

Relato de Caso

Depressão vascular no idoso: resposta ao tratamento antidepressivo associado a inibidor das colinesterases

Vascular depression in elderly: response to treatment with antidepressant associated to cholinesterase inhibitor

RICARDO BARCELOS¹, JULIANO FARIA², PAULO GROSSI³, MARCO ANTONIO MOSCOSO APARÍCIO⁴, CÁSSIO M. C. BOTTINO⁵

¹ Médico psiquiatra, pesquisador do Projeto Terceira Idade (Proter) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

² Médico doutorando em Radiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

³ Médico cardiologista coordenador do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Geral Santa Lúcia (HSL), Divinópolis, MG.

⁴ Médico psiquiatra, colaborador do Projeto Terceira Idade (Proter) do IPq-HC-FMUSP.

⁵ Médico-assistente e coordenador do Projeto Terceira Idade (Proter) do IPq-HC-FMUSP e professor de pós-graduação do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Recebido: 12/12/2006 – Aceito: 16/03/2007

Resumo

Contexto: Entre os transtornos neuropsiquiátricos ocasionados por eventos cerebrovasculares, a depressão vascular é pouco diagnosticada por médicos não especialistas, causando aumento da morbimortalidade de pacientes idosos.

Caso clínico: Trata-se de um paciente com 67 anos que apresentou resposta parcial a tratamento com inibidores da recaptura de serotonina e efeitos adversos autonômicos graves com outros antidepressivos. A adição de rivastigmina ao citalopram promoveu sucesso terapêutico, com redução de 23 para 7 pontos, na escala de Hamilton para depressão.

Discussão: O resultado obtido traz novas perspectivas para o tratamento da depressão vascular, sendo necessários ensaios clínicos controlados que evidenciem o benefício da adição dos inibidores das colinesterases aos antidepressivos no tratamento destes pacientes.

Barcelos, R. et al. / Rev. Psiq. Clín 34 (6); 290-293, 2007

Palavras-chave: Depressão vascular, demência vascular, doença de Alzheimer, AVC, neuroimagem.

Abstract

Context: Among neuropsychiatric disorders caused by cerebrovascular factors, vascular depression is diagnosed in a small degree by general practitioners, causing morbid-mortality increase in elderly. **Case report:** That is a case of a 67 year-old-man with partial response after treatment with a Selective Serotonin Receptors Inhibitor, and severe autonomic adverse effects with other antidepressants. The addition of rivastigmine to citalopram resulted in a therapeutic success, with a reduction of 23 to 7 points on the Hamilton Depressive Scale (HAM-D). **Discussion:** The result obtained brings new perspectives to the treatment of vascular depression, providing that randomized controlled trials with larger sample sizes confirm the positive effect of the addition of a cholinesterase inhibitor to antidepressants in the treatment of these patients.

Barcelos, R. et al. / Rev. Psiq. Clín 34 (6); 290-293, 2007

Key-words: Vascular depression, vascular dementia, Alzheimer's disease, stroke, neuroimaging.

Introdução

A depressão está entre os principais transtornos mentais no idoso e provavelmente é a causa mais freqüente de sofrimento emocional e queda na qualidade de vida (Blazer *et al.*, 1991). O primeiro episódio depressivo, quando ocorre tardiamente, está mais relacionado à má resposta terapêutica e ao pior prognóstico, o que pode ser decorrente da associação com déficits cognitivos e o progressivo desenvolvimento de demência em alguns pacientes (Salloway *et al.*, 1996). O risco familiar para depressão declina com o envelhecimento e os transtornos de início tardio podem ser consequência de doenças cuja incidência aumenta com a idade, como as doenças vasculares e neurodegenerativas (Novaretti *et al.*, 2001).

O conceito de depressão secundária a eventos cerebrovasculares não é novo. Gaupp (1905), citado por Post (1962), descreveu 45 pacientes com depressão tardia secundária à aterosclerose. A depressão de início tardio seria secundária a mudanças cerebrovasculares sutis, devido à aterosclerose (“depressão aterosclerótica”), com fatores de risco como a hipertensão arterial sistêmica (HAS.), diabetes melitos (DM) e hiperlipidemia (Krishnan e McDonald, 1995). O termo depressão vascular foi então utilizado para descrever quadro depressivo associado à doença cerebrovascular, de início tardio, com sintomas persistentes, acompanhados de disfunção cognitiva, lentificação psicomotora, maior prejuízo funcional e diminuição da crítica, associados aos fatores de risco para doença vascular e lesões cerebrovasculares difusas ou multifocais em exames de neuroimagem cerebral (Krishnan *et al.*, 1997). Estudos recentes revelaram que aterosclerose grave estaria associada à alta prevalência de transtornos depressivos vasculares, havendo forte correlação com coronariopatia grave e calcificação da aorta (Tiemeier *et al.*, 2004). A avaliação e o diagnóstico de depressão em pacientes com lesão cerebral são muitas vezes difíceis, pois as seqüelas neurológicas, déficits de linguagem ou memória, alteração do nível de consciência e a negação dos sintomas podem dificultar a comunicação com o paciente prejudicando a entrevista. A correlação da depressão com o local da lesão vascular tem sido estudada por autores que defendem que lesões mais anteriores (por exemplo, em lobos frontais) estariam associadas ao risco aumentado de depressão (Kim e Choi-kwon, 2000).

A seguir, apresentaremos o caso clínico de um paciente com quadro depressivo de difícil controle. O paciente assinou termo de consentimento livre e esclarecido acerca da redação e possível divulgação científica de seu caso.

Caso

Paciente do sexo masculino, 67 anos, branco, aposentado. Casado há 16 anos pela segunda vez, viúvo da

primeira esposa há 17 anos, dois filhos e escolaridade de seis anos e meio. O paciente relatou que insidiosamente, a partir de outubro de 2004, aos 65 anos, começou a apresentar quadro de anedonia e nervosismo, acompanhados de diminuição do apetite e insônia. No início, interpretou a situação como “normal do envelhecimento”, mas como os sintomas persistiram, foi convencido a procurar ajuda médica especializada. Não soube dizer qual o motivo dos sintomas. Quando abandonou suas atividades, em 2002, diz ter enfrentado uma “viuvez do serviço”, da qual se recuperou após oito meses. Referiu episódio “depressivo” há 17 anos, quando ficou viúvo e apresentou tristeza, choro fácil e desânimo. Fez uso temporário de antidepressivo tricíclico (ADT) com boa resposta e abandono do tratamento após 30 dias, caracterizando um provável luto fisiológico.

Há 20 anos, recebeu os diagnósticos de HAS, valvopatia aórtica reumática, aterosclerose e DM não insulino-dependente. Em 1993, foi submetido a uma cirurgia timpânica no ouvido direito, por complicações de sarampo, e a uma ressecção de vesícula biliar sem intercorrências. O paciente tem história familiar de depressão, além de infarto agudo do miocárdio (IAM) e HAS. Medicado com carvedilol 1,25 mg/dia, glibenclâmida 5 mg/dia, losartan 50 mg/dia, metformina 1.700 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, ácidoacetilsalicílico 100 mg/nitrato 20 mg/dia e furosemida 40 mg/dia.

Na entrevista, mostrou-se apático, lentificado, consciente, vigil, atento e orientado (alo e autopsiquicamente), com crítica diminuída. Pensamento lógico, memória preservada, sem alterações da sensopercepção ou do juízo.

O exame físico evidenciou sopro cardíaco holossistólico e ritmo regular. Não apresentou sinais neurológicos focais. Exames laboratoriais inalterados. O eletrocardiograma (ECG) revelou insuficiência coronariana (Ico) e hipertrofia de ventrículo esquerdo. O ecocardiograma mostrou dupla lesão aórtica reumática calcificada, insuficiência mitral reumática calcificada, com leve aumento de ventrículo esquerdo e fração de ejeção normal.

A ressonância magnética (RM) contrastada de crânio revelou sinais de hipotrofia dos lobos frontais e temporais, discretas áreas frontais de rarefação miélica (Figura 1) e seqüela de lesão isquêmica frontal direita (Figura 2). O cateterismo revelou lesões vasculares importantes. Em função da gravidade do quadro clínico, o paciente foi internado em hospital geral. Foi insulinizado (insulina nph 35 UI SC/dia) e submetido à revascularização miocárdica e valvoplastia aórtica. Com duas semanas de pós-operatório, o paciente mantinha anedonia importante, sendo submetido a uma avaliação clínico-laboratorial minuciosa para descartar eventos sistêmicos ou metabólicos pós-cirúrgicos (*delirium* residual, reação medicamentosa, dor, restrição) que pudessem ser responsabilizados pelo quadro de humor. Como não foi encontrada evidência clínica que justificasse a presença dos sintomas, a hipótese de episódio

depressivo moderado foi estabelecida, com base nos critérios da CID-10, com uma pontuação de 23 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Para avaliação cognitiva foram aplicados os testes Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e Teste Cognitivo de Cambridge (Camcog), com pontuações de 28 e 97, respectivamente. O paciente apresentou prejuízo importante na cópia dos dois pentágonos (desenhou um pentágono e um quadrado), e na construção do relógio (colocação indevida dos números e hora incorreta). Nas atividades de vida diária, o paciente apresentava nítido isolamento social e abandono do lazer, com diminuição do interesse em atividades novas e amizades.



Figura 1. Hipotrofia de lobos frontotemporais e discreta rarefação mielínica.



Figura 2. Seqüela de isquemia: hiperintensidade pré-frontal à direita.

Foi iniciado o tratamento medicamentoso com citalopram 20 mg/dia, além de acompanhamento psicoterápico. Após oito semanas de evolução, observou-se remissão parcial dos sintomas, sendo prescrito citalopram 40 mg/dia. Devido a efeitos adversos sexuais, foi prescrita bupropiona na dose de 75 mg/dia, o que resultou em hipotensão postural importante, sendo suspensa a bupropiona. Após oito semanas, o paciente encontrava-se estável clinicamente, mas ainda apresentava sintomas depressivos residuais bastante significativos (irritabilidade, anedonia e insônia, com HAM-D = 13), quando se tentou a adição de nortriptilina 10 mg/dia. O paciente apresentou disfunção autonômica e o cardiologista contra-indicou outro AD que não citalopram.

Após 26 semanas, o paciente apresentava discreta melhora, mantendo sintomas depressivos importantes. Em adição ao citalopram, mantido na dose de 40 mg/dia, iniciou-se rivastigmina 1,5 mg duas vezes ao dia, chegando-se, após quatro semanas, a 6 mg/dia, sem efeitos adversos. Ao término de 12 semanas da adição da rivastigmina, o paciente já não mais apresentava sintomas depressivos importantes, com remissão total da insônia e anedonia, com HAM-D de 7 pontos.

Discussão

Nesse relato de caso, o provável início tardio da depressão, a presença de comorbidades clínicas importantes, fatores de risco cerebrovasculares e disfunção cognitiva direcionaram a busca de fatores orgânicos na gênese da síndrome depressiva. Por se tratar de um paciente com várias comorbidades e em uso de múltiplos medicamentos, instabilidade cardiovascular ou metabólica e/ou interações ou efeitos medicamentosos poderiam originar a síndrome depressiva. Até mesmo as circunstâncias clínicas de um pós-operatório poderiam ser responsáveis, mesmo que em parte, pelo quadro de humor. No entanto, após estabilização do quadro clínico, o paciente mantinha anedonia intensa e diminuição da crítica, e por meio da aplicação da HAM-D foram qualificados os sintomas da síndrome depressiva. Anedonia e culpa inadequada configuravam os sintomas centrais do quadro de humor, fatores importantes que podem contribuir para a diferenciação entre doença clínica e psiquiátrica. A partir desse quadro clínico, foi diagnosticada síndrome depressiva associada a hiperintensidades em substância branca periventricular, a infarto lacunar em córtex pré-frontal direito e à hipotrofia frontotemporal, lesões estas apontadas pela RM de crânio, sugerindo participação vascular no quadro (Alexopoulos *et al.*, 1997a). Nos testes cognitivos, o paciente apresentou alterações na capacidade de abstração (interpretação de ditados), fluência semântica, cópia dos pentágonos e desenho do relógio, o que demonstra prejuízo nas habilidades visuoespaciais, atencionais e no planejamento, apesar de a pontuação global dos testes aplicados estar dentro do esperado para sua idade e escolaridade. Apresentava alterações na memória de evocação. O desempenho do paciente nos testes neuropsicológicos da avaliação cognitiva não mudou significativamente após o tratamento, havendo melhora apenas nos testes de orientação e atenção dividida. A cópia dos pentágonos mostrou melhora na percepção visuoespacial (desenhou dois pentágonos), apesar da intersecção incorreta das figuras (quadrado em vez de diamante). O desenho do relógio mostrou melhora discreta, com colocação correta dos números, mas marcação incorreta da hora. O paciente retomou atividades de envolvimento social, incluindo amizades e lazer.

A discreta melhora nessas funções cognitivas, após o tratamento e remissão dos sintomas de humor,

reforça a hipótese de depressão secundária a eventos cerebrovasculares. Cabe ressaltar que a possibilidade de comprometimento cognitivo leve vascular associado ao quadro depressivo, apesar de não haver uma queixa cognitiva espontânea, é uma hipótese bastante relevante, sendo importante o acompanhamento da evolução dos sintomas para elucidação do quadro.

Como a demência vascular, a depressão vascular está associada a uma variedade de fatores de risco cerebrovasculares, dentre os quais se destacam os relacionados a doença isquêmica subcortical e AVC, sendo a HAS e a dislipidemia os mais relevantes (Alexopoulos *et al.*, 1997b). Além disso, pacientes idosos com depressão vascular freqüentemente têm disfunção cognitiva, em especial alterações no processamento da informação, funções visuoespaciais e habilidades executivas, as quais estão associadas à diminuição no desempenho das atividades de vida diária e ao comprometimento funcional, que podem persistir mesmo após a remissão dos sintomas depressivos (Butters *et al.*, 2004).

A persistência dos déficits cognitivos e dos sintomas de humor faz que o uso de inibidores das colinesterases associados a antidepressivos possa ser considerado uma alternativa válida, já que alguns estudos mostram que rivastigmina, donepezil e galantamina, utilizados no tratamento da doença de Alzheimer (DA), apresentam ação sobre sintomas cognitivos, psiquiátricos e comportamentais (Bonner e Peskind, 2002). A hipótese serotoninérgico-dopaminérgica na gênese dos sintomas de humor nesses pacientes foi apontada por um estudo *in vitro* que sugeriu o efeito positivo de donepezil e galantamina sobre os níveis de dopamina estriatal em ratos (Zhang *et al.*, 2004). Sintomas não cognitivos presentes em casos de DA, como ansiedade e depressão, são usualmente descritos como secundários a uma disfunção nos sistemas desses neurotransmissores (Assal e Cummings, 2002; Erkinjuntti, 2002), o que torna essa hipótese ainda mais relevante. Além disso, um estudo com pacientes deprimidos, utilizando fluoxetina, citalopram e paroxetina, sugeriu a hipótese da sensibilização dos receptores "D2-like" como efeito central da ação antidepressiva dos ISRS (Narahashi, 2004).

Outro estudo revelou que os inibidores das colinesterases teriam, além do efeito sobre a cognição, efeito sobre a apatia, irritabilidade, psicose, depressão, mania, tiques, e *delirium*, associados ao quadro demencial (Burt, 2000).

Em estudo controlado com placebo, houve redução dos sintomas de humor em pacientes com DA possível ou provável, moderada a grave, tratados com sertralina associada ao donepezil (Finkel *et al.*, 2004). Em meta-análise de ensaios clínicos controlados, o uso de rivastigmina, na dose de 6-12 mg/dia, proporcionou melhora ou prevenção de alterações do comportamento em pacientes com DA leve a moderada (Assal e Cummings, 2002).

Portanto, apesar de não haver dados na literatura sobre a associação dos inibidores das colinesterases a antidepressivos, no tratamento de pacientes idosos com depressão vascular, os achados sugerem uma possível eficácia terapêutica dessa associação, podendo significar melhor prognóstico quanto ao risco de evolução para quadros demenciais e com relação à sobrevida de pacientes com comorbidades clínicas graves. Porém, devemos lembrar que o sucesso obtido neste caso configura um fato isolado, fazendo-se necessários estudos com amostras maiores para corroborar ou não tais evidências.

Referências

- Alexopoulos G.S.; Meyers B.; Young R.C.; Campbell S.; Silbersweig D.; Charlson M. - Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154: 562-565, 1997a.
- Alexopoulos G.S.; Meyers B.; Young R.C.; Campbell S.; Silbersweig D.; Charlson M. - Vascular depression hypotheses. *Arch Gen Psychiatry* 54: 915-922, 1997b.
- Assal F.; Cummings J.L. - Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol* 15: 445-450, 2002.
- Blazer D.G.; Burchett B.; Service C.; George L.K. - The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontology* 46(6): M210-215, 1991.
- Bonner L.; Peskind D. - Pharmacologic treatment of dementia. *Med Clin North Am* 86(3): 657-674, 2002.
- Butters M.A.; Whyte E.; Nebes R.D.; Begley A.E.; Dew M.A.; Mulsant B.H. *et al.* - The nature and determinants of Neuropsychological functioning in late-life depression. *Arc Gen Psychiat* 61(6): 587-595, 2004.
- Erkinjuntti T. - Treatment options: the latest evidence with galantamine. *J Neurol Sci*, 203-204: 125-130, 2002.
- Finkel S.I.; Mintzer J.E.; Dysken M.; Krishnan K.R.; Burt T.; McRae T. - A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 19(1): 9-18, 2004.
- Kaufer D. - Beyond the cholinergic hypothesis: the effect of metrifonate and other cholinesterase inhibitors on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Ger Cogn Disord* 9 (Suppl. 2): 8-14, 1998.
- Kim J.S.; Choi-kwon S. - Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 54: 1805-1810, 2000.
- Krishnan K.R.; Hays J.C.; Blazer D.G. - MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154: 497-501, 1997.
- Krishnan K.R.; McDonald W.M. - Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses*; 44(2): 111-115, 1995.
- Narahashi T.; Moriguchi S.; Zhao X.; Marszalec W.; Yeh J.Z. - Mechanisms of action of cognitive enhancers on neuroreceptors. *Biol Pharm Bull* 27(11): 1701-1706, 2004;
- Novaretti T.M.S.; Marcolin M.A.; Meira Jr. S.; Gelás P.L.; Baudelin C.G.R.; Bottino C.M.C. - Hipersinais subcortical no exame de ressonância magnética. *Arq Neuropsiquiatr* 59(3B): 754-760, 2001.
- Post F. - The significance of affective symptoms in old age. Institute of Psychiatry. Maudsley Monographs No. 10. London: Oxford University Press, 1962.
- Salloway S.; Malloy P.; Kohn R.; Gillard E.; Duffy J.; Rogg J.; *et al.* - MRI and neuropsychological differences in early and late-life-on set geriatric depression. *Neurology* 46(6): 1567-1574, 1996.
- Tiemeier H.; Van Dijck W.; Hofman A.; Witterman J.C.; Stijnen T.; Breteler M.M. - Relationship between atherosclerosis and late-life depression: The Rotterdam Study; *Arch Gen Psychiatry* 61(4): 369-376, 2004.
- Zhang L.; Zhou F.M.; Dani J.A. - Cholinergic drugs for Alzheimer's disease enhance in vitro dopamine release. *Mol Pharmacol* 66(3): 538-544, 2004.