



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

**A DEPRESSÃO EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ESCLEROSE
LATERAL AMIOTRÓFICA.**

Belo Horizonte

2020

MARINA BARRA RODRIGUES

**A DEPRESSÃO EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ESCLEROSE
LATERAL AMIOTRÓFICA.**

Versão final de Trabalho de Conclusão de Curso, como requisito parcial, para obter o título de Especialista em Farmacologia apresentado ao Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Profa. Dra. Daniele C de Aguiar

Belo Horizonte

2020

**A DEPRESSÃO EM PACIENTES DIAGNOSTICADO COM ESCLEROSE
AMIOTRÓFICA**

Marina Barra Rodrigues

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **09 de julho de 2020**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROFA. LUCIENE BRUNO VIEIRA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



DR^A. LAILA DA SILVA ASTH FERNANDES

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF^A. DANIELE CRISTINA DE AGUIAR

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia

Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 09 de Julho de 2020

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todos os pacientes com diagnóstico de ELA e que permanecem na luta diária e na esperança de um tratamento eficaz.

Dedico a minha mãe, que apesar do diagnóstico, das dificuldades com as atividades diárias, da mudança radical de estilo de vida, nunca deixou de acordar pela manhã com um sorriso no rosto e cheia de energia para viver um dia de cada vez!!

Dedico ao meu pai que com todo amor e muito cuidado acompanha minha mãe em tudo que for preciso.

Agradecimento

A minha família, os meus pais Cleide e Douglas, e irmão Pedro, que estão sempre ao meu lado com ensinamentos para uma vida mais leve, porém com muitos conhecimentos. Vocês são meus alicerces e a prova de que o amor é incondicional.

A meu marido, pela compreensão dos finais de semana ausentes.

À minha orientadora, Profa. Dra. Daniele de Aguiar, pela dedicação e paciência.

A minha terapeuta, Graça, pelo apoio e dicas de como não desistir.

Epigrafe

“Só julgamos quando não compreendemos.”

Graça Cunha

Resumo

As pesquisas em torno da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) começaram ainda no século XIX. No entanto, até hoje há poucas informações sobre essa doença. A ELA faz parte das doenças do neurônio motor em adultos, sendo a mais comum, resulta em uma desordem neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva de neurônios motores, levando ao aumento da fraqueza muscular. Embora seja considerada uma doença de incidência rara, cerca de 1 caso para 100 000 pessoas/ano, ela representa um grande impacto pessoal e socioeconômico para o indivíduo e para a sociedade. Mesmo com avanço da medicina e o aumento de número de estudos sobre a ELA, ainda não há um tratamento curativo e/ou definitivo. A medicação e os suplementos disponíveis apenas lentificam a progressão da doença e melhoram a qualidade de vida do indivíduo. Os pacientes ao receberem o diagnóstico de uma doença degenerativa, como a ELA, são submetidos e confrontados com problemas físicos progressivos que geram o comprometimento de mobilidade e perda de comunicação, o que pode provocar uma reação psicológica grave, levando a um possível e subsequente desenvolvimento de depressão e/ou ansiedade. A melhoria da qualidade de vida é o ponto mais importante para o paciente com sofrimento psíquico, como a depressão, pois ela também reduz a qualidade de vida e aumenta o risco de mortalidade de pacientes que sofrem de doenças crônicas. Estudos mostram que há incidência significativa de depressão em pacientes, após o diagnóstico de ELA e que a depressão pode acelerar a progressão da doença. Porém, outros estudos confirmam que não há correlação direta entre a progressão da doença e o desenvolvimento de depressão. Ainda, com a progressão da doença a presença da depressão não leva a alteração na intensidade dos sintomas. Assim, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica narrativa acerca de pacientes que possuem ELA e depressão.

Abstract

Research on Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) started in the XIX century. However, until today there is an ineffective knowledge about this disease or effective treatment. The ALS is a motor neuron disease most common in adults; it promotes neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of the motor neurons, promoting muscular weakness.

The ALS has a genetic background or no specified origin. The incidence of this disease is rare since its prevalence is 1case/100.000 people/year. However, ALS has a significant socioeconomic impact on the patients who suffer from the disease and in their relatives. Even the remarkable progress of science and medicine in understanding the pathophysiology, until today, there is no cure for this disease. Moreover, the limited pharmacotherapy or supplements available are in order to slow down the progress of the muscular weakness and improve the quality of life for the patients. After the patients have received a diagnostic of a neurodegenerative disease diagnosis such as ALS, they have to deal with progressive physical issues, which can lead to compromised mobility and communication, which can contribute to severe psychological effects, increasing the possibility of developing psychiatry disorders, such as, depression and anxiety. The improvement of mental health is one of the main objectives for psychiatric patients since the depressive state reduces the quality of life and is a burden disease. Several studies describe the prevalence of depression in ELA patients, and co-morbidity increases the progression of ELA. Other studies did not find any correlation between the diagnostic of depression and the ELA disease, and even in the presence of depression, the ELA symptoms are not worsening. Thus, this study aimed to perform a narrative review from the literature in patients suffering from ELA and depression.

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Definições de filtros para seleção dos artigos

Tabela 2: Síntese dos artigos selecionados e analisados para a revisão

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia do córtico-espinhal

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

DNM - Doença do neurônio motor

AMP – Atrofia muscular progressiva

CID - Classificação Internacional de Doenças

ELAFRS - Escala funcional de classificação da ELA - revisada

DSM-IV Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição

MDD - Transtorno Depressivo Maior

DA - Doença de Alzheimer

HD - Doença de Huntington

DP - Doença de Parkinson

HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

BDI - Inventário de Depressão de Beck

SCID - Entrevista Clínica Estruturada para DSM

PHQ-9 - Questionário de Saúde do Paciente - 9

ADI-12 - Inventário de Depressão de Esclerose Lateral Amiotrófica Lateral de 12 itens

MCI - Comprometimento cognitivo leve

VCI - Comprometimento vascular cognitivo.

SNC – Sistema Nervoso Central

BMAA - beta – metil – amino – L – alanina

Sumario

1. Introdução	13
1.1 Histórico da Esclerose Lateral Amiotrófica	13
1.2 Doença ELA	14
1.3 Formas de controle	18
1.4 Depressão	20
1.5 Causas de depressão em pacientes diagnosticados com ELA	20
2. Objetivo	22
3. Materiais e Métodos	23
4. Resultados	25
5. Desenvolvimento	27
6. Conclusão	32
7. Referencias Bibliográficas	33

1 Introdução

1.1 Histórico da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Os estudos sobre a ELA se iniciaram ainda no século XIX, porém até hoje ela ainda é pouco conhecida. Sir Charles Bell, um famoso anatomista e cirurgião britânico retratou em 1830 os sinais observados em uma mulher de meia idade, de um mal que provocava paralisia progressiva de membros e da língua, sem perda de sensibilidade. No estudo anatomopatológico, verificou-se que a porção anterior da medula encontrava-se amolecida, enquanto que a porção posterior se apresentava preservada (2, 36).

Em 1848, François Aran, um clínico e autor de vários textos médicos, descreveu uma nova síndrome, que caracterizava pela atrofia muscular progressiva (AMP) caracterizada por fraqueza muscular progressiva de natureza neurogênica. No ano de 1853, Prosper Laconte, dono de um circo francês apresentou sintomas que tempo depois foi reconhecido como sendo sintomas de ELA. Porém, apenas em 1869, o médico e professor, Jean-Martin Charcot e Joffroy, no Hospital Salpêtrière em Paris, realizou a descrição de dois pacientes com AMP com lesões associadas na porção antero-lateral da medula nervosa. Nesse primeiro momento não deram à doença o nome de ELA (1,2,36).

As descrições subsequentes, basearam-se em estudos em pacientes do sexo feminino, em sua maioria, uma vez que o Hospital Salpêtrière era um hospital de mulher. O médico, Charcot percebeu a relação entre os sintomas com o grupo de células especificamente afetados pela doença - os neurônios motores. Charcot, também descreveu a paralisia bulbar progressiva (PBP) e a esclerose lateral primária (ELP), inclusive esta sendo o primeiro caso descrito de uma enfermidade como síndrome do neurônio motor, em 1865, em uma paciente em crise de histeria e alterações motoras. No entanto, estas duas doenças não eram classificadas como ELA. (1, 2,36)

Em 1869, Charcot, e Alix Joffroy, determinaram as características entre a doença e a patologia. Apesar do nome de ELA ainda não ter sido utilizado, esses pesquisadores determinaram as características essenciais para o seu reconhecimento. Brain, em 1933 com o objetivo de englobar as duas doenças descritas anteriormente, introduziu o termo doença do neurônio motor (DNM). No entanto em 1969, Brain e Walton passaram a considerar a DNM e ELA como sendo sinônimos, as demais doenças dos neurônios motor consideradas subtipos da ELA (36). As três doenças, como um todo, estão relacionadas a um processo degenerativo do Sistema Nervoso Central (SNC), com espectro clínico variado. Nos Estados Unidos, a ELA também é conhecida como Doença de Lou Gehrig, famoso jogador de beisebol das décadas de 1920-30, que faleceu devido à doença em 1941, cerca de três anos após o surgimento dos primeiros sintomas da doença, aos 38 anos de idade. No Brasil, a primeira descrição de ELA coube ao Dr. Cypriano de Freitas, publicada em 1909. Em 1916, o Dr. Gonçalves Viana, professor catedrático de Anatomia e Fisiologia Patológicas de Medicina de Porto Alegre, descreveu dois pacientes com ELA. Um dos pacientes, com apresentação inicial bulbar. (1,2,36)

1.2 Doença ELA

Embora, ELA seja considerada uma doença de incidência rara, cerca de 1 caso para 100 000 pessoas/ano, ela representa um grande impacto pessoal e socioeconômico para o indivíduo e para a sociedade. Estudos em populações de origem Europeia mostraram uma incidência de mais do que 3 casos por 100.000 indivíduos, enquanto que a incidência é menor no leste da Ásia, com 0,8 casos por 100.000 indivíduos, e sul da Ásia 0,7 casos por 100.000 indivíduos. Em algumas regiões, como Ilha de Guam e a península Kii do Japão, a incidência encontrada foi muito alta. Na Ilha de Guam, a ELA acomete a população dos Chamorros com uma prevalência 50 a 100 vezes maior que no restante do mundo. Em regiões de populações relativamente homogêneas, como a

Irlanda, Escócia e Ilhas Faroé, a incidência relatada é maior, com 2,6 casos por 100.000 indivíduos (8,9,36).

Sob uma forma mais ampla, no estudo da ELA verifica-se que o sexo masculino é mais afetado que o feminino em uma proporção de 2:1, com relação à etnias, os brancos são mais afetados que os negros, com média de idade do início aos 57 anos, um pouco mais precoce nos homens. Cerca de 4% a 6% dos casos afetados são pessoas com menos de 40 anos. (36)

No Brasil ainda há pouco estudos sobre a epidemiologia da ELA. Existem grupos de pesquisas locais que indicam a incidência em algumas capitais, como o estudo realizado por Moraes et al., (37) que indicou uma taxa de incidência de 0,3/100.000/ano de pacientes diagnosticados com ELA na cidade do Rio de Janeiro. Enquanto que outro estudo realizado em Porto Alegre indicou uma taxa de prevalência de 5,0/100.000 no ano de 2010 (20). Em relação aos estudos nacionais não foi possível determinar a prevalência nacional, porém a partir da taxa de incidência indicada por Moraes et al (1, 37) para a cidade de São Paulo, Neto et al, realizou uma estimativa de taxa de incidência nacional, de 0,4/100.000/por ano em todo o Brasil (1, 19).

A forma com que a doença se manifesta pode variar, como foi citado anteriormente, há alguns estudos que mostram, que na Europa, a maioria dos homens que apresentam a doença, os primeiros neurônios atingidos são os espinhais enquanto que nas mulheres a maior propensão tende ter seu início bulbar (8,9).

A ELA é a mais comum DNM em adultos (23). É uma desordem neurodegenerativa, resultante da degeneração de neurônios motores em diferentes níveis: no córtex motor primário, no tronco encefálico e na medula espinhal (4,5,6). Com a progressão da doença alguns sinais podem ser observados, os quais variam de acordo com a região do neurônio motor afetado, podendo ser bulbar, cervical, lombar e torácico (12) (Figura 1). Assim, ocorre uma apresentação clínica heterogênea, que pode ser caracterizada pela perda progressiva de neurônios motores superiores e inferiores, promovendo o aumento da fraqueza, espasticidade, paralisia. Ocorre também, prejuízo das funções

respiratórias, de fala, deglutição, podendo levar ao óbito em decorrência de insuficiência respiratória (12).

- *Pacientes com início em bulbar apresentam desvio de fala (disartria), dificuldade em engolir (disfagia) ou ambos. O envolvimento bulbar pode ser neurônio motor inferior (paralisia bulbar), neurônio motor superior (paralisia pseudobulbar), ou ambos. A paralisia bulbar está associada à parte superior e inferior fraqueza facial e pobreza do movimento palatal com desperdício, fraqueza e fasciculação da língua (12).*
- *ELA de início cervical com sintomas nos membros superiores seja bilateral ou unilateral. Fraqueza proximal pode se apresentar como dificuldade em tarefas associadas à abdução do ombro (por exemplo, lavagem do cabelo, pentear, etc.), e fraqueza distal pode se manifestar com comprometimento de atividades que exigem aderência de pinça. Superior os sinais dos membros também podem ser neurônios motores superiores, neurônio motor ou ambos. O braço pode ser desperdiçado com fasciculação profusa e reflexos rápidos (12).*
- *O início lombar implica degeneração do corno anterior células do alargamento lombar e está associada a sintomas do neurônio motor inferior e sinais nas pernas, como uma tendência a tropeçar (pé caído) ou dificuldade em escadas (fraqueza proximal)(12).*

Atualmente, a ELA também pode ser considerada uma desordem genética complexa, embora saiba-se na maioria dos casos não há um fator causador definido. Os trabalhos epidemiológicos e, sobretudo os experimentos com modelos animais, têm permitido concluir que a doença se relaciona com a presença de algum fator genético e a sua expressão clínica está relacionada com a exposição a algum fator, ou fatores, que funcionariam como gatilho para o desencadeamento do processo de degeneração do motoneurônio. Dentre os gatilhos destacam-se: processo inflamatório; exposição a

agentes tóxicos (endógenos – do próprio indivíduo; ou exógenos – produtos do meio ambiente, por exemplo exposição ao beta – metil – amino – L – alanina (BMAA)); atividade física intensas. São apresentadas apenas possíveis e múltiplas causas para o desenvolvimento do mecanismo de lesão dos neurônios, podendo ser classificada como esporádica ou familiar (1, 8, 9, 10, 36). Os casos esporádicos são responsáveis por 95% das ocorrências, e o restante são considerados ELA familiar. A etiologia da ELA esporádica não está definida, mas acredita que seja multifatorial.

Dentre os mecanismos celulares, evidências sugerem vários mecanismos envolvidos, sendo os principais: excitotoxicidade mediada pelo glutamato, neuroinflamação, anormalidades de fatores neurotróficos, mutação da SOD1, TARDBP/TDP-43 e FUS, expansões repetidas de hexanucleotídeos (GGGGCC) do gene C9orf72, desarranjo dos neurofilamentos e disfunção mitocondrial. Há estudos que indicam que a ELA não seja uma doença e sim uma síndrome decorrente de uma variedade insultos no SNC, levando a uma idêntica ou quase idêntica via final patogênica comum, onde uma lesão inicial desencadeia cascatas de eventos autossustentáveis, capazes de promover a morte seletiva de populações neuronais susceptíveis. A disseminação e amplificação da lesão inicial ocorre quando a morte de um motoneurônio libera grandes quantidades de glutamato, óxido nítrico, radicais livres, cálcio e metais livres, lesivos para as células adjacentes (1, 8, 9, 10, 36).

A ELA genética, assemelha-se à ELA esporádica, porém como uma origem genética. A média de idade do início é de 10 a 15 anos mais cedo do que para a ELA esporádica e, ainda, pode ter um início juvenil ou adulto jovem. A etiologia da ELA familiar segue na maioria dos casos um padrão de herança autossômica dominante. Até o momento, 16 locus foram identificados como sendo responsáveis pelas mutações (ALS1 – ALS16), sendo as mais comuns nos genes C9orf72 e SOD1 (ALS1). Aproximadamente cerca de 10% dos pacientes com a forma adulta da ELA familiar sofrem de uma mutação no gene da enzima de cobre/zinco superóxido desmutase (SOD1) no cromossomo 21. A substituição de valina por alanina na posição 4 (A4V) é a forma mais comum de mutação SOD1. Outras mutações têm sido descritas em outros genes: 9q34; 9q21-22; 2q33; 15q15-22. (1, 8, 9, 10, 36)

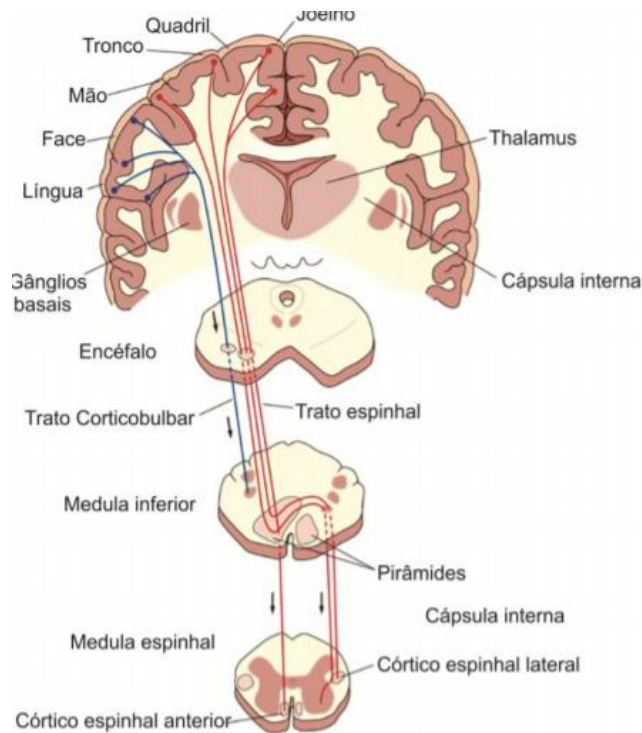


Figura 1 – Anatomia do córtico-espinhal (40).

1.3 Formas de Controle

Mesmo com avanço da medicina e o aumento de número de estudos sobre a ELA, ainda não há um tratamento curativo e/ou definitivo. A medicação disponível apenas lentifica a progressão da doença e melhora a qualidade de vida. O medicamento aprovado no Brasil é o Riluzol, um fármaco neuroprotetor, que tem como mecanismo de ação o bloqueio da neurotransmissão glutamatérgica, inibindo liberação do glutamato na fenda sináptica (34, 36). Outros medicamentos/suplementos, *off-label* também estão sendo utilizados: a Vitamina K, por atuar na proteção de pré-oligodendrócitos e neurônios em maturação, atua também contra o estresse oxidativo induzido pela glutatona (34); a L-serina, que possui ação importante em uma variedade de vias biossintéticas, incluindo as que envolvem pirimidinas, purinas, creatina e profirinas, o aminoácido não essencial L-serina transformar em D-serina, que é um neuromodulador do receptor do neurotransmissor glutamato (34); a Metilcobalamina possui efeito protetor em culturas de neurônios corticais, expostas à citotoxicidade induzida por

glutamato (34); quinolina de pirroloquinolina é considerado um co-fator redox na cadeia respiratória mitocondrial, protegendo as células contra a citotoxicidade induzida pela rotenona, um inibidor do complexo mitocondrial (34); Edaravone que demonstrou que em neurônios motores com mutação SOD1-G93A, foi observada uma recuperação mais rápida da fase de inativação rápida dos canais de sódio, em relação a neurônios controles (34); e a Arginina-alfa-cetoglutarato que acelera o processo de eventos ocorridos no ciclo de Krebs, levando a um aumento da oxidação da acetil-CoA, além disso, pode desencadear menor utilização de glutamato. (34,36)

Além desses medicamentos outros estão em estudos de fase clínica e/ou fase três, como o Tamoxifeno, talampanel, Olesoxime, inibidores de Miostatina e testosterona e seus derivados (36). Estudos mostram que a testosterona pode ter efeitos protetores nas doenças neurodegenerativas como a ELA, doença de Alzheimer (AD), comprometimento cognitivo leve (MCI) ou vascular comprometimento cognitivo (VCI). Acredita-se que a testosterona sustenta neurogênese e promove a plasticidade sináptica no hipocampo, impedindo que ocorra no cérebro adulto neurodegeneração. O tratamento com o uso de testosterona em seres humanos pode modular o equilíbrio entre processos protetores e degenerativos, portanto, mantém as sinapses e os neurônios. Esses e outros estudos são promissores e sugerem uma possibilidade maior na melhora da qualidade de vida dos pacientes e apresentam esperança para uma melhor prognóstico (8, 11,13, 14).

Não apenas as medicações são indicadas para o controle do avanço da ELA, algumas outras terapias e/ou procedimentos podem auxiliar na qualidade de vida, mantendo a função muscular para atividades básicas do dia-a-dia. Técnicas como a ventilação não invasiva e exercícios de fonoaudiologia, são capazes de retardar a progressão da doença; além disso a atuação da fisioterapia para tentar manter a independência funcional e melhorar sua qualidade de vida; bem como o acompanhamento de uma equipe multiprofissional. (8)

1.4 Depressão

A depressão é o mais comum dos distúrbios afetivos; caracterizada principalmente por sentimento de tristeza e desesperança, pode variar na intensidade dos sintomas desde uma alteração muito leve, beirando a normalidade, até à depressão grave, que em alguns casos pode ser acompanhada de alucinações e delírios (15). No mundo inteiro, a depressão é importante causa de incapacidade e de morte prematura, projeções mostram que será a segunda causa de morbidade para as próximas décadas (15). Um estudo mostrou que pessoas que possuem doenças crônicas apresentam maior prevalência de desenvolver a depressão, quando comparado com pessoas sem doença prévia (15, 39). A depressão é uma doença multifatorial e pesquisas recentes têm demonstrado que indivíduos com doenças clínicas prévia, como cardiopatias, obesidade, câncer dentre outras, e que apresentam um quadro de depressão tendem a apresentar menor adesão aos tratamentos propostos, redução das atividades de autocuidado, maior prejuízo funcional, diminuição da qualidade de vida e pior prognóstico, com maiores morbidade e mortalidade. (15, 39).

1.5 Causas de depressão em pacientes diagnosticado com ELA

A ELA é um distúrbio neurológico progressivo e fatal que apresenta uma necessidade de acompanhamento psicológico contínuo (7). O diagnóstico de ELA, pode gerar reações psicológicas, como a ansiedade, estresse e desesperança, uma vez que há um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares (6).

A depressão nos pacientes com ELA pode desenvolver por muitos e diferentes motivos, o susto ao receber o diagnóstico, a progressão da doença que limita atividades básicas e devido ao afastamento social, por dificuldades na locomoção, na conversação e na ingestão de alimentos (24). À medida que a doença avança, os pacientes percebem a

perda progressiva do controle motor voluntário e limitações nas habilidades de sustentar a vida, como respiração, deglutição e comunicação. O impacto psicológico da doença nos pacientes e em seus cuidadores têm sido relativamente bem estudado, e questões como ansiedade, depressão, esperança, estilo de enfrentamento e espiritualidade foram exploradas em alguma profundidade (32).

Oh, 2012, cita em seu estoque que, três estudos que utilizaram os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quarta edição (DSM-IV), para avaliação de depressão em pacientes com ELA, mostraram que cerca de 9% a 11% dos pacientes foram diagnosticados com transtorno depressivo maior (16). Em dois outros estudos, que utilizaram a Escala de Depressão do Estudo Epidemiológico para avaliação de depressão, mostraram que uma média de 43,5% dos participantes que tinham diagnóstico de ELA apresentaram sintomas depressivos (16).

Os resultados dos estudos mostram que os pacientes diagnosticados com ELA relatam sintomas depressivos frequentes, porém a prevalência de depressão diagnosticada é variável, dependendo da metodologia do estudo. Existem algumas evidências que sugerem que a grande variação nas estimativas de depressão relatadas ocorre devido ao erro de medição causado pela confusão com sintomas físicos da doença que podem não estar relacionados à depressão (6). O fato de que frequentemente os pacientes apresentarem sintomas depressivos, mesmo que não propriamente diagnosticados, implica que essas são questões importantes que requerem intervenção imediata. Problemas psicológicos, como a depressão, são importantes determinantes da qualidade de vida, da sobrevivência e do desejo de morrer em pacientes com ELA (16).

2 Objetivo

Avaliar artigos que apresentam a prevalência de depressão em pacientes diagnosticados com Esclerose Lateral Amiotrófica

Avaliar em artigos a evolução da Esclerose Lateral Amiotrófica em pacientes com diagnóstico de depressão e pacientes sem o diagnóstico de depressão

3 Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica narrativa sobre a depressão em pacientes diagnosticados com ELA. O período de busca e de inclusão dos artigos ocorreu entre os meses de março e outubro de 2019. A primeira fase aconteceu com a identificação dos artigos obtidos pela estratégia de busca inicial nas bases de dados: *PubMed*, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertação. Foram utilizados os seguintes termos em inglês para a realização da pesquisa: *Amyotrophic Sclerosis lateral and depression* e em português: Esclerose Lateral Amiotrófica e depressão.

Na primeira etapa da seleção foram encontrados 477 artigos. Com a aplicação dos filtros: artigos escritos em português e inglês, publicados nos últimos cinco anos e em humanos, o número de artigos disponíveis foi reduzido para 145. Após a exclusão de 332, utilizando os filtros citados acima, foi realizado a leitura dos títulos e dos resumos, esse segundo filtro excluiu mais 104 artigos, que não estavam relacionados com tema do estudo. Os resumos selecionados foram revisados de forma completa e excluídos aqueles que não atendiam aos critérios, sendo assim foram analisados 15 artigos. Muitos dos artigos encontrados inicialmente se referiam a depressão em cuidadores e/ou familiares de pacientes diagnosticados com ELA, além de artigos que discutiam sobre a dor física nos pacientes e o uso de equipamentos de ventilação mecânica.

Tabela 1: Definições de filtros para seleção dos artigos

Domínios	Critérios de inclusão
Ano de Publicação	Janeiro 2015 a fevereiro de 2019
Artigos, Teses e Dissertações	Completos, disponíveis on-line em periódicos nacionais e internacionais.

Idioma	Inglês e Português
--------	--------------------

Critérios de Inclusão	Artigos cujo assunto abordado era apenas Esclerose Lateral Amiotrófica e Depressão (<i>Amyotrophic Sclerosis lateral and depression</i>).
-----------------------	---

4 Resultados

Tabela 1: Síntese dos artigos selecionados e analisados para a revisão

Artigo	Diagnostico de ELA	Diagnostico de Depressão. Foi percebido alguma correção entre ELA E Depressão?	Há piora de ELA com Depressão e/ou a Depressão piora a ELA?
Réus G.Z., et al, 2016	Sim	Maior probabilidade de desenvolver a depressão, quando comparado com grupo controle.	Tende a acelerar o processo degenerativo da doença
Carvalho T. L et al, 2016	Sim	Sim	Não altera
Pisa F.E., et al, 2015	Sim	Após o diagnostico da doença ocorreu aumento do uso de antidepressivo.	A depressão pode ocasionar progressão da ELA.
Cragg J.J. et al 2016	Sim	Maior probabilidade de desenvolver a depressão após o diagnostico, com o passar do tempo essa probabilidade diminui.	Não foi verificado
Rabkin J. et al, 2016	Sim	Prevalência de depressão maior, quando comparado com grupo controle.	Não foi verificado
Körner, 2015,	Sim	Com o avanço da doença a probabilidade de desenvolver depressão é maior.	O nível da depressão não altera com o avanço da doença, porem altera a qualidade de vida do paciente.
Thakore e Pioro, 2017	Sim	Sim	A depressão exerce um efeito deletério robusto na sobrevida e na qualidade de vida do paciente
Wei et al, 2016	Sim	Sim	Não altera o curso da doença
Caga et al, 2018	Sim	Sim	Não altera o curso da doença
Kawada T, 2016	Sim	Sim	A piora no processo depressivo não foi observado no processo de progressão da ELA.
Roos et al, 2016	Sim	Maior risco de diagnostico de depressão e uso de antidepressivos	Antes do diagnostico da ELA o paciente já pode desenvolver a depressão. A

			depressão pode ser uma manifestação precoce da degeneração do lobo frontal. Há uma possibilidade de maior de depressão no primeiro ano após o diagnóstico da ELA.
Prado L. G. R., 2017	Sim	Sim	A frequência de depressão em pacientes com ELA é elevada, porém não encontrou relação entre a depressão e a evolução da ELA.
De Marchi et al, 2019	Sim	Sim	Pacientes com diagnóstico de ELA e de depressão apresentaram o tempo de sobrevivência menor
Pagnini F. et al. 2014	Sim	Sim	Com a evolução da doença a depressão pode ser aumentada, porém essa conclusão depende do critério de avaliação utilizado no estudo. Sugere a realização de estudos.
Chiò, A	Sim	Sim	Correlaciona a depressão com a dor sentida pela maioria dos pacientes com ELA. Associando a dor e a depressão a qualidade de vida do paciente é reduzida. Não concluiu se a doença evolui ou não.

5 Desenvolvimento

A depressão é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, e uma das principais causas de incapacidade de um indivíduo, estima-se que 4,7% da população mundial sofre de depressão independente de qualquer outra doença associada.(26) Entre aqueles que sofrem de distúrbios neurodegenerativos crônicos, como ELA, Doença de Alzheimer (DA), doença de Huntington (HD) e doença de Parkinson (DP), acredita-se que as taxas de Depressão sejam consideravelmente maiores, devido as condições físicas e psicológicas que essas doenças geram no paciente (26). Uma pesquisa realizada por Pisa et al, mostrou que a depressão afeta 15% a 40% dos pacientes com ELA, 30 a 50% dos pacientes na DP, até 50% na DA e 25 a 50% na esclerose múltipla. (31)

Os pacientes ao receberem o diagnostico de uma doença degenerativa, como a ELA, são submetidos e confrontados com problemas físicos progressivos que geram ao comprometimento de mobilidade e perda de comunicação, o que pode provocar uma reação psicológica grave, levando a um possível e subsequente desenvolvimento de depressão e/ou ansiedade (17). Apesar dos intensos esforços de pesquisa, falta terapêutica para o tratamento da doença, sendo assim, os cuidados paliativos com pacientes que sofrem com ELA, incurável e terminal, tem o objetivo de aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida (23).

A melhoria da qualidade de vida é relevante, uma vez que os pacientes com sofrimento psíquico, como a depressão, tem redução de qualidade de vida e maior risco de mortalidade. (22,23) Alguns estudos demonstram que há incidência significativa de depressão em pacientes, após o diagnostico de ELA e que a depressão pode acelerar a progressão da doença. (22,23) No entanto, outros estudos confirmam que não há correlação direta entre a progressão da doença e o desenvolvimento de depressão, ou ainda que com a progressão da doença, a depressão não altera de intensidade. (22,23)

Uma revisão bibliográfica realizada por Réus et al, onde avaliou-se apenas pacientes com diagnostico de ELA, concluiu que a prevalência de depressão nesses pacientes

variou entre 16 a 25%, porcentagem mais alta quando comparada com a população geral (26). Um estudo realizado por Ross e colaboradores, reafirma os dados discutidos por Réus, onde observaram que pacientes com ELA apresentaram maior probabilidade de diagnóstico de depressão e uso de antidepressivos quando comprado com o grupo controle (17). Pisa et al comparou o uso de antidepressivos antes e após o diagnóstico de ELA entre os pacientes portadores da doença, foi observado que no ano anterior ao diagnóstico, 24,9% dos pacientes usavam antidepressivos e cerca de 39% iniciaram antidepressivos após o diagnóstico (31).

Outra observação realizada por Ross et al foi que durante o primeiro ano, após o diagnóstico, o risco de desenvolver depressão foi mais significativo, apresentando uma probabilidade de 16,5 vezes maior de ser diagnosticado com Depressão, quando comparado com os anos seguintes. O risco de diagnóstico de depressão durante o segundo ano, após o diagnóstico de ELA, não foi estatisticamente significativo (17). A metodologia utilizada, foi uma busca retrospectiva em prontuários médicos de um hospital na Suécia. Dessa forma utilizou a Classificação Internacional de Doenças (CID) tanto para diagnóstico de depressão, quanto para diagnóstico de ELA, que estavam descritos nos prontuários dos pacientes. Cragg, 2016 (3), que também utilizou uma metodologia semelhante à de Ross et al, baseado em CID dos prontuários hospitalares, concluiu em seu estudo, que existe o risco elevado de depressão após o diagnóstico, e que com o passar do tempo esse risco é reduzido. Para esses dois estudos, não conseguimos definir qual foi a metodologia utilizada pelos médicos para definir o diagnóstico para ELA e para Depressão.

Em outro estudo realizado por Rabkin, 2016, avaliou diagnóstico de depressão em pacientes com ELA, utilizando a metodologia de PHQ-9, que tiveram o início de doença em um período menos que 18 meses. Nesse estudo foi constatado que 12% dos pacientes apresentavam algum tipo de transtorno depressivo, sendo ele maior ou menor. Segundo Rabkin o valor encontrado, em seu estudo, está condizente com a porcentagem encontrada em estudos que utilizaram a metodologia do DSM-IV com entrevistas estruturadas. Quando comparado com a prevalência de depressão em adultos com mais de 65 anos, na população em geral, que apresenta uma taxa de 6%,

Rabkin, considera que a prevalência de depressão em pacientes com ELA é mais alta (3, 18).

Os artigos citados, de Ross e Cragg, apresentaram conclusões semelhantes, pacientes com diagnóstico de ELA tendem a apresentar mais transtorno depressivo, quando comparado com a população geral. No entanto os dois estudos utilizaram metodologias de identificação diferentes das doenças, Ross não definiu a metodologia de identificação por utilizar a CID, enquanto que Cragg utilizou o PHQ-9. Carvalho et al, em seu trabalho de revisão bibliográfica identificou várias metodologias possíveis de se identificar a depressão em pacientes com ELA, são elas: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), o Inventário de Depressão de Beck (BDI), a Entrevista Clínica Estruturada para DSM (SCID) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM -IV) e O Inventário de Depressão de Esclerose Lateral Amiotrófica Lateral de 12 itens (ADI-12). Em seu estudo Carvalho et al, questiona o motivo pelo qual os trabalhos não utilizam o instrumento mais específico de avaliação de depressão em ELA, o ADI-12. Com a falta de padronização dos estudos, a comparação entre eles não pode ser realizada, uma vez que não se sabe as possíveis variáveis que podem ter influenciado nos resultados. (17, 3, 22)

Um estudo realizado na China, verificou a presença de depressão em pacientes com ELA, utilizando diferentes métodos e os resultados mostraram que baseado no HADS- 24,47% dos pacientes com ELA apresentaram sintomas depressivos e segundo o BDI, 52% dos pacientes com ELA apresentavam sintomas de depressão. As grandes diferenças nas prevalências da depressão entre os dados publicados, são atribuídos particularmente ao uso de diferentes instrumentos de diagnóstico. Uma outra observação do estudo foi, que comparando a depressão em pacientes com ELA e em pacientes com alguma outra condição médica e neurológica, como esclerose múltipla, doença arterial coronariana e diabetes, a taxa de pacientes com depressão é menor em pessoas com ELA (18,30).

Alguns autores discordam da afirmação de que um ano após a definição do diagnóstico de ELA, o paciente tende a reduzir a possibilidade de desenvolver a depressão. Körner, 2015, em sua pesquisa realizada em Hannover Medical School, na Alemanha percebeu

que com o avanço da doença e conseqüentemente o comprometimento físico, foi correlacionado com o aumento de diagnóstico de depressão nos pacientes. Por outro lado, o nível de depressão não é proporcional ao avanço da ELA. Essa pesquisa utilizou a metodologia ELAFRS para definição do diagnóstico de ELA e o BDI para diagnóstico de depressão (23).

A associação entre depressão e comprometimento físico devido o avanço da ELA foi relatado por alguns estudos. Thakore e Pioro, em 2016 publicaram um estudo observacional exploratório da depressão na ELA, abordando especificamente prevalência, efeito na sobrevida, associações e curso da doença. A definição dos participantes consistiu em pacientes diagnosticados com ELA, e atendidos em um centro neuromuscular entre agosto de 2006 e janeiro de 2015. Os dados analisados pelos autores foram que a mediana da sobrevida (desde o início da fraqueza) dos pacientes inicialmente deprimidos foi de 763 dias, enquanto que nos pacientes não deprimidos foi de 1102 dias, uma diferença de cerca de 11 meses. Os resultados encontrados pelos autores sugerem que a depressão é prevalente em uma população ambulatorial representativa de pacientes com ELA e exerce um efeito deletério robusto na sobrevida e na qualidade de vida (27,29,30).

Outro estudo que verificou a progressão da ELA devido a depressão, realizou uma avaliação comparativa entre pacientes com ELA e controles saudáveis quanto à presença de sintomas depressivos, comprometimento cognitivo e progressão da doença, encontrou uma correlação entre o aumento dos sintomas depressivos e a taxa de progressão da doença e disfunção motora (26) Estudos recentes reafirmam que sintomas depressivos em pacientes com ELA afetam negativamente a qualidade de vida e escores depressivos mais altos estão associados a uma progressão mais rápida da doença. A associação entre depressão e diminuição da qualidade de vida também deve ser levada em consideração no tratamento longitudinal de pacientes com ELA, podendo reduzir e/ou controlar o estado depressivo do indivíduo (26).

De acordo com a maioria dos relatórios anteriores, aproximadamente 10% dos pacientes com ELA tinham depressão maior diagnosticada por meio de entrevista clínica estruturada do DSM-IV, sendo superior aos índices observados na população

em geral. Os autores Wei et al, em 2016, mostraram que a presença de depressão não estava relacionada à sobrevivência à doença, ainda que a presença e gravidade de depressão também não correlaciona-se com a progressão da doença. Caga et al, sugerem a que a autoestima, bem como a intensidade e prevalência da depressão em portadores de ELA são relativamente estáveis ao longo do tempo e progressão da doença. Esses achados sustentariam a noção de que as reações de luto na ELA são mais comuns, quando comparado com os sintomas depressivos clinicamente significativos (30,33).

6 Conclusão

Diante desse processo da doença, os artigos mostraram que a incidência de depressão em indivíduos acometidos com ELA é maior, quando comparado com indivíduos sem a doença. Porém ainda são necessários mais estudos que definam se a depressão do paciente com ELA foi estabelecida após o diagnóstico ou se o indivíduo já apresentavam alguns sinais de depressão e não foi tratado anteriormente ao diagnóstico. No entanto não há evidências de que indivíduos acometidos com ELA e com quadro depressivo apresente um processo degenerativo mais acelerado.

Apesar dos resultados apresentados nos artigos dessa revisão bibliográfica, consideramos que os dados ainda são limitados e inconclusivos para os estudos que verificaram a prevalência da depressão nos pacientes com ELA. A partir dos artigos descritos, sugere-se a implementação de metodologias comuns nos estudos e que critérios comuns para o diagnóstico da Depressão sejam utilizados, permitindo a melhor comparação do diagnóstico da existência de comorbidades em pacientes que sofrem de ELA. Tais estudos serão importantes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem de uma doença neurodegenerativa e ainda sem cura.

7 Referencia

- (1) Prado, L. de G. R. Perfil clínico de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica acompanhados em centros de referencia de Belo Horizonte, MG. 2015. Disponível em:< <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-9VZR3Z>>> Acesso em: 21 de janeiro de 2019.
- (2) Katz J.S., Dimachkie M. M., Barohn R. J.. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective. *Neurol Clin.* V.33, p.727–734. 2015
- (3) Cragg J.J. et al, Seals R., Cashman N., Weisskopf M. G.. Depression before and after diagnosis with amyotrophic lateral sclerosis. *American Academy of Neurology*;v. 87, p.257 – 259. 2016.
- (4) Alessia, P., Massimiliano, A., Emanuela O., Maurizio I.. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Functional Neurology*; v.28, n 2, p. 115-119, 2013.
- (5) Mitchell, J. D., Borasio ,G. D.Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*; .*thelancet*.v 369, p 2031–2041, 2007.
- (6) Pagnini, F., Manzoni, G. M., Tagliaferri, A., Gibbons, C. J. Depression and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: A comprehensive meta-regression analysis. *Milan. Journal of Health Psychology.* v.20, n 8, p. 1107–1128. 2016.
- (7) Taylor, L., Wicks, P., Leigh, P. N., Goldstein, L. H. Prevalence of depression in amyotrophic lateral sclerosis and other motor disorders. *London. European Journal of Neurology.* v.17, p. 1047–1053. 2010.
- (8) De Paula, C. Z. Novos alvos farmacológicos para as doenças neurodegenerativas: Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Huntington. 2015. Disponível em: < http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUBD-AA3PPD/novos_alvos_farmacol_gicos_para_as_doen_as_neurodegenerativas_ela_e_huntington.pdf?sequence=1> Acesso em: 8 de março de 2019.
- (9) Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio A., Corr, E. M.,et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Dublin. Nature Reviews | Disease Primers.* V. 3, n 17071, p. 1-19. 2017
- (10) Vucic, S., Jeffrey, D.. Rothstein, et al. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Sydney. Trends in Neurosciences,* v. 37, n. 8, p. 433-442. 2014.

- (11) Valko, K., Ciesla, L.. Amyotrophic lateral sclerosis. Progress in Medicinal Chemistry. London. Elsevier. v 58, n. 2, p 63-117. 2019.
- (12) Madureira C. D. P. V. G. Diagnostico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica: A propósito de um caso clínico. 2012. Disponível em: <<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1098/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Cristina%20Madureira.pdf>> .Acesso em: 7 março 2020.
- (13) Bensimon, G. Lacomblez, L. Meininger, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Massachusetts. V.330, n. 9, p. 585 – 591. 1994
- (14) Holzbaur, E. L. F., Howland, D.S., Weber, N., Wallace, K., et al. Myostatin inhibition slows muscle atrophy in rodent models of amyotrophic lateral sclerosis. Princeton. Neurobiology of Disease v 23 p.697–707. 2006.
- (15) Matias, A. G. C., Fonsêca, M. A. Gomes, M. L. F., Matos, M. A. A. Indicators of depression in elderly and different screening methods. Bahia. einstein,v.14,n.1, p.6-11. 2016.
- (16) Oh, H., Sin, M-K., Schepp, K. G., Choi-Kwon, S. Depressive Symptoms and Functional Impairment Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients in South Korea. Coreia do Sul. Rehabilitation Nursing. V. 37, n. 3, p. 136-144. 2012
- (17) Roos E., Mariosa D., Ingre C., Lundholm C..Depression in amyotrophic lateral sclerosis. American Academy of Neurology. V 86, p 2271-2277 2016
- (18) Rabkin J., Goetz R., Murphy J. M., Factor-Litvak P..Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. American Academy of Neurology. V 87, p. 1320-1328. 2016.
- (19) Neto, F. D., Callegaro, D., Tosta, E. D., Silva, H. A., et al. AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN BRAZIL 1998 NATIONAL SURVEY. Arq Neuropsiquiatr.v 58, n 3-A, p. 607-615. 2000.
- (20) Junior, E. L., Becker, J., Schestatsky, P., Rotta, F. T., et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the city of Porto Alegre, in Southern Brazil. Porto Alegre. Arq Neuropsiquiatr. v. 71, n.12, p. 959-962. 2013.
- (22) Carvalho T. L, De Almeida L. M. S., Lorega C. M. A., Barata M. F.O., et al, Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. V.38, n.1, p.1-5. 2016

- (23) Körner S., Kollwe K., Abdulla S., Zapf A. et al. Interaction of physical function, quality of life and depression in Amyotrophic lateral sclerosis: characterization of a large patient cohort. *BMC Neurology*. v.84, n. 15, p. 1-8. 2015.
- (24) Roos E., Mariosa D., Ingre C. et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. V. 86, n. 24, p. 2271–2277. 2016.
- (26) Réus G.Z., Titus S.E., Abelaira H.M., Freitas S.M, et al. Neurochemical correlation between major depressive disorder and neurodegenerative diseases. *Life Science*. V. 158, p. 121-129. 2016.
- (27) Kawada T., Thakore NJ, Piro EP Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology*. v.87, n.15, p.1631-1632. 2016.
- (28) De Marchi F., Sarnelli M. F., Solara V., Bersano E., et al. Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*.v. 139, p: 438–445. 2019.
- (29) Thakore N. J., Piro E. P., Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *American Academy of Neurology*. V.86 p.1-8. 2016.
- (30) Wei Q., Zheng Z., Guo X., et al. Association between depression and survival in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol Sci*. v.37, n.4, p:557-63. 2016.
- (31) Pisa F.E., Logroscino G., Casetta A., Cecotti L., et al. The Use of Antidepressant Medication before and after the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population- Based Cohort Study. *Neuroepidemiology*. V.44, n.2, p.91-98.2015.
- (32) Rang, H.P. et al *Farmacologia*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier.2016. 570 p.
- (33) Caga J., Hsieh S., Highton-Williamson E., et al. Apathy and its impact on patient outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. V. 265, n.1, p.187-193. 2018.
- (34) Orsini M.; Júnior M. C. F.; Freitas M. R. G.; Esclerose lateral amiotrófica: novas possibilidades terapêuticas em um arcabouço fisiopatológico ainda em construção. *Rev Bras Neurol*. V. 53, n. 4, p.27-37. 2017.
- (35) Prado L.G.R., Bicalho I.C.S., Vidigal-Lopes M, Prado VGR, Et al Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. *Einstein*. V.15, n.1, p. 58-60. 2017.
- (36) Oliveira A. S. B., Quadros A. A. J., Fernandes E., Silva H. C. A., et al. ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica. *Guinom Ltda*. v 0, p:1-48. 2013.

(37) Moraes L, Goldbaum M, Silva HCA, Callegaro D. Incidence rate of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Sao Paulo city, Brazil, 1991-1997. *Arq Neuropsiquiatr*. v. 56, n 1p. 343. 1998.

(38) Chiò, A., Mora, G., & Lauria, G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. V.16, n.2. p. 144–157. 2017.

(39) Furlanetto L. M.; Brasil M. A. Diagnosticando e tratando depressão no paciente com doença clínica. *J Bras Psiquiatr*, V.55, n.1. p 8-19. 2006.

(40) Fonte: <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/1251/1/SANTOS%2C%20M.%20R.%20-%20ESCLEROSE%20LATERAL%20AMIOTR%3%93FICA%20UMA%20BREVE%20ABORDAGEM%20BIBLIOGR%3%81FICA.pdf>