitrons em pacientes com doença de Alzheimer também demonstraram uma menor expressão do receptor endoplasmático, em comparação com as imagens de pacientes controle de mesma idade.⁷

Concluindo, diversos estudos experimentais e clínicos sugerem que os receptores sigma-1 estão envolvidos em funções cerebrais superiores e que sua disfunção tem papel crucial na fisiopatologia de doenças neuropsiquiátricas, como a esquizofrenia, transtornos depressivos, transtornos de ansiedade e demência.⁶

Ação dos antidepressivos sobre o receptor sigma-1

Devido aos efeitos benéficos associados à ativação do receptor endoplasmático sigma-1 em diversos transtornos neuropsiquiátricos, tem crescido o interesse em estabelecer possíveis diferenças entre os antidepressivos quanto à capacidade de atuar sobre esse mecanismo de ação secundário. De forma surpreendente, foi estabelecido que diferentes psicotrópicos são capazes de interagir com o receptor sigma-1.⁶ Entre os diversos ISRSs e tricíclicos, a fluvoxamina é o antidepressivo com maior afinidade pelo receptor sigma-1, com maior índice de ocupação, e que tem maior especificidade por esse receptor sigma, em comparação com o subtipo 2 (Figuras 1 e 2).⁶ A capacidade de ligação da fluvoxamina com o receptor sigma-1 foi observada em quinze voluntários sadios para os quais se utilizou a tomografia por emissão de pósitrons. Após a administração oral de uma dose única, a fluvoxamina foi capaz de se ligar ao receptor sigma-1 em todas as regiões cerebrais de forma dose-dependente, com doses entre 50 mg e 200 mg, e atingiu ocupação próxima a 60% (Figura 3).⁹ Por outro lado, a paroxetina, um ISRS com baixa afinidade pelo receptor sigma-1, não teve ocupação desse receptor endoplasmático com taxa observável após o uso de 20 mg.⁹ Esses achados sugerem que a ativação do receptor sigma-1 pode estar entre os benefícios da fluvoxamina.⁹

A importância da ativação do receptor sigma-1 no mecanismo de ação da fluvoxamina foi demonstrada em diferentes modelos comportamentais. Os efeitos positivos da fluvoxamina em um modelo experimental de TOC foram atenuados pelo bloqueio específico do receptor sigma-1.⁸ Além disso, estudos pré-clínicos mostraram que a fluvoxamina, diferentemente da sertralina e da paroxetina, é capaz de atenuar a piora cognitiva induzida experimentalmente em modelos animais.¹⁰ Esse efeito benéfico não ocorreu quando se administrou

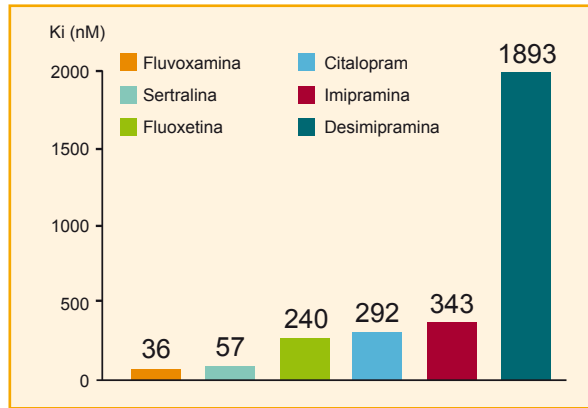


Figura 1. Afinidade dos diferentes antidepressivos pelo receptor sigma-1. Adaptado de: Stahl SM. The sigma enigma: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? J Clin Psychiatry 69:1673-1674, 2008.

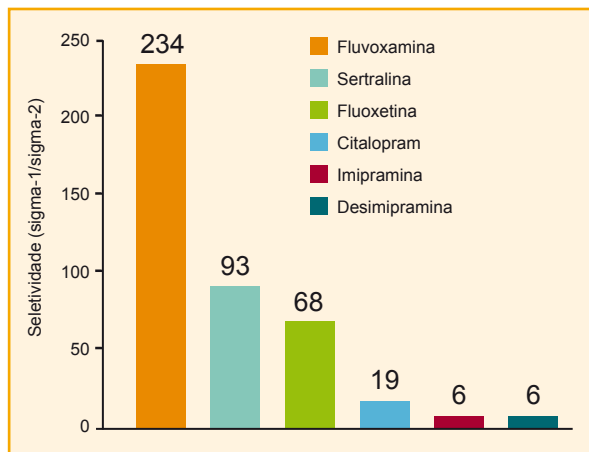


Figura 2. Seletividade dos diferentes antidepressivos pelo receptor sigma-1, sobre o subtipo 2. Adaptado de: Stahl SM. The sigma enigma: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? J Clin Psychiatry 69:1673-1674, 2008.

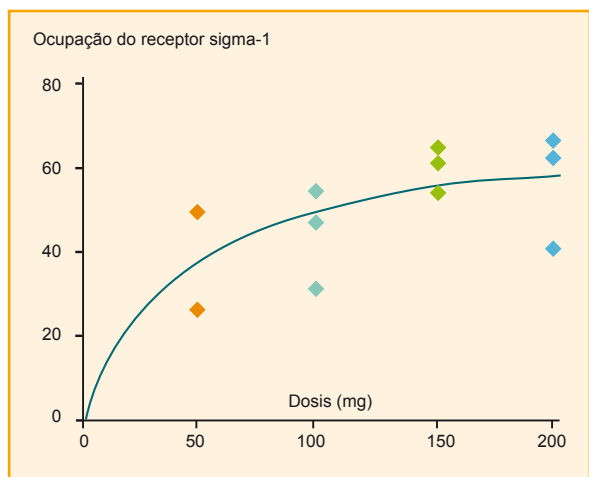


Figura 3. Ocupação do receptor sigma-1 no córtex parietal de voluntários sadios após a administração de uma dose única da fluvoxamina. Adaptado de: Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Nagawana M, et al. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [11C]SA4503. Biol Psychiatry 62:878-883, 2007.

concomitantemente o NE-100, um antagonista do receptor sigma-1.¹⁰ A fluvoxamina também se diferenciou da sertralina e da paroxetina pela capacidade de potencializar o crescimento de neuritos. Estudos *in vitro* realizados com

células PC12 demonstraram que a fluvoxamina aumenta, de forma dose-dependente, o crescimento de neuritos induzido pela exposição ao fator de crescimento nervoso; esse efeito é inibido pelo bloqueio seletivo do receptor sigma-1.¹⁰

Embora atualmente ainda seja difícil estabelecer se a ativação do receptor sigma-1 contribui de modo significativo para as propriedades clínicas dos diferentes antidepressivos, indícios pré-clínicos e clínicos sugerem que o agonismo desse receptor tem efeito sobre a ação antidepressiva e a estabilização do estado de humor e também tem ação antipsicótica e pró-cognitiva em pacientes com transtornos neuropsiquiátricos.⁶ Em parte, devido à sua alta afinidade pelo receptor sigma-1 e à elevada ocupação, a fluvoxamina tem demonstrado algumas vantagens em relação a outros ISRSs, como início de ação mais rápido, eficácia superior na depressão delirante, melhora da função cognitiva, maior atividade ansiolítica e efeitos benéficos sobre o sono.⁶

Benefícios da fluvoxamina potencialmente associados à ação sigma-1

O mecanismo de ação particular da fluvoxamina, que inclui a ativação do sigma-1, explica a elevada eficácia desse antidepressivo no tratamento da depressão delirante ou psicótica.⁶ Embora esses subtipos de transtorno depressivo possam ser tratados pela combinação de um antidepressivo com um antipsicótico atípico, o uso dessa associação é limitado pela ocorrência de eventos adversos, como os sintomas extrapiramidais.³ Furuse e Hashimoto relataram os resultados da monoterapia com fluvoxamina em cinco pacientes com depressão psicótica.³ Os autores observaram que a fluvoxamina fez diminuir a pontuação da Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) e da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) de forma consistente para todos os pacientes.³ Embora esses dados sejam preliminares, eles sugerem que a monoterapia com fluvoxamina é uma estratégia eficaz no controle dos sintomas da depressão psicótica, e pode evitar a necessidade de uso de antipsicóticos.³ Um estudo clínico duplo-cego comparou a eficácia da monoterapia com fluvoxamina 300 mg/dia e com venlafaxina 300 mg/dia em 28 pacientes hospitalizados com TDM e sintomas psicóticos.¹⁰ A gravidade das manifestações psiquiátricas foi quantificada pela HAMD e pela *Dimensions of Delusional Experience Rating Scale* (DDERS). A resposta clínica foi definida como a redução da pontuação HAMD e DDERS para 8 ou menos e zero, respectivamente.¹⁰ A porcentagem de pacientes com resposta clínica foi de 78.6% no grupo fluvoxamina e de 58.3% no grupo venlafaxina. A fluvoxamina também foi associada a uma redução numericamente superior dos sintomas depressivos quantificados pela HAMD (Figura 4). Embora a diferença de eficácia não tenha obtido significância estatística devido ao pequeno número de pacientes incluídos, a fluvoxamina apresentou tendência de maior eficácia, em comparação com a venlafaxina, na redução das manifestações clínicas dos pacientes com depressão delirante grave.¹⁰

A monoterapia com fluvoxamina também se mostrou eficaz na prevenção da recidiva do TDM psicótico em um estudo com trinta meses de seguimento.¹² Foram avaliados 25 indivíduos com episódios de delírio recorrentes que responderam ao tratamento inicial com fluvoxamina 300 mg/dia. Esse grupo foi submetido a uma fase de manutenção com fluvoxamina 300 mg/dia por seis meses; posteriormente, houve redução da dose para 200 mg/dia, o que foi mantido pelos 24 meses seguintes.¹² Durante o seguimento de trinta meses, 80% dos pacientes não apresentaram recidiva e 20% apresentaram apenas um episódio de recidiva.¹²

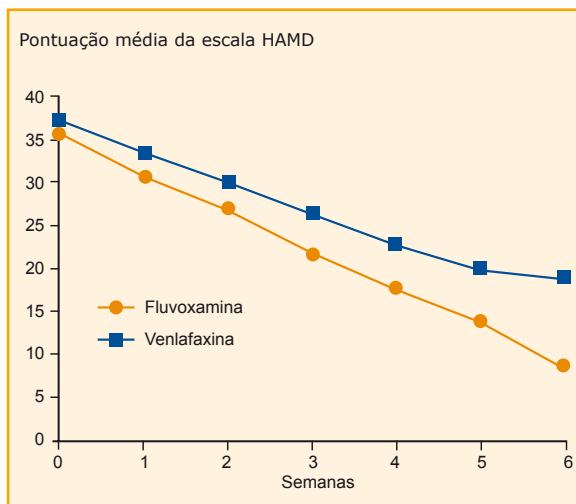


Figura 4. Mudança da pontuação HAMD em pacientes com depressão delirante: fluvoxamina x venlafaxina.

Adaptado de: Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 61:26-29, 2000.

A ação sigma-1 da fluvoxamina também poderia ter efeitos benéficos sobre a função cognitiva em pacientes com depressão e demência.¹ Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que a fluvoxamina melhora significativamente o desempenho de pacientes com TDM em testes cognitivos de substituição de símbolos e dígitos.¹ Em outro estudo, Mandelli e cols. avaliaram os efeitos da monoterapia com fluvoxamina sobre a função cognitiva em 51 pacientes hospitalizados com TDM.¹³ Após quatro semanas de tratamento, 66.7% dos pacientes apresentaram resposta clínica à fluvoxamina, definida pela ausência de sintomas delirantes e pela pontuação HAMD ≤ 7 .¹³ Mais: o grupo respondedor apresentou maior pontuação na escala cognitiva *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (WAIS-R) e menor incidência de comprometimento cognitivo, em comparação com os pacientes não respondedores (Figura 5).¹³ Esses achados mostraram que a fluvoxamina não apenas promove a remissão dos sintomas depressivos como também melhora a função cognitiva em pacientes com TDM.¹³

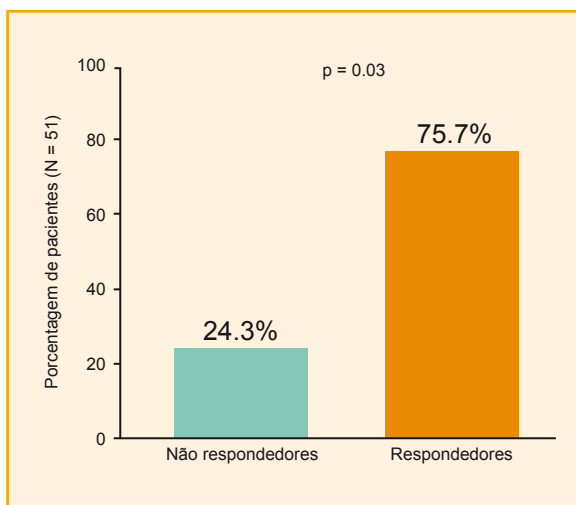


Figura 5. Porcentagem de pacientes com transtorno depressivo maior tratados com fluvoxamina que não apresentaram piora cognitiva.

Adaptado de: Mandelli L, Serretti A, Colombo C, Florita M, Santoro A, Rossini D, et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 60:598-604, 2006.

Uma das limitações da terapia antidepressiva convencional é seu início de ação lento. Os ligantes do receptor sigma-1 demonstraram início da ação antidepressiva mais rápido como resultado da modulação do sistema serotoninérgico mais veloz. Dalery e Honig realizaram um estudo multicêntrico e duplo-cego que comparou a eficácia e a segurança da fluvoxamina com as da fluoxetina em 184 pacientes ambulatoriais com TDM.¹⁴ Os autores observaram que o tratamento com fluvoxamina foi associado a uma taxa de pacientes com resposta clínica significativamente superior à alcançada pela fluoxetina após duas semanas de tratamento, em avaliação pela HAMD de dezessete itens (29% vs. 16%; $p < 0.05$) (Figura 6).¹⁴ Esses resultados mostram que a fluvoxamina promove uma melhora mais rápida dos sintomas depressivos, em comparação com a fluoxetina.¹⁴

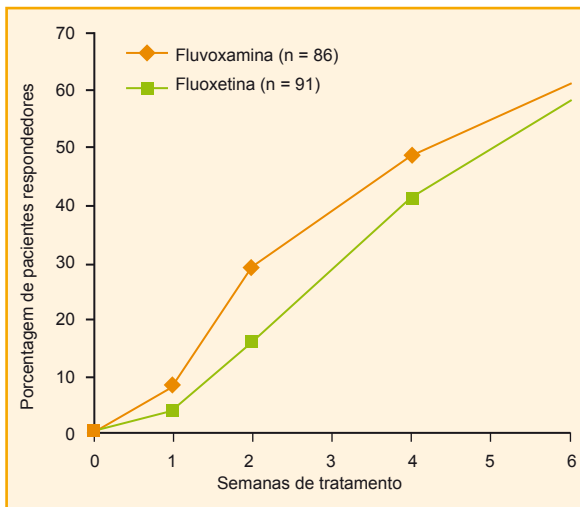


Figura 6. Taxa de respostas em pacientes com transtorno depressivo maior: fluvoxamina x fluoxetina.

Adaptado de: Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Human Psychopharmacology* 18(5):379-84, 2003.

Considerando que o receptor sigma-1 tem ações neuromodulatórias potentes, que podem ser relevantes na resposta à ansiedade e ao estresse, a fluvoxamina apresenta benefícios particulares no tratamento de pacientes com depressão e ansiedade, assim como em indivíduos com TOC.¹⁵ Em grandes estudos clínicos controlados, a fluvoxamina –o primeiro ISRS aprovado para o tratamento do TOC– mostrou-se eficaz em diferentes transtornos de ansiedade, incluindo ansiedade social, transtorno de pânico e TOC.¹⁵ Evidências clínicas mostraram também que a fluvoxamina é eficaz em crianças e adolescentes com transtornos de ansiedade. Um estudo duplo-cego que incluiu 128 pacientes com idade entre 6 e 17 anos e transtorno de ansiedade social ou transtorno de ansiedade generalizada mostrou que a fluvoxamina está associada à maior redução da escala *Pediatric Anxiety Rating Scale* (PARS).¹⁵ A taxa de resposta à fluvoxamina foi várias vezes superior à do placebo (Figura 7).¹⁵ Com base em diversas evidências, a fluvoxamina é considerada um fármaco de primeira linha no tratamento dos transtornos de ansiedade em adultos e crianças.¹⁵ Nessa indicação, a fluvoxamina é potencializada pela ausência de efeitos anticolinérgicos e cardiotóxicos, característicos dos tricíclicos, e de dano na função cognitiva, próprio dos benzodiazepínicos.¹⁵

Em comparação com outros antidepressivos ISRSs, a fluvoxamina também se destaca por provocar menos efeitos adversos sobre o sono e a função sexual.¹⁵ Em comparação direta com o uso da fluoxetina em pacientes

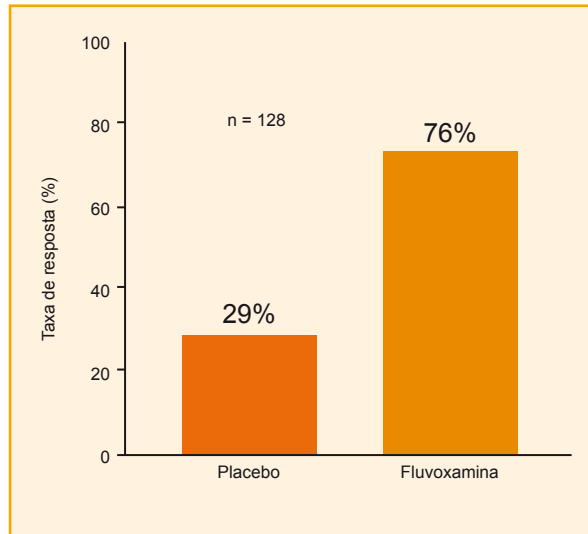


Figura 7. Taxa de resposta em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade: fluvoxamina x placebo.

Fonte: Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatry Disease and Treatment* 1(4):289-99, 2005.

com TDM, o grupo que utilizou a fluvoxamina apresentou melhor qualidade de sono.¹⁴ A avaliação da qualidade do sono foi realizada pela HAMD de dezessete itens após seis semanas de seguimento (Figura 8).¹⁴

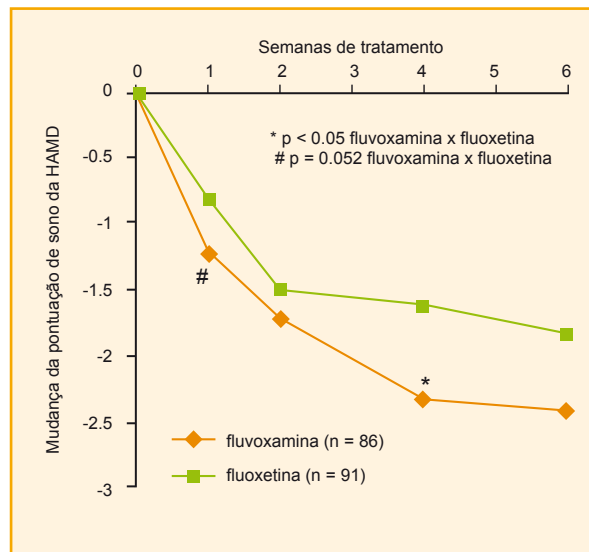


Figura 8. Mudança da pontuação da subescala de sono da HAMD em pacientes com transtorno depressivo maior: fluvoxamina x fluoxetina.

Fonte: Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: A double-blind randomised comparison. *Human Psychopharmacology* 18(5):379-84, 2003.

Sunami e cols. avaliaram os efeitos da fluvoxamina sobre o estado depressivo, sobre o sono e sobre os níveis séricos de melatonina em dezenove pacientes que tiveram infarto cerebral.¹⁶ O estudo mostrou que a fluvoxamina melhora os sintomas depressivos (avaliação pela escala *Self Depression Scale*; SDS) na primeira e na segunda semana de tratamento, em comparação com o grupo controle.¹⁶ A fluvoxamina também foi associada a uma melhora do sono em avaliação pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).¹⁶ Como o grupo fluvoxamina apresentou aumento dos níveis plasmáticos de melatonina, os autores inferiram que os efeitos favoráveis desse ISRS estariam relacionados com a elevação desse hormônio no conteúdo cerebral.¹⁶

Em comparação a outros ISRSs, a fluvoxamina destaca-se pela menor interferência na função sexual dos pacientes com TDM.¹⁵ Nemeroff e cols. compararam a eficácia e a tolerabilidade da fluvoxamina 50-150 mg/dia com as da sertralina 50-200 mg/dia em 95 pacientes com TDM. Embora a melhora dos sintomas depressivos tenha sido semelhante com os dois fármacos, os pacientes que receberam sertralina apresentaram uma maior incidência de disfunção sexual do que os indivíduos do grupo fluvoxamina (28% vs. 10%, respectivamente).¹⁷ Em outro estudo, multicêntrico e prospectivo, Montero e cols. avaliaram a incidência de disfunção sexual associada a diferentes ISRSs. Foi constatado que o tratamento com paroxetina se associou a retardo ou ausência da ejaculação e a uma maior ocorrência de disfunção erétil, em comparação com o que foi observado com fluvoxamina, fluoxetina e sertralina.¹⁸ Finalmente, um estudo duplo-cego que incluiu voluntários sadios com ejaculação precoce demonstrou que a fluvoxamina não afeta o tempo de ejaculação, em comparação ao retardo promovido pela paroxetina, pela fluoxetina e pela sertralina.¹⁵

Conclusões

A fluvoxamina é um antidepressivo que combina a inibição da recaptção de serotonina com a ativação do receptor sigma-1. Considerando os efeitos neuroprotetores relacionados com a estimulação do receptor sigma-1 e seu papel em diferentes transtornos neuropsiquiátricos, a fluvoxamina surge como um antidepressivo atraente para o tratamento da depressão e dos transtornos de ansiedade. A fluvoxamina tem benefícios únicos no tratamento da depressão grave associada a sintomas psicóticos ou piora cognitiva. Estudos clínicos demonstraram que a fluvoxamina, em comparação à fluoxetina e a outros ISRSs, apresenta início de ação mais rápido e melhora superior da qualidade do sono, além de menor interferência na função sexual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Referências bibliográficas

- Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 25:193-200, 2010.
- Steffens DC, Potter GG. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychol Med* 38:163-175, 2008.
- Furuse T, Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors. *Ann Gen Psychiatry* 8:26, 2009.
- Bhuiyan MS, Tagashira H, Fukunaga K. Crucial interactions between selective serotonin uptake inhibitors and sigma-1 receptor in heart failure. *J Pharmacol Sci* 121:177-184, 2013.
- Fishback JA, Robson MJ, Xu YT, Matsumoto RR. Sigma receptors: potential targets for a new class of antidepressant drug. *Pharmacol Ther* 127:271-282, 2010.
- Stahl SM. The sigma enigma: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? *J Clin Psychiatry* 69:1673-1674, 2008.
- Hayashi T, Tsai SY, Mori T, Fujimoto M, Su TP. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets* 15:557-577, 2011.
- Ishikawa M, Hashimoto K. The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *J Receptor Ligand Channel Res* 3:25-36, 2010.
- Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, et al. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [¹¹C]SA4503. *Biol Psychiatry* 62:878-883, 2007.
- Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des* 18:875-883, 2012.
- Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 61:26-29, 2000.
- Stahl SM. Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor. *CNS Spectr* 10:319-323, 2005.
- Mandelli L, Serretti A, Colombo C, Florita M, Santoro A, Rossini D, et al. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60:598-604, 2006.
- Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Hum Psychopharmacol* 18:379-384, 2003.
- Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 1:289-299, 2005.
- Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, Otori T, Katsura K, Katayama Y. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med* 51:1187-1193, 2012.
- Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger JC, et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression* 3:163-169, 2005.
- Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 23:176-194, 1997.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Cognição quente e fria: existem diferenças entre os inibidores seletivos de recaptura de serotonina na ação terapêutica depressiva e ansiosa?

Hot and cold cognition: Are there differences in the depressive and anxious therapeutic action between selective serotonin reuptake inhibitors?

Teng Chei Tung

MD, PhD; Coordenador dos serviços de interconsultas e de pronto-socorro do IPQ-HC-FMUSP; Professor colaborador, Departamento de Psiquiatria, FMUSP; Membro da comissão científica da ABRATA; Médico supervisor – IPQ-HC-FMUSP, Brasil

Lucas Tokeshi, Médico residente de psiquiatria, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas FMUSP, Brasil

Introdução

Os aspectos cognitivos são, muitas vezes, centrais na formação e na definição dos transtornos ansiosos e depressivos e, em diversas ocasiões, são elementos associados aos principais prejuízos vividos pelos pacientes.¹ Entretanto, os aspectos cognitivos envolvem uma gama de fenômenos muito amplos e diferentes, que não podem ser tratados como uma classe fenomenológica única e homogênea. Um dos modelos possíveis, talvez mais didático e pragmático, para a compreensão de processos cognitivos é o modelo de processo dual, separado entre sistemas de processamento “quente” e “frio”. Estamos apresentando um caso clínico que poderá ilustrar uma discussão sobre a relevância em se diferenciar cognição quente e fria, e suas possíveis implicações clínicas e terapêuticas.

Caso clínico

Identificação

E.C.P., 35 anos, sexo feminino, casada, 1 filho, corretora e administradora, superior completo.

História pregressa da moléstia atual

A paciente relatou que sempre ocorriam, desde o início da vida adulta, sintomas de irritabilidade, certa inapetência e episódios eventuais de tristeza, nos quais apresentava marcada avolia. Ao longo dos anos, evoluiu com sentimento de culpa, secundário a brigas com familiares em decorrência de piora progressiva da irritabilidade, assim como insônia, caracterizada pela paciente como “pensamentos ruminantes em relação a projeções futuras e a problemas anteriores”. Há cerca de 5 anos, passou a apresentar episódios de grande ansiedade, de curta duração, associados a sintomas somáticos (desconforto torácico, dispnéia), que ocasionaram busca a serviços de emergência. Em decorrência desses episódios, passou a tomar clonazepam por alguns meses, evoluindo para o cessar das crises. Em pelo menos dois períodos de recorrência dos episódios de ansiedade, a paciente evoluiu com desânimo, cansaço, tristeza, problemas de concentração e memória, insônia inicial e aumento de peso, que chegaram a prejudicar suas atividades profissionais, necessitando ficar afastada do trabalho por dez a

quinze dias, em algumas ocasiões. Durante esses episódios, chegou a tomar fluoxetina até 40 mg por duas vezes, sendo que, no segundo episódio, a fluoxetina não promoveu resposta satisfatória, sendo trocada por sertralina 100 mg, com boa resposta, que manteve até o momento da primeira avaliação. Entretanto, suas preocupações continuaram em níveis significativos, mas não se queixou para o médico psiquiatra anterior que a medicava, pois achava que era uma característica pessoal. Pensamentos de culpa, baixa autoestima e preocupações recorrentes com a saúde dos familiares faziam parte do seu dia a dia, mesmo medicada. Procurou atendimento psicoterápico posteriormente, por alguns meses, ao qual não deu seguimento, devido à impressão de pouca melhora em sua sintomatologia. Atualmente, queixava-se proeminentemente de ansiedade ao longo do dia, com dificuldade de se desligar dos problemas que enfrentava e com a percepção de prejuízo na capacidade de tomar decisões, ocasionalmente impulsivas por causa dos sintomas ansiosos. Tinha a impressão de que só ficava tranquila nos momentos em que estava fazendo massagens *shiatsu*. Notou que, no último ano, vinha bocejando muitas vezes durante o dia, sentindo-se sonolenta e com falta de energia, sempre tomando muito café, e percebia um crescente prejuízo na performance profissional. Não percebeu problemas para se concentrar nas atividades do trabalho, mas demorava mais para terminar as atividades habituais. Referiu aumento do apetite e do peso (6 kg em 1 ano), o que a preocupava muito. A piora dos sintomas também ocasionou dificuldades em casa, com a paciente notando menor paciência no contato com seu marido e com seu filho, além de aumento no consumo de cigarro, progredindo de meio maço ao dia para um maço. Ademais, referiu alguns episódios nos quais consumiu álcool exageradamente, levando a situações de vômitos e mal-estar, que atribuiu à ansiedade, levando-a a evitar a bebida. O desejo sexual piorou muito, já há alguns anos, aspecto muito criticado pelo marido, estremecendo a relação conjugal por diversas vezes. O recrudescimento dos seus sintomas, com consequências repercussões no âmbito familiar e profissional nos anos recentes, fez com que os episódios nos quais

apresentava tristeza se tornassem mais frequentes, praticamente diários, acompanhados de inapetência e insônia inicial. Queixava-se, também, de um desconforto, recentemente mais pervasivo, ao permanecer em lugares cheios, como *shoppings* e supermercados. A despeito disso, não evitou sair, não se isolou socialmente e relatou que conseguia sair e resolver problemas fora de casa quando necessário. Percebia a diminuição da autoestima e a presença de pensamentos pessimistas, porém negava ideação suicida. Ao longo de todo o período de evolução do quadro, negou sintomas hipomaniacos, fóbicos, obsessivos ou autorreferentes.

Antecedentes pessoais

Nascida de parto normal, sem intercorrências de gestação ou parto. Não apresentou alterações no desenvolvimento neuropsicomotor na infância. Queixava-se de episódios recorrentes de cefaleia frequentes desde a adolescência, com melhora após a idade adulta. Sem outras comorbidades clínicas ou psiquiátricas prévias.

Antecedentes familiares

Pai era tranquilo, até um pouco passivo e apático. Mãe era muito ansiosa, e tomava cloxazolam para dormir havia décadas. Irmão com antecedente de epilepsia e etilismo, falecido em decorrência de acidente de carro. Sem outros antecedentes clínicos relevantes.

Hábitos

Consumia álcool aos finais de semana e às quintas-feiras. Usava de um a dois maços de cigarro ao dia. Negou uso de drogas psicoativas.

Exame psíquico

Ao exame psíquico, a paciente estava bem-asseada e com expressão de cansaço. Humor predominante ansioso, também polarizado moderadamente para depressão. O discurso era levemente acelerado, além de haver leve taquipsiquismo, sem outras alterações formais, e discreta inquietação em sua postura. Falava longamente, com preocupação em relação aos detalhes do seu relato, cujo conteúdo se centrava no seu sentimento de culpa gerado pela crescente irritabilidade. Apresentava humor algo deprimido, com discreto prejuízo da modulação a estímulos positivos. Sem delírios e outros prejuízos graves do juízo. Não apresentava alterações de senso percepção ou quanto à crítica do estado mórbido.

Exame físico

Sem alterações ao exame físico.

Hipótese diagnóstica

Transtorno de pânico no passado; transtorno de ansiedade generalizado; transtorno depressivo recorrente.

Tratamento

Foi suspensa a sertralina e introduzida a fluvoxamina 25 mg, com aumento progressivo para 100 mg em 3 semanas, e bromazepam 1.5 mg quando insone ou excessivamente ansiosa.

Evolução

Paciente retornou após 2 meses, com relato de maior sensação de calma e menor irritabilidade. Com a dose de 50 mg, notou melhora da insônia, permitindo a diminuição do bromazepam, utilizado por seis vezes. Os pensamentos pessimistas e de baixa autoestima cessaram. Apresentou, entretanto, alguns episódios de picos de ansiedade, após os quais notava piora na qualidade de seu sono e, com o aumento da medicação para 100 mg, queixou-se de piora da insônia, além de alguns episódios de náuseas. Mesmo assim, a disposição e a tristeza tinham melhorado de maneira notável, além do controle quase total da irritação. Houve a percepção, por parte da paciente, que uma apatia de anos havia desaparecido, que ela estava se sentindo mais viva, sentindo o sabor de tudo, como não fazia havia anos. Referiu melhora discreta da libido. Perdeu peso (3 kg) no período.

Tendo em vista os ganhos obtidos pela paciente com a medicação, optou-se pela manutenção da dose de fluvoxamina em 100 mg e pela associação da trazodona, com aumento progressivo de 25 até 100 mg. A paciente evoluiu com completa remissão da insônia e melhora substancial da ansiedade com a manutenção da dose de fluvoxamina. Após cerca de um ano de uso da medicação, a paciente apresentava-se sem queixas, estável, com melhora da insônia, já sem a necessidade de uso de trazodona ou de bromazepam para indução do sono.

Discussão

Aspectos cognitivos são muitas vezes centrais na formação e definição dos transtornos ansiosos e depressivos e, muitas vezes, são elementos associados aos principais prejuízos vividos pelos pacientes.¹ Entretanto, aspectos cognitivos envolvem uma gama de fenômenos muito amplos e diferentes, que não podem ser tratados como uma classe fenomenológica única e homogênea. Um dos modelos possíveis, talvez mais didático e mais pragmático, para a compreensão de processos cognitivos, é o modelo de processo dual, separado entre sistemas de processamento "quente" e "frio". Funções executivas "frias" envolvem processos pouco associados à tensão emocional, mais fundamentados em lógica.² Estão relacionados a regiões corticais dorsolaterais pré-frontais, envolvendo planejamento, flexibilidade cognitiva, memória operacional, monitoramento comportamental e inibição.³

As funções correlacionadas a "crenças", "desejos" e "empatia", tal qual experiências relacionadas a decisões feitas com base em interpretações pessoais ou com investimento afetivo significativo, são compreendidas como "quentes".^{4,5} Estas são mediadas pelo córtex órbito-frontal, corpo estriado ventral e sistema límbico.⁵

A partir desse modelo proposto, podemos entender que a cognição "fria" está envolvida em testes para os quais o estímulo é neutro e os resultados de tais testes não têm relevância significativa.⁶ Todavia, alguns estudos sugerem impacto de quadros de humor no processamento de estímulos. Em alguns pacientes deprimidos, foi encontrada correlação entre má performance em solução de problemas em avaliações subse-

quentes a uma falha,^{7,8} o que sugere uma correlação entre alterações no humor e a avaliação de estímulos como “neutros” ou como “estímulos com alguma relevância emocional”. Em um estudo separado, Beats et al.⁹ cunharam o termo “resposta catastrófica a uma percepção de falha” diante de resultados similares.

Nesses pacientes, também se observa impacto direto em testes que avaliam a cognição “quente”, com resultados que sugerem um viés negativo nas respostas de avaliações que envolvem processamento com influência emocional.⁶ Ademais, demonstra-se que há uma alteração no sistema de resposta a recompensas, com diminuição da responsividade a estas nos pacientes diagnosticados com depressão maior.¹⁰ Em suma, estudos sugerem que os quadros depressivos impactam a cognição “quente” tanto através de respostas mal adaptadas a punições como por meio de hipossensibilidade a recompensas,¹¹ além de afetar a cognição “fria”, alterando a percepção de neutralidade afetiva de estímulos.

Vemos, no caso descrito, uma paciente que apresentava um quadro ansioso proeminente desde o início da sua fase adulta, cuja exacerbação estava associada a quadros depressivos bem definidos, os quais foram tratados com certo sucesso com fluoxetina e

sertralina. Entretanto, pensamentos de culpa, baixa autoestima e preocupações recorrentes caracteristicamente ruminativas nunca foram resolvidos nem com os antidepressivos em doses eficazes, nem com psicoterapia. Considerando o modelo de processo dual, essa paciente apresentou principalmente alterações relacionadas a cognições “quentes”, que foram refratárias ao tratamento da sertralina, e que responderam à fluvoxamina. Cognições “frias” estavam relativamente preservadas.

Os autores desconhecem a existência de estudos que avaliem especificamente a ação de antidepressivos sobre cognições “quentes” e “frias”. Essa diferenciação poderia ser muito relevante na escolha do melhor tratamento para cada paciente, considerando-se suas especificidades, dentro da demanda atual de medicina individualizada ou “de precisão”. Esse caso ilustra uma diferença da ação de dois antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de serotonina nas cognições “quentes”, sugerindo um efeito que poderia ser mais característico da fluvoxamina para um tipo específico de pacientes, o que ainda precisa de evidência mais consolidada. Portanto, são necessários estudos, nessa área, que supram essa necessidade clínica relevante.

Los autores no manifiestan conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Como citar este artigo

Tung TC, Tokeshi L. Cognição quente e fria: existem diferenças entre os inibidores seletivos de recaptura de serotonina na ação terapêutica depressiva e ansiosa? Claves de Farmacología Clínica 5(3):11-3, May 2017.

How to cite this article

Tung TC, Tokeshi L. Hot and cold cognition: Are there differences in the depressive and anxious therapeutic action between selective serotonin reuptake inhibitors?. Claves de Farmacología Clínica 5(3):11-3, May 2017.

Referências bibliográficas

- Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 25:193-200, 2010.
- Grafman J, Litvan I. Importance of deficits in executive functions. *Lancet* 354(9194):1921-1931, 1999.
- Chan RCK, Shum D, Touloupoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol* 23(2):201-216, 2008.
- Zimmerman DL, Ownsworth T, O'Donovan A, Roberts J, Gullo MJ. Independence of hot and

- cold executive function deficits in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 10, 2016.
- Volkow ND, Baler RD. Addiction science: uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology* 76:235-249, 2014.
- Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr* 18(03):139-149, 2013.
- Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 26(05):975-989, 1996.
- Murphy FC, Michael A, Robbins TW, Sahakian BJ.

- Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychol Med* 33(03):455-467, 2003.
- Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med* 26(03):591-603, 1996.
- Henriques JB, Davidson RJ. Decreased responsiveness to reward in depression. *Cogn Emot* 14(5):711-724, 2000.
- Eshel N, Roiser JP. Reward and punishment processing in depression. *Biol Psychiatry* 68(2):118-124, 2010.

Tratamento farmacológico do transtorno depressivo recorrente com ruminação refratária a inibidores seletivos de recaptura de serotonina

Pharmacological treatment of recurrent depressive disorder with rumination refractory to selective serotonin reuptake inhibitors

Teng Chei Tung

MD, PhD, Coordenador dos serviços de interconsultas e de pronto-socorro do IPQ-HC-FMUSP; Professor colaborador, Departamento de Psiquiatria, FMUSP; Membro da comissão científica da ABRATA; Médico supervisor – IPQ-HC-FMUSP, Brasil

Lucas Tokeshi, Médico residente de psiquiatria, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas FMUSP, Brasil

O tratamento da depressão ainda está restrito a evidências que comprovem sua eficácia avaliada por escalas que agregam um grupo heterogêneo de sintomas. Tal efeito é obtido a partir da avaliação de 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 (Checkroud e cols., 2017). 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 neurológicos 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 pregressa da moléstia 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”. Perdera 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. Achara 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. Viajou uma semana depois. Com dificuldade, conseguiu superar o medo. Precisou 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, assustadiço 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 hipomaníacos 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 4 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 ruminções 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 2 semanas, e clonazepam 0.5 mg quando insone ou com ansiedade excessiva.

Evolução

O paciente retornou após 6 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 ruminções 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".¹ 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 depressivos,¹ além de aumento de chance de recaída.² 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,^{3,4}

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 atenção.⁴

Essa rede, composta pelo cíngulo posterior, porções do córtex parieto-lateral, assim como por porções do lobo temporal medial e do córtex pré-frontal medial,⁵ parece estar implicada em diversos quadros psiquiátricos.^{6,7}

Em pacientes com transtorno depressivo maior, essa rede encontra-se hiperativada e hiperconectada,⁴ além de se relacionar diretamente com a manifestação de ruminatórias, de acordo com estudos de neuroimagem.⁵

Essa correlação é observada em uma hiperconectividade dessa rede neural com o cíngulo subgenual,⁵ uma região com volume reduzido em relação a controles em paciente com depressão maior.⁸ 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 corticais.⁷

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 depressivo.⁹

A manifestação de ruminatórias não se limita, todavia, a quadros de humor.^{10,11} 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 depressivos.⁶

A despeito de ampla evidência que relaciona a *Default Network* a uma grande pletera de patologias neuropsiquiátricas, os dados sobre o efeito do tratamento nessa rede são escassos.⁷ Todavia, alguns es-

tudos já se debruçam sobre o impacto da medicação sobre as anomalias encontradas na *Default Network* dos pacientes com quadros de transtorno depressivo maior.¹²⁻¹⁴

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 normalidade.¹³ Todavia, nota-se a persistência de conectividade funcional anormal no córtex pré-frontal,^{14,15} que se correlaciona com maior risco de recaída.¹⁶ Essa conectividade anormal apresentou, entretanto, resposta à terapia cognitiva comportamental.¹⁷

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.

Los autores no manifiestan conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Como citar este artigo

Tung TC, Tokeshi L. Tratamento farmacológico do transtorno depressivo recorrente com ruminação refratária a inibidores seletivos de recaptura de serotonina. *Claves de Farmacología Clínica* 5(3): 14-7, May 2017.

How to cite this article

Tung TC, Tokeshi L. Pharmacological treatment of recurrent depressive disorder with rumination refractory to selective serotonin reuptake inhibitors. *Claves de Farmacología Clínica* 5(3):14-7, May 2017.

Referências bibliográficas

1. Nakajima M, Takano K, Tanno Y. Adaptive functions of self-focused attention: Insight and depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 249:275-280, 2017.
2. 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* 74(1):48-54, 2013.
3. 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* 70(4):327-333, 2011.

4. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 8:49-76, 2012.
5. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6(5):548-555, 2011.
6. Lois G, Wessa M. Differential association of default mode network connectivity and rumination in healthy individuals and remitted MDD patients. *Soc Cogn Affect Neurosci* 11(11):1792-1801, 2016.
7. Lehmann M, Seifritz 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* 11(8):1227-1235, 2016.
8. 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* 61(1):34-41, 2004.
9. 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* 70(4):366-372, 2011.
10. Qin J, Shen H, Zeng LL, Jiang W, Liu L, Hu D.

Predicting clinical responses in major depression using intrinsic functional connectivity. *Neuroreport* 26(12):675-680, 2015.

11. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci* 3(5):400-424, 2008.
12. Nejad AB, Fossati P, Lemogne C. Self-referential processing, rumination, and cortical midline structures in major depression. *Front Hum Neurosci* 7:666, 2013.
13. Busatto GF. Structural and functional neu-

roimaging studies in major depressive disorder with psychotic features: a critical review. *Schizophr Bull* 39(4):776-786, 2013.

14. Kircanski K, Thompson RJ, Sorenson J, Sherdell L, Gotlib IH. The everyday dynamics of rumination and worry: precipitant events and affective consequences. *Cogn Emot* 1-13, 2017.
15. 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*

89(1):49-57, 2016.

16. Yoon KL, LeMoult J, Hamedani A, McCabe R. Working memory capacity and spontaneous emotion regulation in generalised anxiety disorder. *Cogn Emot* 1-7, 2017.
17. 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* 208:610-614, 2017.

Transtorno depressivo

Depressive disorder

Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro

Doutora em Medicina, Departamento de Psiquiatria, FMUSP; Médica Psiquiatra, Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP; Membro da Comissão de Atenção à Saúde do Médico, ABP; Coordenadora da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio, ABP; Conselho Científico da ABRATA – Associação Brasileira de Portadores de Transtorno Afetivo, Brasil

Introdução

Tratar um paciente com transtorno depressivo do humor é um desafio, na prática clínica, frente aos diversos tipos de manifestações e classificações dos quadros encontrados, além do arsenal terapêutico e das novas técnicas de abordagem para os mais diferentes casos.¹ Essa evolução traz benefícios ao paciente. Entretanto, o mais assustador é a possibilidade do risco de suicídio.²

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 mental.³ 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 base genética dos transtornos psiquiátricos, bem como seus modificadores ao longo da vida –como relações parentais, experiências traumáticas, violência infantil, *bullying*, divórcios, maus tratos diversos entre outros que representam o ambiente (epigenética)–provavelmente apresentam características que não são específicas dessas categorias diagnósticas, mas, sim, de muitas delas em conjunto.¹

A neuroprogressão pode ocorrer por influência de estressores psicossociais e físicos, aliados à vulnerabilidade, como herança genética ou dano 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 depressão.⁴ A vulnerabilidade aos problemas de saúde mental estão longe de serem representados por alguns dos sistemas diagnósticos/classificatórios disponíveis. Esse é um dos grandes desafios do presente século.

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 pregressa da moléstia atual

E.C.S., desde os 16 anos, tinha problemas de ansiedade e ejaculação precoce. Fez terapia com psicólogo por muitos anos sem melhora efetiva (sic). Veio para São Paulo para estudar na FGV (Fundação Getúlio Vargas). Durante o curso da faculdade, começou a ter crises de ansiedade frequentes: a cada prova tinha taquicardia, fôlego curto, tensão muscular e insônia. Procurou tratamento médico e, depois de feito o diagnóstico de ansiedade generalizada, 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 no foco do 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. No início, houve algumas dificuldades de adaptação, mas 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 sertalina 150 mg/dia. Ele melhorou, seguiu trabalhando. 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 furosemida 40 mg/dia e 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. Também foi 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

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 Dalgalarondo,⁵ 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 pessoais.⁵ Nesses casos, a catatimia, isto é, a influência dos afetos sobre as demais funções psíquicas, manifesta-se de modo evidente.⁵

Dalgalarondo⁵ citou exemplos de ideias prevalentes de influência dos afetos: a mãe que se preocupa excessivamente com o filho ausente, concluindo que sempre está em perigo, ou o amante inseguro que não para de pensar se sua amada realmente o quer, e que busca, em cada detalhe, provas contra esse amor. Outras vezes, o fator cultural desempenha um papel fundamental: são ideias de conteúdo religioso, ético e político, que têm como traço principal o fanatismo.⁵

Faz-se importante a diferenciação entre ideia delirante e ideia obsessiva.⁵ A ideia delirante faz perder a capacidade crítica do paciente no que diz respeito ao seu conteúdo temático psicopatológico. A grande característica é a da mais absoluta convicção delirante. A ideia obsessiva se impõe ao psiquismo de maneira obrigatória, compulsória, sem margem de escolha, de maneira egodistônica, isto é, contra a vontade do paciente, em dissonância com o seu ego. A crítica está parcialmente perdida, mas, nem sempre. 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% a 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 cardiopatas.⁶

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 suicídio.³ 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 Villa¹ consideraram a complexidade das teorias biológicas que tentam explicar os mecanismos moleculares dessas doenças, englobando: 1) a clássica “hipótese monoaminérgica” ao lado da hipótese atualizada segundo a qual a ação terapêutica de longo prazo dos antidepressivos é mediada por via de transdução de sinal intracelular; 2) envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; 3) as alterações da neuroplasticidade e neurotrofinas em áreas cerebrais seletivas vulneráveis; 4) o envolvimento de processos inflamatórios; 5) e as alterações na função mitocondrial e bioenergética neuronal. O foco é colocado nos elos moleculares e teóricos entre todas essas hipóteses, que não são mutuamente exclusivas, mas, de outra forma, estreitamente correlacionadas, dando uma visão integrada e abrangente da neurobiologia dos transtornos depressivos.¹

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 lesões.⁷

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-Cuéllar e colaboradores⁸ 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. Conectar 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 antidepressivas.⁸

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 cenário.⁹ Ela é um potente inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS), com ação comparável à dos demais antidepressivos e com acentuada eficácia.¹⁰ 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 Ca^{2+} e a sobrevivência celular.¹¹ As alterações nas funções mitocondrial e bioenergética neuronal, conforme mencionado no estudo de Ferrari e Villa são presentes na depressão.¹ 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*.¹²

Segundo estudo de Trivedi e Greer,¹³ 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 cognição.¹³ Outros estudos (Westenberg; Sandner, 2006; Serretti; Mandelli, 2010) 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.^{9,14} A fluvoxamina é um antidepressivo eficaz para depressões graves, com eficácia para a neuroproteção e cognição.

La autora no manifiesta conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

FGV, Fundação Getúlio Vargas; DCV, enfermedad cardiovascular; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; ISRS, inibidor selectivo de la recaptación de serotonina; NGF, *nerve growth factor*; OCED, Organización para Cooperación Económica e Desenvolvimento.

Como citar este artigo

Augusto da Silva Meleiro AM. Transtorno depressivo. Claves de Farmacología Clínica 5(3):18-21, May 2017.

How to cite this article

Augusto da Silva Meleiro AM. Depressive disorder. Claves de Farmacología Clínica 5(3):18-21, May 2017.

Referências bibliográficas

1. Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol* 1-19, 2016. doi:10.1007/s12035-016-0032-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510505>. Acesso em: 01/02/2017.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de Psiquiatria. Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 11th. Trad Almeida MA et al. Porto Alegre: Artmed; 2017. Pp: 1010.
3. 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. Pp: 123-143.
4. 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* 18(5):595-606, 2013.
5. Dalgalarondo P. O juízo de realidade e suas alterações. In: Dalgalarondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed; 2000. Pp:132-141.
6. Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of Depression in Cardiovascular Disease. Review Article. *Depress Anxiety* 30(4):328-341.
7. Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Ver* 35(3):742-64, 2011.
8. Pilar-Cuellar F, Vidal R, Diaz A, Castro E, dos Anjos S, Pascual-Brazo J, et al. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast* 2013:537265. doi: 10.1155/2013/537265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23862076>. Acesso em: em 01/02/2017.
9. Westenberg HG, Sandner C. Tollerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 60(4):482-491, 2006.
10. Hayashi T, Stahl SM. The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders. *Drugs Future* 34(29):137-146, 2009.
11. Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival. *Cell* 131(3):596-610, 2007.
12. Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci* 127(1):6-9, 2015.
13. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 152-54:19-27, 2014.
14. Serretti A, Mandelli L. Antidepressant and body weight a comprehensive review and metaanalysis. *J Clin Psych* 71(10):1259-1272, 2010.

Depressão e cognição

Depression and dementia

Marcos Alexandre Gebara Muraro

Médico Psiquiatra Clínico e Forense, Psicanalista; Título de Especialista pela Associação Brasileira de Psiquiatria e Associação Médica Brasileira em Psiquiatria Clínica; Psiquiatria Forense e Psicoterapia; Membro Efetivo da Câmara Técnica de Psiquiatria, Conselho Regional de Medicina, Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Introdução

A depressão é um transtorno complexo e heterogêneo que compromete o organismo como um todo, abrangendo as áreas: 1) emocional, incluindo o humor e compreendendo sintomas como tristeza, ansiedade, irritabilidade, anedonia (falta de prazer), desesperança, pessimismo, culpas inadequadas, ideação suicida, etc.; 2) física, incluindo sintomas como apatia, adinamia, anergia, fadiga, alterações ponderais, no sono, sexuais, lentificação, etc.; 3) cognitiva, incluindo sintomas como distúrbios na atenção, concentração, memória de curto e longo prazo, tomada de decisões, planejamento, organização, acuidade mental, velocidade do pensamento, julgamento, etc.

Na grande maioria dos casos a área cognitiva não é sequer pesquisada, enquanto o humor é o foco principal na abordagem. Os sintomas físicos, atualmente, já têm sido melhor contemplados, embora de forma ainda insuficiente.

Sob o ponto de vista do médico, via de regra, o principal critério de remissão é a diminuição dos afetos negativos, enquanto dever-se-ia buscar também o aumento dos afetos positivos com a recuperação funcional ao nível pré-mórbido, mormente quanto à função cognitiva.¹⁻³

Caso clínico

Identificação

I. L. P. R., 80 anos, viúva, funcionária pública aposentada, branca, reside com uma acompanhante, sem filhos, nat. PE.

Queixa principal

Veio ao Consultório conduzida por familiares devido ao fato de "estar há 3 meses fazendo confusão com suas coisas e esquecendo tudo".

História da doença atual

A paciente, depois da morte de seu marido, ocorrida há 4 anos, "deprimiu" (sic). Ficou desinteressada por tudo e não queria mais sair de casa. Foi tratada com antidepressivos na época, tendo obtido certa melhora, porém jamais voltou a ser a pessoa alegre que era antes. Paulatinamente isolou-se totalmente. Abandonou o tratamento "porque achava que não iria mais melhorar". Há cerca de 6 meses começou a "esquecer onde colocava seus objetos, datas de pagamento de contas, confundia o nome das pessoas e, eventualmente, errava o caminho de volta para casa".

O quadro agravou-se muito há 3 meses, quando ficou "totalmente desorientada e apática". Não conseguia mais organizar sua vida, nem sempre reconhecia os parentes, esquecia o que lhe era dito minutos antes, não sabia dizer a data nem seu endereço. Ficou inteiramente dependente. Sua rotina alimentar e de sono ficou alterada. Perdeu o apetite e "acorda no meio da madrugada". Foi levada a um neurologista que lhe receitou "medicamentos para demência". Diante da ausência de qualquer melhora foram aconselhados a procurar psiquiatra.

História patológica pregressa

VCI, histerectomia aos 30 anos, hipertensão arterial, diabetes e hipotireoidismo há mais de 40 anos, todos bem controlados com medicamentos.

História fisiológica

Parto normal a termo, desenvolvimento psicomotor sem alterações dignas de nota. Menarca aos 13 anos. Menopausa precoce em função da histerectomia.

História familiar

Perdeu os pais "de morte natural", ambos já bastante idosos. Tem uma irmã e 4 sobrinhos, todos saudáveis.

História social

Sempre foi pessoa alegre e expansiva, bem humorada. Formou-se aos 20 anos e, concursada, foi trabalhar no Serviço Público, exercendo função administrativa. Trabalhou até a aposentadoria no mesmo local. Casou-se aos 28 anos. Tinha vida social e familiar intensa. Bom nível sociocultural.

Exame psíquico

Apresentou-se na hora marcada, trajando vestes adequadas. Cabisbaixa, arredia, respondendo monossilabicamente. Dizia que "sua vida tinha acabado e que não teria saída". As informações foram obtidas com os familiares. Não sabia responder onde estava, a data nem seu endereço. Também não conseguiu falar acerca de qualquer assunto objetivo.

Súmula psicopatológica

Facies, postura e atitudes retraídos ressaltando-se "Pregas de Veragut". Respostas pobres, diminutas e ruminativas. Lúcida, desorientada alopsiquicamente. Normovigil. Hipertenaz. Hipotímica. Hipobúlica.

Apragmática. Memória e Inteligência totalmente prejudicadas. Consciência do Eu sem alterações eliciáveis. Pensamento de curso muito lentificado, forma aparentemente normal e conteúdo delirante de ruína. Sensopercepção sem atividade alucinatória evidente. Psicomotricidade lentificada.

Exame físico

Ectoscopia normal, embora um pouco espoliada. Perda de peso importante. normocorada, eupneica, hidratada, anictérica, acianótica, ausculta pulmonar e cardíaca normais. RCR 2T BNF; FC = 94; PA = 160 x 90; TC = 36.5° C. Abdome flácido e indolor, sem alterações. Palpação das cadeias ganglionares e tireoideana sem anormalidades. Pupilas isocóricas e fotorregentes. Exame neurológico sumário normal (marcha, movimentos, coordenação, reflexos) apesar da lentificação psicomotora.

Exames laboratoriais

Bioquímica, EAS e Parasitológico recentes normais. RMf cerebral mostrando atrofia cortical e dilatação ventricular em grau normal para a idade. DTI sem alterações e Espectroscopia evidenciando aumento de CO/CR no frontal direito e aumento de MI/CR na porção posterior do giro do cíngulo.

Medicamentos em uso

Valsartana 80 mg/dia + levotiroxina 150 mg/dia + metformina 1000 mg/dia + rivastigmina 15 mg/dia + memantina 20 mg/dia.

Hipótese diagnóstica primária

Episódio depressivo maior grave com sintomas psicóticos.

Hipótese diagnóstica secundária

Transtorno cognitivo degenerativo em curso.

Conduta

Foi mantida toda a medicação vigente. Acrescentada fluvoxamina 50 mg/noite.

Evolução

Tratava-se de um quadro depressivo grave com sintomas psicóticos carecendo de diagnóstico diferencial com um quadro degenerativo permeado por prejuízo cognitivo importante. A 2ª consulta deu-se após um prazo de 2 semanas. Não houve alteração no quadro, excetuando melhora da insônia terminal e da anorexia. A fluvoxamina foi aumentada para 100 mg/noite.

Na 3ª consulta, mais 2 semanas depois, a paciente já demonstrava melhor aspecto, ganhou peso, dormia melhor, alimentava-se normalmente. Já respondia perguntas simples, denotando-se a diluição do "alheamento". Sabia localizar-se, a data, o que fazia no consultório. A fluvoxamina foi aumentada para 150 mg/noite. Na 4ª consulta, após mais 2 semanas, o quadro geral apresentado já era muito mais animador. A paciente conversou fluentemente, mostrando saber tudo o que acontecia em seu entorno, incluindo fatos políticos, econômicos, acontecimentos de novelas,

etc. Já vinha saindo de casa todas as manhãs com sua acompanhante. Mostrava o "facies" mais descontraído, uma postura mais ereta e atitudes mais expansivas. Sorria eventualmente. A dose de fluvoxamina foi aumentada para 200 mg/noite, conforme planejado.

Voltou ao consultório 1 mês depois em sua 5ª consulta. Segundo suas próprias informações, vivia de forma normal. Voltou a contactar pessoas, saía mais de casa, administrava compras e contas, interessava-se por jornais e novelas. Afirmou que "saiu do inferno". Mantida a dose de fluvoxamina.

Na 6ª consulta, 1 mês após, a paciente apresentava-se assintomática e sem queixas. Desenvolvia, discorria sem titubear sobre qualquer assunto que lhe fosse perguntado, demonstrando um conhecimento surpreendente. Gostava de literatura, teatro, música, balé, artes plásticas, esportes, etc. Voltou a frequentar a hidroginástica. Afirmou, sorridente: "O professor disse que eu era a garota-propaganda da academia".

Desde então vem sendo acompanhada em regime de consultas mensais, mantendo a dose de 200 mg/noite. Foi obtida a remissão dos sintomas.

Discussão

Inicialmente a sintomatologia era grave e intrincada. A paciente apresentava prejuízo cognitivo importante, associado aos sintomas emocionais e motores da depressão. Vinha, há meses, recebendo medicação anticolinérgica e antagonista glutamatérgica NMDA em doses adequadas sem qualquer resposta. A RMf não revelava um padrão de doença degenerativa. A introdução da fluvoxamina (foi escolhida pela aplicabilidade em monoterapia para quadros depressivos graves com sintomas psicóticos), por conseguinte o tratamento da depressão, possibilitou a remissão sintomática nos domínios psíquicos afetados no quadro psicopatológico. Apatia, anergia, adinamia, anedonia, angústia, tristeza, pessimismo, anorexia com perda de peso, insônia terminal e, principalmente, a cognição. Configurava-se a chamada "pseudodemência".

Sintomas cognitivos devem ser incluídos como critério para o diagnóstico da depressão, segundo a DSM V.¹ Os 4 domínios da função cognitiva afetados na depressão constituem sintomatologia composta por "esquecimentos", "dificuldade de concentração", "incapacidade de tomar decisões" e "lentificação".¹ Estudos recentes demonstram que somente 6% dos pacientes acometidos por um episódio depressivo maior não apresentam sintomatologia cognitiva.² Os mesmos estudos mostram que 44% dos padecentes dos padecentes permanecem com sintomatologia cognitiva mesmo fora dos episódios.²

Podemos elencar como fatores determinantes do deficit cognitivo encontrado no TDM a severidade, a frequência e duração dos episódios, a idade, a época da eclosão da doença, vivências traumáticas na infância, a eficácia do tratamento e comorbidades, segundo Mc Intyre e cols.³

A alteração estrutural mais ligada à sintomatologia cognitiva no TDM é a atrofia hipocampal. Está demonstrado fartamente que os Hipocampus são os maiores responsáveis pela integridade da memória. Há uma perda volumétrica de 25% nos pacientes com MDD não tratado por 10 anos.⁵

As vias para a “neuroprogressão degenerativa da depressão” incluem hiperatividade do eixo HPA, infamação e atrofia cerebral^{4,6-9} justificada pela presença de citocinas pró-inflamatórias (IL-1,2,6, TNF α , etc.), apoptose por ativação das caspases, além da diminuição das neurotrofinas (VEGF, NGF, BDNF, etc.). A ativação excessiva do eixo HPA provoca reações em cadeia, levando ao stress nitro-oxidativo que danifica as mitocôndrias e termina por matar os neurônios.⁶⁻⁹

Os fatores neurotróficos são neuroprotetores e neurogenéticos. Sua diminuição, nos estados depressivos, se deve à metilação ou deacetilação do DNA, silenciando a expressão de genes necessários para codificar e transcrever sua produção, resultando ainda em diminuição do neurópio, diminuição da função glial e desestabilização citoarquitetônica. O processo inflamatório, com o aumento das PICs, dos catabólitos tóxicos do triptofano (TRYCATS), das lesões mitocondriais,

ativação de caspases, da enzima IDO (*indolamina deoxigenase*), da liberação de fatores oxidantes como ROS (*reactive oxygen species*) e outros malfeitos, inibe a transcrição da síntese proteica, englobando BDNF, VEGF, NGF, mTOR, etc.⁶⁻⁹

O tratamento com agentes antidepressivos pode reverter o panorama deletério provocado pela depressão protegendo a síntese de proteínas, promovendo neurogênese e neuroplasticidade e inibindo a ação das PICs. Os antidepressivos, de modo geral, têm propriedades neuroprotetoras, neurogenéticas e gliogênicas podendo, ainda, reverter as cascatas moleculares inflamatórias e, conseqüentemente seus efeitos celulares e morfológicos. A fluvoxamina, em particular, por ter sido utilizada no caso em tela, é um agonista de alta afinidade ao receptor σ_1 (proteína transdutora de sinal que modula a ação das neurotrofinas no intuito de promover o desenvolvimento dos neuritos).⁹⁻¹¹

El autor no manifiesta conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siic.salud.com

Lista de abreviaturas y siglas

TRYCATS, catabólitos tóxicos del triptófano; IDO, *indolamina deoxigenase*; ROS, *reactive oxygen species*.

Como citar este artigo

Gebara Muraro MA. Depressão e cognição. Claves de Farmacología Clínica 5(3):22-4, May 2017.

How to cite this article

Gebara Muraro MA. Depression and dementia. Claves de Farmacología Clínica 5(3):22-4, May 2017.

Referências bibliográficas

1. American Psychiatric Association. DSM V. 2013.
2. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 41.6:1165-1174, 2011.
3. McIntyre RS, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 30(6):515-517, 2013.
4. Gorwood P, et al. Toxic Effects of Depression on Brain Function: Impairment of Delayed Recall and the Cumulative Length of Depressive Disorder in a Large Sample of Depressed Outpatients. *Am J Psychiatry* 165:731-739, 2008.

5. Shelton DL, et al. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160(8):1516-1518, 2003.
6. Moylan S, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev* 45C:46-62, 2014.
7. Moylan S, Maes M, et al. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry* 48(6):512-529, 2014.
8. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression.

9. Duric V, Duman RS. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes. *Cell Mol Life Sci* 70(1):39-53, 2013.
10. Takebayashi M, Hayashi T, Su TP. Nerve growth factor-induced neurite sprouting in PC12 cells involves sigma-1 receptors: implications for antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther* 303:1227-1237, 2002.
11. Niitsu T, Iyo M, Hashimoto, K. Sigma-1 Receptor Agonists as Therapeutic Drugs for Cognitive Impairment in Neuropsychiatric Diseases. *Curr Pharm Des* 18:875-883, 2012.

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **2° Congreso Internacional de Climaterio y Menopausia**
Guadalajara, México
16 al 19 de agosto de 2017
- **6° Congreso Internacional de Psicología y Educación**
Lima, Perú
17 al 21 de octubre de 2017
- **ECNP 2017 – 30th European College of Neuropsychopharmacology Congress**
París, Francia
2 al 6 de septiembre de 2017
www.ecnp.eu
- **II European Meeting on Women's Mental Health**
(WMH Psychosis and Gender)
Barcelona, España
26 y 27 de octubre de 2017
- **ERS International Congress 2017**
Milán, Italia
9 al 13 de septiembre de 2017
www.ers-2017.org
- **Curso Avanzado Medicina Materno Fetal**
Sao Paulo , Brasil
2 al 4 de noviembre de 2017
- **Congreso Venezolano de Reumatología**
Caracas, Venezuela
20 al 22 de septiembre de 2017
- **2017 NEI Congress**
Colorado Springs, Estados Unidos
9 al 12 de noviembre de 2017
- **XXVI Congreso Interamericano de Cardiología**
Ciudad de Panamá, Panamá
20 al 23 de septiembre de 2017
- **EORT-ESSO-EYSAC Course on Clinical Trials for Surgical Oncologists**
Brussels, Bélgica
20 al 21 de noviembre de 2017
- **38 Congreso Argentino de Pediatría 2017**
Cordoba, Argentina
26 al 29 de septiembre de 2017
- **XXXVI Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología**
Viña del Mar , Chile
29 de noviembre al 1 de diciembre de 2017
- **WPA XVII World Congress of Psychiatry Berlin 2017**
Berlín, Alemania
8 al 12 de octubre de 2017
www.wpaberlin2017.com
- **XVIII Simposio Internacional de Neumología y Alergia Pediátrica**
Cartagena, Colombia
20 al 21 de abril de 2018



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

SIIC, Consejo superior

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Los textos de *Claves de Farmacología Clínica* fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de *Claves de Farmacología Clínica* es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. ISSN 1667-8982.