

Depressão e esclerose múltipla: Uma visão geral

Depression and multiple sclerosis: on overview

*Ana Claudia Rodrigues de Cerqueira¹
Antônio Egídio Nardi²

Resumo

O risco de depressão em pacientes com esclerose múltipla (EM) é de aproximadamente 50% ao longo da vida. A depressão acarreta sofrimento psíquico, diminui a aderência ao tratamento, piora a qualidade de vida, e aumenta o risco de suicídio em pacientes com EM. **Objetivo:** Conduzir uma revisão de estudos apresentando uma visão geral abordando aspectos relevantes relacionado à depressão e esclerose múltipla tais como prevalência, aspectos neurobiológicos, implicações clínicas e estratégias terapêuticas. **Métodos:** A base de dados PubMed / Medline foi pesquisada sem limite de data para todos os artigos publicados escritos em inglês, utilizando os descritores “depression”, “mood disorders” e “múltipla esclerose”. Somente artigos originais e com rigor metodológico na seleção dos pacientes foram relacionados aos objetivos desta revisão foram incluídos. **Resultados:** Foram apresentados de forma descritiva e concisa achados relevantes referentes às associações entre prevalência da depressão/ risco de suicídio e EM, aspectos neurobiológicos relacionados à depressão, manifestações neuropsiquiátricas induzidas por medicamentos, relação entre depressão e funções cognitivas, assim como depressão e fadiga, além de aspectos relacionados ao tratamento da depressão na EM. **Conclusão:** A prevalência de transtornos depressivos é alta em pacientes com EM, portanto, deve ser investigado de forma sistemática, tendo em vista o elevado risco de suicídio nesta população, o impacto negativo no tratamento e na evolução da doença. Estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da depressão em pacientes com EM incluem o uso de antidepressivos e terapia cognitivo comportamental.

Palavras-chave: esclerose múltipla, depressão e transtornos do humor.

Abstract

The risk of depression in patients with multiple sclerosis (MS) is approximately 50% lifetime. Depression leads to psychological distress, decreased adherence to treatment, worsening the quality of life, and increases the risk of suicide in patients with MS. **Objective:** To conduct a systematic of studies showing an overview addressing relevant issues related to depression and multiple sclerosis such as prevalence, neurobiological aspects, clinical implications and therapeutic strategies. **Methods:** A PubMed / Medline was searched without limit date for all published articles written in English using the keywords “depression”, “mood disorders” and “multiple sclerosis”. Only original articles and methodological rigor in the selection of patients were related to the objectives of this review were included. **Results:** We presented a descriptive and concise relevant findings regarding the associations between prevalence of depression / suicide and risk of MS, neurobiological aspects related to depression, drug-induced neuropsychiatric symptoms, the relationship between depression and cognitive functions as well as depression and fatigue, as related to treatment of depression in MS. **Conclusion:** The prevalence of depressive disorders is high for patients with MS, therefore, should be investigated in a systematic way in view of the high risk of suicide in this population, the negative impact in the treatment and disease progression. Therapeutic strategies used in the treatment of depression in MS patients include the use of antidepressants and cognitive behavioral therapy. **Keywords:** multiple sclerosis, depression and mood disorders

¹Doutoranda; ²Professor Titular; Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/ UFRJ); Laboratório de Pânico & Respiração

*Corresponding author Panic & Respiration Laboratory, Federal University of Rio de Janeiro, R. Visconde de Pirajá, 407/702. Rio de Janeiro, RJ 22410-003, Brazil.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e inflamatória do sistema nervoso central (SNC), que atinge predominantemente a substância branca, através de lesões que promovem a destruição da mielina, oligodendrócitos e axônios. A etiologia é desconhecida, algumas teorias sugerem uma interação entre fatores imunológicos, genéticos, ambientais e infecciosos. A prevalência varia nas diversas regiões do mundo, na América do Sul é considerada baixa, com menos de 5 casos por 100.000 habitantes, ocorre com maior frequência no sexo feminino, em uma proporção de 2:1, acomete principalmente indivíduos jovens na faixa entre 20-40 anos. As principais manifestações clínicas incluem: alterações sensitivas; déficit motor; alterações esfinterianas; neurite óptica unilateral; diplopia; sinais cerebelares, e disfunção cognitiva. O diagnóstico é baseado na ocorrência de pelo menos dois eventos neurológicos consistentes com desmielinização no SNC, separados temporalmente e anatomicamente, demonstrado através de evidências clínicas e para-clínicas.^{1,2}

A presença de sintomas psiquiátricos é conhecida desde a primeira descrição clínica detalhada da esclerose em plaques por *Charcot* na *Salpêtrière* no século XIX, estes incluem: choro e riso patológico, euforia, mania, alucinações e depressão³. No entanto, os primeiros estudos sobre a prevalência da depressão iniciaram-se em 1927 por *Cottrell* e *Wilson's*, estes autores detectaram sintomas de depressão em 10% dos pacientes com EM avaliados consecutivamente⁴.

Estudos recentes mostram que o risco de depressão em pacientes com EM é de aproximadamente 50% ao longo da vida, enquanto que na população em geral é em torno de 10%⁵. A depressão acarreta sofrimento psíquico, diminui a aderência ao tratamento⁶, piora a qualidade de vida⁷, e aumenta o risco de suicídio em pacientes com EM⁸. O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral abordando aspectos relevantes relacionado à depressão na EM.

Métodos

A base de dados *PubMed / Medline* foi pesquisada sem limite de data para todos os artigos publicados escritos em inglês, utilizando os descritores “*depression*”, “*mood disorders*”, e “*multiple sclerosis*”. Somente artigos originais e com rigor metodológico na seleção dos pacientes foram relacionados aos objetivos desta revisão foram incluídos.

No total foram encontrados 310 artigos, sendo que 120 eram originais. As listas de referências dos artigos identificados foram examinadas para selecionar estudos adicionais de interesse. Foram selecionados 32 artigos originais de acordo com os objetivos desta pesquisa.

Prevalência da depressão em Esclerose Múltipla

Um estudo epidemiológico conduzido por *Patten et al.*⁹ demonstrou que a prevalência de episódio depressivo por um período de doze meses é aproximadamente 25,7%, em pacientes com EM, e 8,9%, em pessoas sem EM, na faixa entre 18-45 anos. *Sadovnick et al.*⁵ avaliando consecutivamente 221 pacientes no Canadá utilizando uma entrevista estruturada, constatou que a prevalência de episódio depressivo é de aproximadamente 50,3% em pacientes com EM. *Chwastiak et al.*¹⁰ em um estudo epidemiológico utilizando a *Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)*, constatou que 42% dos entrevistados apresentavam sintomas depressivos clinicamente significativos, e destes 29% pontuaram na faixa entre moderado ou grave. Neste estudo, os autores encontraram correlação positiva entre grau de incapacidade funcional e gravidade dos sintomas depressivos, porém outros autores não demonstraram esta relação. Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cuidado, tendo em vista a variabilidade de instrumentos empregados pelos pesquisadores para diagnosticar ou quantificar os sintomas depressivos.

Risco de suicídio

Estudos revelam que o risco de suicídio é alto em pacientes com EM. *Bronnum-Hansen et al.*¹¹ na Dinamarca constataram que o risco de suicídio é mais que o dobro quando comparados a população em geral. *Sadovnick et al.*¹² demonstraram no Canadá que a proporção de mortes por suicídios entre pacientes com EM foi 7,5 vezes maior do que para a população em geral. A diferença nos resultados destes estudos pode ser explicada em parte pelas diferentes metodologias e populações estudadas. *Feinstein*⁸ demonstrou que a gravidade dos sintomas depressivos, o abuso de álcool, e o isolamento social parecem ser fatores importantes relacionados à ideação suicida e tentativa de suicídio. A prevalência de ideação suicida ao longo da vida foi de 28,6%, enquanto 6,4% haviam tentado suicídio. Um estudo realizado na Dinamarca por *Stenager et al.*¹³ mostrou que o risco de suicídio é maior nos primeiros

cinco anos após o diagnóstico, em homens com início da doença antes dos 30 anos de idade, e diagnosticados antes dos 40 anos. Estes resultados realçam a importância na adoção de medidas preventivas em relação ao suicídio no atendimento a pacientes com EM.

A neurobiologia da depressão

Os principais estudos que mostram uma associação entre fatores de risco neurobiológico e sintomas depressivos na EM, baseiam-se em estudos de neuroimagem. Um dos primeiros estudos sobre este tema foi realizado por *Rabins et al.*,¹⁴ este autor concluiu que pacientes com EM e lesões que afetam o parênquima cerebral apresentaram mais transtornos depressivos, quando comparados aos indivíduos com lesões na medula espinhal. *Zorzon et al.*¹⁵, utilizando ressonância nuclear magnética (RNM) mostrou correlação significativa entre gravidade dos sintomas depressivos e lesões nas regiões frontal e temporal à direita. *Feinstein et al.*¹⁶ concluíram que pacientes deprimidos com EM apresentavam mais lesões nas regiões frontal e temporal esquerda. Os resultados destas pesquisas variam amplamente, portanto poucas conclusões podem ser feitas.

A associação entre neuroimunologia da EM e depressão tem sido pouco investigada, mas parece estar relacionada a mudanças importantes nos parâmetros imunológicos causados pela doença. Um estudo realizado por *Foley et al.*¹⁷ avaliou prospectivamente pacientes com EM e depressão por dois anos, os autores demonstraram uma redução na contagem de linfócitos CD8, e aumento da relação CD4/CD8 nos períodos de maior depressão quando comparados ao grupo controle. *Mohr et al.*¹⁸ investigaram a produção de citocinas pró-inflamatórias interferon gama (IFN- γ) em pacientes com diagnóstico de EM, detectaram maior produção de IFN- γ em pacientes deprimidos, neste trabalho os autores comprovaram que o tratamento da depressão reduz a produção de IFN- γ .

Um estudo realizado por *Fassbender et al.*¹⁹ com o objetivo de avaliar a associação entre anormalidades neuroendócrinas e sintomas depressivos em pacientes com EM, utilizando o teste de supressão com a dexametasona, demonstrou que pacientes deprimidos com EM apresentaram a não-supressão na liberação do cortisol pela dexametasona, semelhante ao que ocorre nos pacientes com depressão. Neste estudo também foi observado que pacientes com maior gravidade dos sintomas depressivos, apresentavam aumento na

captação do contraste nos exames de RNM, portanto mais lesões inflamatórias em atividade, evidenciando associação entre atividade de doença e gravidade dos sintomas depressivos.

Manifestações neuropsiquiátricas induzidas por medicamentos

O tratamento farmacológico para EM inclui principalmente o uso de corticoesteróides, imunomoduladores e imunossupressores^{1,2}. Os corticoesteróides são utilizados em altas doses, por curto período, na fase aguda da doença, potencialmente podem causar várias manifestações psiquiátricas como sintomas psicóticos, delirium, depressão, e mania. No entanto, não existem estudos controlados avaliando os efeitos neuropsiquiátricos induzidos por estes em pacientes com EM. Os imunomoduladores são usados de forma contínua, reduzem à frequência e a gravidade dos surtos, assim como o aparecimento de novas lesões na EM, pode ser utilizado o interferon-beta ou o acetato de glatiramer^{1,2}. Os primeiros estudos indicavam que o uso de interferon-beta poderia aumentar o risco de depressão nos primeiros meses do tratamento, porém estes resultados não foram confirmados em pesquisas rigorosas, e recomenda-se utilizá-lo com cautela em pacientes susceptíveis à depressão^{20,21}. O acetato de glatiramer pode provocar uma reação que consiste em rubor, sensação de aperto no peito, dispnéia, palpitações e grave ansiedade²². Por outro lado, drogas imunossupressoras como a azatioprina, ciclofosfamida e o mitroxantona não estão associados a efeitos neuropsiquiátricos. O uso de anticorpos monoclonais como o natalizumab parece não induzir sintomas psiquiátricos.

A relação entre depressão e fadiga

A fadiga é um dos sintomas mais frequentes e incapacitantes na EM, tem impacto negativo sobre o trabalho e a qualidade de vida. Um estudo epidemiológico conduzido por *Hadjimichael et al.*²³ avaliou a prevalência deste sintoma em 9077 pacientes com EM, e detectou a presença de fadiga grave em 74% dos entrevistados. A etiologia e a fisiopatologia são desconhecidas, assim como não existe nenhum marcador biológico reconhecido. Uma associação significativa entre fadiga e sintomas depressivos foi demonstrada por *Koch et al.*²⁴ em um estudo transversal que avaliou consecutivamente 412 pacientes com EM, porém neste

trabalho os autores não detectaram associação entre fadiga, depressão e incapacidade funcional.

A relação entre depressão e as funções cognitivas.

Estudos avaliando a associação entre a gravidade dos sintomas depressivos e o desempenho cognitivo em pacientes com EM, sugerem uma associação positiva entre depressão e disfunção cognitiva. A depressão moderada a grave parece comprometer principalmente a memória de trabalho, a velocidade no processamento das informações, e as funções executivas²⁵. No entanto, não existem pesquisas que comprovem que o tratamento da depressão na EM melhore o desempenho cognitivo. Um estudo recente conduzido por *Rabinowitz et al.*²⁶ mostrou que os déficits cognitivos em pacientes com EM podem prejudicar a capacidade de usar estratégias adaptativas de coping, portanto mais susceptíveis a depressão.

O tratamento da depressão na esclerose múltipla

A presença de sintomas depressivos em pacientes com EM não é diagnosticada por neurologistas, por isso poucos recebem tratamento adequado²⁷. Um estudo epidemiológico recente conduzido por *Cetin et al.*²⁸ realizado nos EUA, avaliou a prevalência de sintomas depressivos e o uso de antidepressivos em 542 pacientes com EM, destes 51% apresentavam sintomas depressivos clinicamente significativos, sendo que 35% faziam uso de pelo menos um antidepressivo, os mais utilizados eram fluoxetina, sertralina, citalopram e amitriptilina. Contudo, 10% destes não apresentavam sintomas depressivos, e estavam em uso de antidepressivos para tratamento de dor crônica. Neste estudo, os autores identificaram que apenas 41% dos pacientes com sintomas depressivos clinicamente significativos estavam em uso de antidepressivos.

O uso de antidepressivos tem demonstrado ser eficaz no tratamento da depressão em pacientes com EM, existem poucos estudos controlados que avaliaram o uso de tricíclicos. *Schiffert e Wineman*²⁹ em uma amostra pequena constataram que a desipramina apresenta eficácia moderada, porém a dose é limitada devido aos efeitos colaterais anticolinérgicos. A amitriptilina e a imipramina são bem toleradas, mas devem ser usadas com precaução em caso de aumento de dose, devido à retenção urinária em pacientes com bexiga neurogênica,

aproximadamente 40% interrompem o tratamento devido a efeitos colaterais antes de atingir as doses necessárias para o tratamento da depressão. Um estudo realizado por *Barak et al.*³⁰ avaliando o uso do inibidor da monoaminoxidase moclobemida, mostrou melhora dos sintomas depressivos com doses entre 150 e 450mg, avaliados através da escala de Beck. Os inibidores da recaptação da serotonina (sertralina, fluoxetina) também têm demonstrado eficácia em estudos abertos com amostras pequenas.^{31,32} Há evidências de que a depressão diminui a aderência ao uso de medicamentos auto-injetáveis, como os imunomoduladores. Por outro lado, o tratamento da depressão melhora a aderência ao tratamento.³³

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é eficaz no tratamento da depressão em pacientes com EM, por isso o estudo do consenso *Goldmann Group*^{34,35} recomenda usá-la de forma combinada ao uso de antidepressivos. Entretanto, portadores de EM geralmente apresentam dificuldade de locomoção, o que pode comprometer o tratamento psicoterápico regular. A terapia pelo telefone parece ajudar a superar esta dificuldade³⁶, um estudo recente realizado por *Beckner et al.*³⁷ comparou a eficácia da terapia cognitivo comportamental por telefone (TCC-T) e da terapia focada nas emoções por telefone (TFE-T) em 127 pacientes com EM e depressão. Neste estudo, os autores demonstraram que aqueles com maior suporte social e redes sociais apresentaram maior redução dos sintomas depressivos com a TCC-T. No entanto, indivíduos com baixo suporte social apresentaram resultados similares nas duas formas de psicoterapia, isto porque a abordagem terapêutica da TFE-T pode interferir de forma significativa no apoio social.

Conclusão

A prevalência de transtornos depressivos é alta em pacientes com EM, portanto, deve ser investigado de forma sistemática, tendo em vista o elevado risco de suicídio nesta população, o impacto negativo no tratamento e na evolução da doença. Os mecanismos neurobiológicos são desconhecidos, mas alguns fatores parecem predispor o surgimento de sintomas depressivos. Estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da depressão em pacientes com EM incluem o uso de antidepressivos e terapia cognitivo comportamental, que visam reduzir o sofrimento psíquico, o risco de suicídio e melhorar a qualidade de vida.

Referências

1. Noseworth J H, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinschenker BG. Multiple Sclerosis. *N England J Med* 2000;343 (13):938-952.
2. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 2002; 359:1221-1231.
3. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system. Philadelphia: Henry C Lea, 1879.
4. Cottrell SS, and Kinnier Wilson, SA. (1926) The affective symptomatology of disseminated sclerosis. *J Neurol. Psychopathol.*, 7.1.
5. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto SA, Hooge J, Kastrukoff LF, Morrison W, Nelson J, Oger J, Paty DW. Depression and multiple sclerosis. *Neurology*. 1996 Mar; 46 (3):628-32.
6. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, et al. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54: 531-3.
7. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, et al. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001;7: 340-4.
8. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 674-678.
9. Patten SB, Beck CA, Williams JV, et al. Major depression in multiple sclerosis: a population based perspective. *Neurology* 2003; 61: 1524-7.
10. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862-8.
11. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1457-1459.
12. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991 Aug; 41(8):1193-6.
13. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Hyllested K, Jensen K, Bille-Brahe U. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55: 542 -545.
14. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986;109:585-97.
15. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248: 416-21.
16. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62: 586-90.
17. Foley FW, Traugott U, LaRocca NG, et al. A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992; 49:238-244.
18. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, et al. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(h)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58(7):1081-6.
19. Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 66-72.
20. Patten SB, Metz LM. SPECTRIMS Study Group. Interferon beta 1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS trial. *Neurology* 2002; 59: 744-6.
21. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*. 2005 Aug;12(8):649-56.
22. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-approved disease-modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS Drugs*. 2005; 19 (3):239-52.
23. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008, 6: 100.
24. Koch M, Mostert J, Heerings M, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2009 Mar; 16 (3):348-52.
25. Arnett, P. A. Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS Spectrums* 2005: The International Journal of Neuropsychiatric Medicine, 10, 372-382.
26. Rabinowitz A. R., Arnett PA. A Longitudinal Analysis of Cognitive Dysfunction, Coping, and Depression in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* 2009, Vol. 23, No. 5, 581-591.
27. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler*. 2006 Apr;12 (2): 204-8.
28. Cetin K, Johnson KL, Ehde DM, Kuehn CM, Amtmann D, and Kraft GH. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 1046-1053.
29. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*. 1990 Nov; 147(11):1493-7.
30. Barak Y, Ur E, Achiron A. Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open-label safety trial. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1999;11 271-3.
31. Flax JW, Gray J, Herbert J. Effect of fluoxetine on patients with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147: 1089.
32. Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jan-Feb;30(1):40-8.
33. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Bauman KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 531-3.
34. Mohr DC, Goodkin DE. Treatment of depression in

- multiple sclerosis: review and meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1999;6: 1-9.
35. Goldman Consensus Group. The Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 328-37.
36. Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al. Telephone-administered psychotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1007-14.
37. Beckner V, Howard I, Vella L, Mohr DC. Telephone-administered psychotherapy for depression in MS patients: moderating role of social support. *J Behav Med* (2010) 33:47-59.