

## Dr. Marcos Alexandre Gebara Muraro - CRM RJ : 52-25680-3

- 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 do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio de Janeiro.

## 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 da abordagem. Os sintomas físicos, atualmente, já têm sido mais bem contemplados, embora de forma ainda insuficiente;

Sob o ponto de vista do médico, por 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<sup>1,2,3</sup>.

## CASO CLÍNICO

### IDENTIFICAÇÃO

I. L. P. R., 80 anos, viúva, funcionária pública aposentada, branca, reside com uma acompanhante, sem filhos, natural de Pernambuco.

### QUEIXA PRINCIPAL

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

### HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

A paciente, depois da morte de seu marido, ocorrida há quatro 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 seis 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 três 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 ficaram alteradas. 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, seus familiares foram aconselhados a procurar um psiquiatra.

### HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Viroses comuns da infância (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 quatro 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

Fácies, postura e atitudes retraídos ressaltando-se "Pregas de Veragut". Respostas pobres, di-

minutas e ruminativas. Lúcida, desorientada alopsiquicamente. Normovigil, hipertenz, hipotímica, hipobúlica e 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 fotorreagentes. 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 segunda consulta deu-se após um prazo de duas semanas. Não houve alteração no quadro, excetuando melhora da insônia terminal e da anorexia. A fluvoxamina foi aumentada para 100 mg/noite.

Na terceira consulta, mais duas semanas depois, a paciente já demonstrava melhor aspecto. Ganhava 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 quarta consulta, após mais duas 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 "Fácies" 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 um mês depois em sua quinta 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 sexta consulta, um mês após, a paciente apresentava-se assintomática e sem queixas. Desenvolveu, discorria sem titubear sobre qualquer assunto que lhe fosse perguntado, demonstrando um conhecimento surpreendente. Gostava de literatu-

ra, 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 glutamatergica 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".

Os sintomas cognitivos devem ser incluídos como critério para o diagnóstico da Depressão, segundo a Diagnóstico e estatística dos transtornos mentais (DSM-V)<sup>1</sup>. Os quatro domínios da função cognitiva afetados na depressão constituem sintomatologia composta por "esquecimentos", "dificuldade de concentração", "incapacidade de tomar decisões" e "lentificação"<sup>1</sup>. Estudos recentes demonstram que somente 6% dos pacientes acometidos por um episódio depressivo maior não apresentam sintomatologia cognitiva<sup>2</sup>. Os mesmos estudos mostram que 44% dos pacientes permanecem com sintomatologia cognitiva mesmo fora dos episódios<sup>2</sup>.

Podemos elencar como fatores determinantes do déficit cognitivo encontrado no transtorno depressivo maior (TDM) a severidade, a frequência e duração dos episódios, a idade, a época da eclosão da doença, vivências traumáticas na in-

fância, a eficácia do tratamento e comorbidades, segundo McIntyre *et al.*<sup>3</sup>.

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 TDM não tratado por 10 anos<sup>5</sup>.

As vias para a "neuroprogressão degenerativa da depressão" incluem hiperatividade do eixo HPA, inflamação e atrofia cerebral<sup>4,6,7,8,9</sup> justificada pela presença de citocinas pró-inflamatórias (IL1,2,6, TNF $\alpha$ , 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<sup>6,7,8,9</sup>.

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 neurópilo, diminuição da função glial e desestabilização citoarquitectônica. 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 malfeitores, inibe a transcrição da síntese proteica, englobando BDNF, VEGF, NGF, mTOR, etc<sup>6,7,8,9</sup>.

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, consequentemente 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  $\sigma 1$  (proteína transdutora de sinal que modula a ação das neurotrofinas no intuito de promover o desenvolvimento dos neuritos)<sup>9,10,11</sup>.

### Referências Bibliográficas:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM V. (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Conradi H, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological Medicine*. 2010;41(06):1165-74.
3. McIntyre R, Cha D, Soczynska J, Woldeyohannes H, Gallagher L, Kudlow P *et al.* Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013;30(6):515-527.
4. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin G. 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*. 2008;165(6):731-39.
5. Sheline Y, Gado M, Kraemer H. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516-18.
6. Moylan S, Berk M, Dean O, Samuni Y, Williams L, O'Neil A *et al.* Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress?. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:46-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.007.
7. Davis J, Moylan S, Harvey B, Maes M, Berk M, Berk M *et al.* Neuroprogression in schizophrenia: pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(6):512-29.
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. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Feb;36(2):764-85. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.005.
9. Duric V, Duman RS. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes. *Cell Mol Life Sci*. 2013 Jan;70(1):39-53. doi: 10.1007/s00018-012-1020-7.
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*. 2002; 303:1227-37.
11. Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des*. 2012;18:875-83.