



**Trabalho Final do 6º Ano Médico apresentado para cumprimento dos
requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre no âmbito do ciclo de
estudos de Mestrado Integrado em Medicina**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Orientadora: Dr.^a Lúvia Maria Abreu Freire Diogo Sousa

Co-orientadora: Dr.^a Sónia Raquel Marques Batista

Coimbra – Setembro de 2011

Agradecimentos

À minha Orientadora, Dr.^a Lúvia Sousa, e Co-orientadora, Dr.^a Sónia Batista, pelo acompanhamento que me prestaram ao longo deste período de estudo. Pela disponibilidade e apoio, tornando este trabalho possível.

Resumo

A Esclerose Múltipla é a doença crónica/incapacitante mais comum do Sistema Nervoso Central em adultos jovens, com uma prevalência entre 2 e 150 por 100.000.

Trata-se de uma doença inflamatória, desmielinizante e degenerativa, que apresenta um espectro clínico variável, reflectindo a presença e distribuição das placas de desmielinização, cursando, entre outros, com nevrite óptica, anormalidades sensitivas, fraqueza muscular ou disfunções cerebelosas. Do ponto de vista da evolução clínica classifica-se em Surto/Remissão, Secundária Progressiva com ou sem Surtos, Primária Progressiva e Primária Progressiva com Surtos, sendo a evolução, para cada doente, imprevisível.

Os doentes com Esclerose Múltipla apresentam frequentemente comorbidade psiquiátrica, afectando principalmente o humor, o comportamento, a personalidade e a cognição. Os distúrbios psicopatológicos mais comumente associados à Esclerose Múltipla são a Depressão, a Doença Bipolar, a Euforia, a Perturbação da Expressão Emocional Involuntária/Riso e Choro Patológicos, a Psicose e as Alterações da Personalidade. Esta revisão procurará investigar a literatura existente acerca de epidemiologia, impacto e tratamento das perturbações psiquiátricas em pessoas com Esclerose Múltipla.

Procurar-se-á reunir os dados disponíveis acerca da fisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos no âmbito da Esclerose Múltipla, explorando as hipóteses genética, de substrato orgânico, de reacção psicológica e atendendo aos factores sociais.

Serão desenvolvidas as consequências que a comorbidade psiquiátrica tem na evolução clínica e conduta terapêutica da Esclerose Múltipla, analisando o subdiagnóstico e subtratamento a que tem estado sujeita, e salientando o benefício em termos de qualidade de

vida e capacidade funcional que estes doentes recolhem com o diagnóstico e tratamento correctos e atempados destas condições paralelas à doença neurológica.

As implicações na pesquisa futura a desenvolver serão, igualmente, abordadas, nomeadamente o desenvolvimento de instrumentos de diagnóstico válidos e reprodutíveis das diversas entidades psiquiátricas, os tratamentos farmacológicos-padrão a utilizar precocemente em doentes com Esclerose Múltipla e sintomatologia depressiva concomitante e, por último, as consequências económicas e sociais que a psicopatologia acarreta no âmbito da Esclerose Múltipla.

Do presente estudo emerge a necessidade do desenvolvimento de programas e instrumentos com vista a um maior conhecimento da psicopatologia associada à Esclerose Múltipla, reduzindo o estigma que esta provoca e encorajando o seu tratamento, uma vez que os estudos neuropsiquiátricos até este momento realizados evidenciam enormes limitações, dado focarem-se num único sintoma, não usarem instrumentos adaptados para doentes neurológicos e poucos terem investigado as correlações estruturais das alterações comportamentais na Esclerose Múltipla.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, fisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos, instrumentos de diagnóstico, qualidade de vida, tratamento farmacológico

Abstract

Multiple Sclerosis is the most common chronic/disabling disease of the Central Nervous System in young adults, with a prevalence that ranges between 2 and 150 per 100.000.

It is an inflammatory, demyelinating and degenerative disease with a variable clinical spectrum, reflecting the presence and distribution of the plaques of demyelination, which includes, among others, optic neuritis, sensory abnormalities, muscle weakness or cerebellar dysfunction. From the point of view of clinical evolution, it is classified into the following sub-types: Relapsing Remitting, Secondary Progressive, Primary Progressive and Progressive Relapsing, and evolution is unpredictable for each patient.

Patients with Multiple Sclerosis often present psychiatric comorbidity, mainly affecting mood, behaviour, personality and cognition. The psychopathological disorders most commonly associated with Multiple Sclerosis are Depression, Bipolar Disorder, Euphoria, Involuntary Emotional Expression Disorder/Pathological Laughing and Crying, Psychosis and Personality Changes. This article will investigate the available literature regarding epidemiology, impact and treatment of psychiatric disorders in people with Multiple Sclerosis.

It will seek to collect the available data regarding the physiopathology of psychiatric disorders in the context of Multiple Sclerosis, exploring the genetic, organic substrate and psychological reaction hypotheses and taking social factors into account.

The consequences of psychiatric comorbidity on the clinical evolution and therapeutics of Multiple Sclerosis will be explored, examining the underdiagnosis and undertreatment which have characterised it, and highlighting the benefits in terms of quality

of life and functional capacity afforded to these patients by correct and timely diagnosis and treatment of these conditions parallel to the neurological disease.

Implications for future research will also be explored, in particular the development of valid and reproducible instruments of diagnosis of the various psychiatric entities, the pharmacological treatments to be given at an early stage to patients with Multiple Sclerosis and concomitant depressive symptoms and, finally, the economic and social consequences of psychopathology in the context of Multiple Sclerosis.

This study reveals a need for the development of programmes and instruments aimed at an improved understanding of the psychopathology associated with Multiple Sclerosis, reducing the stigma caused by it and encouraging its treatment, as neuropsychiatric studies carried out to date are seriously limited in that they focus on a single symptom, do not use instruments suitable for neurological patients, and have not, except for a few, investigated the structural correlations of behaviour changes in Multiple Sclerosis.

Keywords: Multiple Sclerosis, physiopathology of psychiatric disorders, instruments of diagnosis, quality of life, pharmacological treatment

Índice

1.1 Objectivos	p 1
1.2 Material e Métodos	p 1
2. Introdução	p 2
2.1 A Esclerose Múltipla	p 2
2.1.1 Epidemiologia	p 2
2.1.2 Etiopatogenia	p 4
2.1.3 Quadro Clínico	p 5
2.2 Contextualização da Psicopatologia na Esclerose Múltipla	p 7
3. Breve Enquadramento Fisiopatológico	p 10
4. Entidades Psicopatológicas	p 11
4.1 Episódios de Mania e Distúrbio Bipolar	p 12
4.2 Síndrome do Riso e Choro Patológicos	p 13
4.3 Alterações da Personalidade	p 14
4.4 Psicose	p 16
4.5 Perturbações de Ansiedade	p 17
4.6 Depressão	p 18
4.6.1 Etiologia da Depressão no âmbito da Esclerose Múltipla	p 20
4.6.2 Avaliação da Depressão	p 23
4.6.3 Impacto da Depressão no doente com Esclerose Múltipla	p 28
4.6.4 Depressão e Fadiga	p 30

4.6.5 Tratamento da Depressão no Doente com Esclerose Múltipla	p 32
5. Efeitos Psicopatológicos do tratamento da Esclerose Múltipla	p 36
6. <i>“The Goldman Consensus statement on Depression in Multiple Sclerosis”</i>	p 38
7. Conclusão	p 40
8. Perspectivas Futuras	p 43
9. Referências Bibliográficas	p 46

1.1 Objectivos

O presente artigo tem como objectivo a realização de um levantamento equilibrado das manifestações psicopatológicas no âmbito da Esclerose Múltipla, bem como a sua interpretação, viabilizando um entendimento mais alargado da doença e, eventualmente, a concepção de estratégias futuras de abordagem e terapêutica.

1.2 Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa da literatura disponível em bases de dados creditadas de publicações médicas – PubMed e MEDLINE. Foi atribuída prioridade a artigos científicos mais recentes, contudo, pelo seu manifesto interesse e relevância intemporal, alguns artigos mais antigos foram também abrangidos. Foram incluídas publicações relevantes referenciadas nos artigos que resultaram desta pesquisa.

2. Introdução

2.1 A Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica e incapacitante do Sistema Nervoso Central (SNC), constituindo a causa mais comum de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens, com uma prevalência aproximada de 0,1% nos países ocidentais (Hogancamp et al, 1997). Foi descrita, em 1868, por Jean Martin Charcot, ao notar a distribuição perivascular de células inflamatórias no cérebro e espinhal medula de doentes com episódios intermitentes de disfunção neurológica. Trata-se de uma doença inflamatória, desmielinizante e degenerativa do SNC, cujo processo de diagnóstico é muitas vezes complicado pela variedade de sintomas e sinais, pela similitude que o quadro clínico apresenta relativamente a outras doenças e pela frequente transitoriedade do mesmo, cabendo à Ressonância Magnética (RM) um papel de crescente importância no diagnóstico e compreensão da doença.

2.1.1 Epidemiologia

Tal como noutras doenças imunomediadas, existe uma maior prevalência no sexo feminino - 1,4 a 3,1 vezes superior. Apresenta uma distribuição geográfica muito particular, com uma incidência superior nas latitudes mais a norte, em ambos os hemisférios, e uma diminuição à medida que aumenta a distância aos pólos - Escandinávia, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia são regiões de elevada prevalência (Ebers, 2008). Estudos em populações migrantes mostram que, se a exposição a um ambiente de risco acrescido ocorrer antes dos 15 anos de idade, o indivíduo adota esse mesmo risco de vir a sofrer da doença.

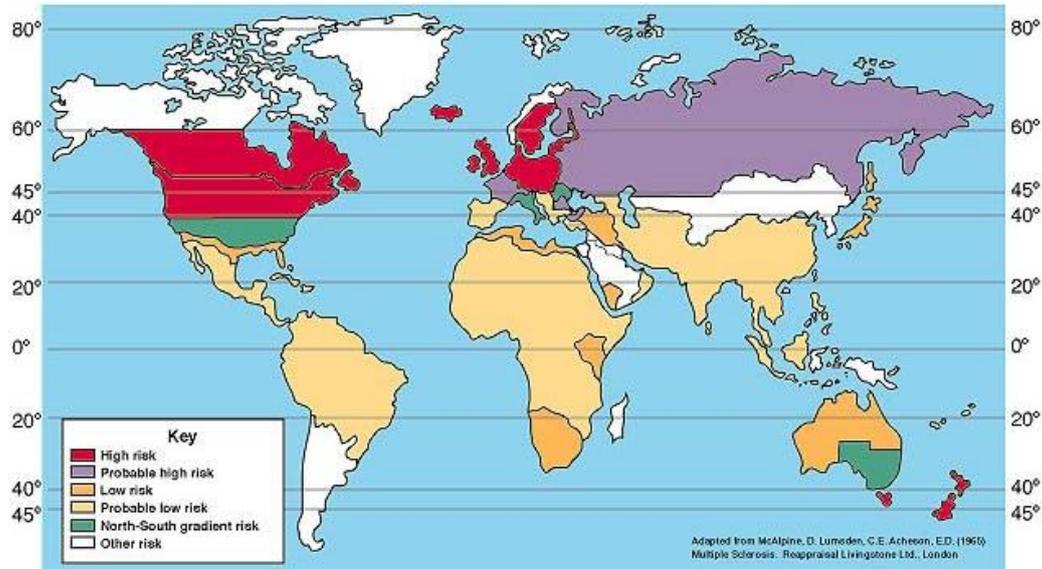


Fig. 1 – Distribuição geográfica da EM

Por outro lado, a incidência da EM em familiares em primeiro grau de doentes é 20 vezes superior à incidência na população em geral, com uma concordância de cerca de 30% em gêmeos monozigóticos, demonstrando que tanto a exposição ambiental como a componente genética são relevantes na expressão da doença.

Com um início tipicamente entre os 20 e os 40 anos de idade, com um pico de incidência aos 30 e um curso de longa duração, a EM tem consequências a nível individual, familiar e social, implicando também uma redução na Qualidade de Vida e produtividade laboral (Grima et al, 2000).

2.1.2 Etiopatogenia

A sua etiologia não foi ainda completamente estabelecida, sabendo-se que, no SNC, a mielina e os oligodendrócitos constituem o alvo primário, normalmente não sendo afectada a mielina periférica.

As lesões ocorrem em diferentes localizações no SNC e encontram-se em diferentes estádios de actividade e evolução, desde lesões com infiltrado inflamatório activo, macrófagos e mielina degenerada, até lesões crónicas, inactivas, com cicatrizes gliais. A acumulação perivascular de linfócitos e macrófagos, seguida da infiltração parenquimatosa de células inflamatórias, edema e hiperplasia astrocitária conduzem à formação da placa de EM, favorecendo a actividade desmielinizante dos macrófagos, acompanhada de uma reacção inflamatória, geralmente mais pronunciada na substância branca.

As placas contêm macrófagos, linfócitos T CD8+ e T CD4+, oligodendrócitos, astrócitos e células inflamatórias. À medida que as lesões evoluem, a mielina e os macrófagos desaparecem da porção central da placa, que se converte numa cicatriz gliótica.

Diferentes teorias têm sido propostas no que diz respeito à etiologia da EM, nomeadamente as hipóteses infecciosa, higiénica, de défice de vitamina D e outras, relacionadas com factores ambientais ou genéticos. Não obstante os achados de partículas virais e o isolamento de vírus a partir do tecido cerebral de doentes com EM, não foi possível demonstrar a relação entre estes relatos e o mecanismo da doença. A demonstração de partículas virais de Epstein-Barr e Herpesvírus - 1, 2 e 6 - e, mais recentemente, de Chlamydia, em placas de EM veio, contudo, renovar o interesse na hipótese infecciosa.

2.1.3 Quadro Clínico

A apresentação clínica contempla quadros neurológicos diversos, de acordo com a presença e a distribuição das placas desmielinizantes. Trata-se, predominantemente, de uma doença da substância branca, com um curso variável e imprevisível para cada caso clínico, definindo padrões de progressão diversos, com implicações prognósticas e terapêuticas: Surto-Remissão (80-85% aquando do início da doença), tendo cada episódio de agravamento neurológico uma duração de 24 horas a 1 mês; Primária Progressiva (10%), com uma progressão constante da disfunção neurológica, sem surtos; Primária Progressiva com Surtos (5%); Secundária Progressiva, com ou sem surtos, resultando num processo de acumulação progressiva de incapacidade neurológica (evolução habitual de 80% das formas Surto-Remissão não tratadas) (Feinstein, 1999).

As localizações mais comumente afectadas são o nervo óptico, a porção cervical da espinhal medula e o tronco cerebral, atingidos, em algum estágio da doença, na maioria dos doentes. Os sintomas e sinais de EM são notavelmente variáveis, mas reflectem o grau de envolvimento das estruturas do SNC ricas em fibras mielinizadas. Como resultado da desmielinização, a condução nervosa é comprometida, atrasando a transmissão dos impulsos nervosos e favorecendo o aparecimento da sintomatologia.

Os sintomas iniciais mais frequentes são: fraqueza muscular de um ou mais membros (35%), parestesias (20%), nevríte óptica (20%), diplopia (10%), vertigem (5%) e perturbações da micção (5%). Fraqueza muscular e alterações sensitivas, incluindo parestesias, são encontradas em 80% dos doentes ao longo da evolução da doença, bem como, por ordem decrescente de frequência, sinais de envolvimento cerebeloso e do tronco cerebral, atrofia óptica e perturbações esfíncterianas. As disfunções vesical e sexual e outros sintomas

autonómicos são também relativamente frequentes nos doentes com EM (Bauer and Hanefeld, 1993).

Sendo predominantemente uma doença da substância branca, sintomas dependentes de estruturas corticais (demência, afasia, convulsões, movimentos involuntários e convulsões) são considerados raros (Rolak, 1996).

Grande parte da incapacidade permanente resulta da destruição axonal, mais evidente a nível das longas vias nervosas, como o tracto piramidal e as colunas posteriores, onde os episódios desmielinizantes, mesmo que subclínicos, têm um efeito cumulativo e contribuem para a incapacidade a longo prazo. Apesar de ser uma doença potencialmente debilitante – apenas 25% dos doentes têm formas da doença com incapacidade mínima após muitos anos de evolução – é raro um doente morrer precocemente, devido a desmielinização cerebral massiva ou insuficiência respiratória por afecção medular (Barnett and Prineas 2004).

2.2 Contextualização da Psicopatologia na Esclerose Múltipla

Desde a primeira descrição clínica da EM, a ênfase tem recaído, principalmente, sobre as manifestações físicas da mesma e, apesar de os primeiros relatos de alteração do estado mental datarem, desde logo, dos escritos de Charcot, que já observara acentuado enfraquecimento da memória, combinado com Riso e Choro Patológicos, Euforia, Mania, Alucinações e Depressão (Charcot, 1877, citado por Feinstein, 2007), somente nas últimas décadas a análise das alterações comportamentais no âmbito da EM ganhou maior relevância.

Na Conferência Internacional sobre Esclerose Múltipla, realizada em 1992, foi reconhecida a maior vulnerabilidade destes doentes relativamente a distúrbios psiquiátricos, relevando o papel que sintomas desta índole desempenham no desenrolar da doença (Rao et al, 1993).

A necessidade de abordagem das repercussões que a EM tem a nível psicopatológico impõe-se tendo em conta as altas taxas de suicídio em populações de doentes com EM (Stenager et al, 1992) e o facto de os distúrbios psiquiátricos serem, aparentemente, o maior factor de risco para o suicídio (Stenager et al, 1996). Análises retrospectivas de suicídio em populações de doentes com EM revelaram que 83% dos doentes com ideação suicida têm uma história de Depressão (Feinstein, 2002). A taxa de suicídio em doentes com EM é cerca de 7,5 vezes superior à da população em geral (Sadovnik et al, 1991) e à de doentes com outras doenças neurológicas (Stenager et al, 1992), enfrentando os doentes do sexo masculino, abaixo dos 30 anos de idade e durante os primeiros 5 anos de doença um risco acrescido. De acordo com Feinstein (2002), ao longo da vida, a ideação suicida acomete 28,6% dos doentes com EM, desenvolvendo 6,4% uma tentativa de suicídio. Outros estudos, contemplando a revisão de certidões de óbito, revelam o suicídio como a causa de morte em até 15% dos doentes com EM (Sadovnik et al, 1991).

As principais variáveis preditivas de suicídio são o abuso de substâncias, o isolamento social e a Depressão (Patten et al, 2003). Doentes que vivam sozinhos, tenham uma história familiar de doença psiquiátrica, estejam sujeitos a maior stress social e, durante a sua vida, tenham recebido um diagnóstico de Depressão Major ou Distúrbio de Ansiedade apresentam maior probabilidade de cometer suicídio (Feinstein, 2007). Não existe ainda, contudo, nenhum estudo que confirme, inequivocamente, a ligação entre Depressão e suicídio na população de doentes com EM.

Tal como os sintomas ou sinais físicos, as alterações psicopatológicas podem influenciar as actividades de vida diária, com as consequentes repercussões na Qualidade de Vida, no relacionamento social e na função cognitiva.

Independentemente do nível de incapacidade ou duração da doença, a psicopatologia é frequente – relatada em 48,1% dos doentes com incapacidade ligeira, 56,4% daqueles com incapacidade moderada e 46% dos doentes com incapacidade severa. Doentes do sexo feminino e pertencentes a um estrato sócio-económico mais baixo têm uma maior probabilidade de vir a apresentar comorbilidade psiquiátrica; pacientes com acesso a melhores cuidados de saúde e com uma maior rede social de apoio apresentam, à partida, menor risco (Marrie et al, 2009). Escalas de avaliação de sintomas neuropsiquiátricos, como o NPI (*Neuropsychiatric Inventory*), aplicadas prospectivamente a doentes com EM não sujeitos a terapêutica com esteróides nem em fase de exacerbação da doença, permitiram concluir que 95% dos doentes apresentavam sintomas neuropsiquiátricos durante a evolução da doença (Diaz-Olavarrieta et al, 1999). Segundo os mesmos autores, considerando os pacientes a quem é diagnosticada uma perturbação psiquiátrica, 40% revelam agitação durante a evolução da doença, 37% ansiedade, 35% irritabilidade, 20% apatia, 13% euforia, 13% desinibição e 10% algum tipo de alucinação.

Apesar de as manifestações psicopatológicas serem comuns na Esclerose Múltipla, sobretudo durante a evolução da doença e, em 1% dos casos, como sintomatologia inaugural, alguns estudos sugerem que têm sido subdiagnosticadas e subtratadas (McGuigan & Hutchinson, 2006). Há estudos que demonstram que até 2/3 dos doentes com EM apresentam um distúrbio neuropsiquiátrico durante a evolução da doença, mas que a maioria não é sujeita a qualquer tratamento específico. Segundo Mohr et al (2006), num estudo efectuado com uma amostra de 260 doentes com EM, constituída a partir dos cuidados primários de saúde, concluiu-se que 66% dos doentes que preenchiam os critérios de distúrbio depressivo major não recebiam tratamento antidepressivo e 4,7% recebiam-no em dose subterapêutica.

A significativa prevalência de manifestações psicopatológicas em doentes com EM levou a sugerir que este diagnóstico fosse integrado no diagnóstico diferencial de doentes que recorriam aos serviços de saúde por quadros psiquiátricos. Estudos imagiológicos, realizados através de RM, em doentes apresentando sintomas psiquiátricos, revelaram que cerca de 2% demonstravam um padrão de hiperintensidade da substância branca consistente com EM (Lyo et al, 1996). Embora não tenha sido possível delinear uma relação causal entre os achados imagiológicos e a apresentação clínica, a percentagem de doentes psiquiátricos com hiperintensidade a nível da substância branca compatível com EM era cerca de 15 vezes superior à prevalência desta mesma doença na população em geral. Distúrbios afectivos – sobretudo Depressão e Doença Bipolar – foram os achados psiquiátricos mais comuns nestes doentes.

3. Breve Enquadramento Fisiopatológico

As alterações do humor e da personalidade são das perturbações mais incapacitantes para os doentes com EM, contudo, a sua explicação como uma reacção emocional ou como um fraco ajustamento à própria doença tem conduzido a que escassa informação e auxílio sejam prestados aos doentes e suas famílias (Devins & Seland, 1987).

Descobertas recentes, no entanto, indiciam poder haver factores causais adicionais que explicam a elevada incidência de distúrbios psiquiátricos nos doentes com EM, tais como a existência de lesões em áreas cerebrais específicas ou os efeitos colaterais da terapêutica esteróide, utilizada no tratamento das exacerbações da doença. Apesar de a fisiopatologia não ser totalmente conhecida e de não existir uma relação clara entre alterações imagiológicas e sintomatologia neuropsiquiátrica, há autores que defendem que o aparecimento de distúrbios psiquiátricos em doentes com EM se deve a lesões desmielinizantes a nível do lobo temporal (Reiss et al, 2006) que, por conter conexões importantes na regulação do afecto, poderá desempenhar um papel relevante na fisiopatologia da Depressão.

Por outro lado, tem sido teorizado que lesões em áreas frontais ou nas suas conexões possam contribuir para a génese de síndromes neuropsiquiátricas específicos no contexto da EM. O córtex pré-frontal foi dividido em cinco áreas, três das quais parecem ser particularmente relevantes a nível comportamental: córtex pré-frontal dorsolateral, córtex cingulado anterior e córtex orbitofrontal. Lesões a nível do córtex pré-frontal dorsolateral estão associadas a perda da flexibilidade cognitiva, apatia ou irritabilidade e redução da espontaneidade. Lesões no córtex cingulado anterior parecem associar-se a prejuízo da inibição de resposta e apatia, enquanto patologia do córtex orbitofrontal medial pode conduzir a uma alteração do mecanismo de aprendizagem por recompensa e alteração do comportamento social com desinibição, bem como a disforia e anedonia.

4. Entidades Psicopatológicas

A EM associa-se a um largo espectro de alterações comportamentais, divididas, de acordo com Ghaffar & Feinstein (2007) em duas categorias: as respeitantes à esfera do humor, afecto e comportamento e as relativas à disfunção cognitiva, não se tratando, contudo, de distúrbios mutuamente exclusivos.

Perturbações emocionais são comuns na EM, com variações transitórias do humor, irritabilidade ou ansiedade. Apresentam-se como distúrbios afectivos, momentâneos e exteriorizados, que podem consistir no embotamento da expressão emocional ou na sua inadequação e instabilidade, e distúrbios do humor, sustentado e interno, tais como Depressão Major, Perturbação Distímica, Perturbação Bipolar ou Mania e Perturbação da Ansiedade Generalizada (American Psychiatric Association, 1994).

Os distúrbios afectivos – Síndrome do Riso e Choro Patológicos e outras síndromes do lobo frontal – são, aparentemente, resultado directo do processo patológico da doença e são mais frequentes durante as exacerbações e em doentes com uma doença crónica progressiva (Minden, 2000).

As estimativas de prevalência dos distúrbios do humor em amostras clínicas variam significativamente consoante as definições, os instrumentos e as amostras utilizadas (Minden & Schiffer, 1990). A relação dos distúrbios do humor com a EM é multifactorial e até que ponto derivam do processo patológico ou são uma reacção à doença permanece controverso.

Alterações comportamentais como as confabulações, ideação paranóide, irritabilidade, aumento patológico da libido, alcoolismo e abuso de outras substâncias foram reportadas esporadicamente em doentes com EM e lesões cerebrais extensas, requerendo acompanhamento psiquiátrico especializado.

4.1 Episódios de Mania e Distúrbio Bipolar

A literatura contém diversas descrições de episódios de Mania em doentes com EM. Episódios de Hipomania e Mania podem ser precipitados pela administração de corticotropina ou corticosteróides, sobretudo em doses elevadas, e particularmente em doentes com uma história prévia de distúrbio do humor ou antecedentes familiares de Depressão ou Alcoolismo (Minden et al, 1988). Cerca de 1/3 dos doentes a quem são administrados corticosteróides desenvolvem graus ligeiros a moderados de Mania. Os factores de predisposição mencionados não deverão, contudo, ser contra-indicação à terapêutica com corticosteróides, mas sinalizadores da necessidade de vigilância redobrada. O surgimento de sintomas maníacos num doente com EM não implica, necessariamente, a interrupção da administração de corticosteróides, antes a introdução de carbonato de lítio, permitindo, dessa forma, a continuação do tratamento de base. Episódios de Mania podem também ser induzidos por outros fármacos - baclofeno, dantroleno, tizanidina - e drogas ilícitas.

Por outro lado, estes episódios podem ocorrer no contexto de Distúrbio Bipolar, cuja prevalência nestes doentes é dupla daquela na população em geral, podendo surgir como parte integrante do distúrbio orgânico ou secundariamente ao tratamento farmacológico (Minden & Schiffer, 1990). O Distúrbio Bipolar afecta 0,3 a 13% dos doentes com EM, dependendo da amostra populacional e dos métodos utilizados (Edwards & Constantinescu, 2004).

Alguns investigadores sugeriram a existência de um fundo genético comum a estas entidades nosológicas, baseando-se em descobertas de *clustering* familiar de EM e Distúrbio Bipolar e determinados marcadores do MHC classe II (Schiffer et al, 1998).

Embora o mecanismo patogénico seja, provavelmente, diferente, tanto a EM como a Doença Bipolar estão associadas a alterações na substância branca visíveis na RM (Young et

al, 1997). Feinstein et al (1992), utilizando a mesma técnica, sugeriram que os doentes com episódios de Mania e sintomas psicóticos apresentam maior densidade de placas distribuídas a nível dos cornos temporais.

Apesar de não existirem ensaios clínicos controlados sobre o tratamento de episódios maníacos em doentes com EM, sabe-se que a medicação estabilizadora do humor é eficaz – carbonato de lítio ou valproato de sódio nos doentes que não o toleram (Ameis & Feinstein, 2006). Poder-se-á também justificar o recurso a sedação, geralmente através de uma benzodiazepina como o clonazepam, ou a um agente antipsicótico, aquando da presença de Psicose.

Uma condição distinta da Hipomania, embora haja entre si algumas similaridades, é a Euforia. Apresenta-se através de um estado de completo bem-estar e felicidade, não obstante a presença de considerável incapacidade neurológica. Apesar da ausência de hiperactividade, o doente apresenta um humor elevado, com expectativas optimistas irrealistas e infundadas acerca da sua condição, não revelando *insight* sobre a mesma, o que o conduz, frequentemente, à tomada de decisões irreflectidas e prejudiciais. Geralmente associa-se a um declínio cognitivo significativo com elevada carga lesional na RM-CE, frequentemente com um extenso envolvimento do lobo frontal e marcada atrofia cerebral. Estudos recentes indicam ainda que possa estar associada a uma redução global do volume da substância cinzenta (Sanfilippo et al, 2006).

4.2 Síndrome do Riso e Choro Patológicos

Também conhecido por Incontinência Emocional ou, mais recentemente, Distúrbio da Expressão Emocional Involuntária, define-se como um riso e/ou choro incontrolláveis, mas sem o correspondente estado de humor, isto é, verifica-se uma incoerência entre o humor e a

expressão emocional. A falta de controlo emocional, manifestada como riso e choro incoercíveis, pode ser despoletada por um estímulo mínimo, na ausência do estado subjectivo apropriado.

Feinstein et al (1997), através de um estudo de caso controlo, calcularam uma prevalência da Síndrome do Riso e Choro Patológicos de, aproximadamente, 10% na população de doentes com EM. Aparentemente, este distúrbio estará associado a disfunção do córtex pré-frontal e, recentemente, foi também implicada a existência de lesões envolvendo uma rede neuronal dispersa que inclui as regiões frontal e parietal e o tronco cerebral (Ghaffar et al, 2008). Entre os casos registados, o choro incontrolável foi mais comum do que o riso. Doença progressiva e de longa duração e significativa incapacidade neurológica estão geralmente associadas a esta síndrome. Estes doentes apresentam, com maior probabilidade, défices cognitivos, particularmente com um perfil de disfunção frontal (Feinstein et al, 1999).

Ao contrário da resposta lenta do humor deprimido à medicação antidepressiva, este distúrbio responde, geralmente, de forma rápida – dentro de dias – ao tratamento com doses baixas de amitriptilina (Schiffer et al, 1983), a um inibidor selectivo da recaptção da serotonina (ISRS), eventualmente com menores efeitos secundários (Seliger et al, 1992), ou a uma recente proposta medicamentosa que consiste na combinação de dextrometorfano e quinidina (Patten et al, 2005). A administração de amantadina, levodopa e amitriptilina melhoram a neurotransmissão de dopamina a nível cerebral e, desse modo, atenuam a Síndrome do Riso e Choro Patológicos (Schiffer et al, 1983; Udaka et al, 1984).

4.3 Alterações da Personalidade

A personalidade pode ser definida como o padrão distintivo de comportamento que caracteriza a adaptação de cada indivíduo às circunstâncias da sua vida.

As alterações da personalidade constituem uma situação particularmente problemática para a família do doente, já que, devido à falta de *insight*, este não se aperceberá da modificação dos seus traços comportamentais (Feinstein, 2007). A localização anatómica das lesões e a atrofia cerebral determinam o tipo de alteração da personalidade. Poderão surgir comportamentos desinibidos e socialmente inapropriados, sobretudo quando os circuitos orbitofrontais-subcorticais são lesados ou instalar-se um quadro de apatia e indiferença no caso de atingimento do circuito cortico-subcortical do cíngulo anterior. Acredita-se que o córtex orbitofrontal adapte o comportamento às contingências sociais, por isso, o seu atingimento exprime-se através de impulsividade, labilidade emocional, com mudança rápida e injustificada do humor e alterações da personalidade, num quadro sobreponível a um episódio de Mania.

Benedict et al (2001) propuseram que a alteração da personalidade é predominantemente caracterizada por um elevado neuroticismo, redução da empatia e da capacidade de adaptação à interação social e que está relacionada com lesão do lobo frontal.

Baseando-se na evidência de que as lesões características de EM podem isolar o córtex pré-frontal de outras regiões do cérebro, Grigsby et al (1993) propuseram que o défice na regulação comportamental, típico da disfunção do lobo frontal, fosse um factor significativo nos distúrbios comportamentais nos doentes com EM.

As possibilidades de tratamento – farmacológico e estratégias de modificação comportamental – geralmente não passam de terapêuticas paliativas (Feinstein, 2007).

4.4 Psicose

Ao contrário do que anteriormente se supunha, evidências epidemiológicas recentes sugerem que os distúrbios psicóticos no âmbito da EM apresentam taxas de prevalência da ordem dos 2-3%, cerca de três vezes superiores às da população em geral (Patten et al, 2005).

A doença psicótica no âmbito da EM é mais comumente observada no contexto do tratamento com corticosteróides, geralmente sob a forma de uma psicose afectiva (Sirois, 2003).

Por outro lado, doentes com EM e episódios psicóticos apresentam, mais frequentemente, elevada carga lesional a nível do lobo temporal medial, que, associando-se a um quadro de predisposição genética para Psicose, poderá contribuir para o surgimento de pensamento delirante persecutório ou religioso e alucinações (Feinstein, 2007).

A incidência de Esquizofrenia nos doentes com EM, da ordem dos 0,09%, não é superior à da população em geral. Geralmente a Psicose na EM apresenta traços distintivos relativamente à Esquizofrenia, nomeadamente uma idade de aparecimento mais tardia, uma resolução mais rápida, um menor número de recidivas, melhor resposta ao tratamento e melhor prognóstico. Contudo, Psicoses de curta duração, indistinguíveis da Esquizofrenia, foram reportadas e estarão, provavelmente, associadas a lesões no lobo temporal (Feinstein et al, 2002).

Os sintomas neurológicos geralmente precedem o início da Psicose, que ocorre mais tardiamente em relação aos doentes psicóticos sem lesão cerebral identificável, o que sugere uma associação etiológica entre os processos patológicos da EM e da Psicose (Feinstein et al, 1992).

Não há ensaios clínicos acerca do tratamento da Psicose associada à EM, contudo, baixas doses de antipsicóticos atípicos como a risperidona (Furmaga et al, 1995) deverão constituir o tratamento de escolha, pela menor incidência de efeitos secundários.

4.5 Perturbações da Ansiedade

Embora um estudo utilizando uma entrevista clínica estruturada tenha reportado uma prevalência de 35% de distúrbios da Ansiedade ao longo da vida nos doentes com EM, observou-se que em apenas um terço dos indivíduos afectados (12%) havia sido feito o diagnóstico, predominantemente de Distúrbio de Pânico, Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Perturbação da Ansiedade Generalizada (Korostil & Feinstein, 2007). Assim sendo, a prevalência de perturbações da Ansiedade nestes doentes excede significativamente a da população em geral, apresentando-se como principais factores de risco o género feminino, a comorbilidade depressiva e um apoio social restrito. Uma prevalência particularmente alta de distúrbios da Ansiedade foi encontrada em doentes com EM recém-diagnosticados (34%) e nos seus cônjuges (40%), quando comparados com controlos (Jansens et al, 2003).

A Ansiedade associada a sintomas depressivos no contexto da EM foi correlacionada com um aumento da ideação suicida, abuso alcoólico, aumento das queixas somáticas e maior disfunção social (Feinstein, 2002; Korostil & Feinstein, 2007).

A Ansiedade no âmbito da Esclerose Múltipla é, geralmente, tratada com as mesmas técnicas utilizadas na população em geral: psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia ansiolítica.

A Ansiedade Social define-se pelo medo exagerado de situações onde o indivíduo possa ser avaliado pelos outros, surgindo evitamento de situações em que exista interacção social. Um estudo realizado por Poder et al (2009) relatou uma prevalência de sintomas de

Ansiedade Social clinicamente significativos de 30,6% nos doentes com EM, um valor significativamente superior ao da população em geral. Não foi encontrada relação entre a gravidade dos sintomas de Ansiedade Social e o nível de incapacidade neurológica, contudo, especula-se que a primeira possa associar-se a sintomas neurológicos específicos, como tremor, disartria e disfunção intestinal e urinária.

A gravidade da sintomatologia de Ansiedade Social foi associada a Ansiedade Generalizada, Depressão e diminuição do *score* HRQoL (*Health-Related Quality of Life*) (Poder et al, 2009).

A Ansiedade Social pode ser particularmente incapacitante, com diminuição da empregabilidade, isolamento social, incapacidade funcional e insatisfação com o nível de vida e condição de saúde. Os sintomas de Ansiedade Social contribuem para a morbilidade dos doentes com EM e o tratamento apropriado pode melhorar a Qualidade de Vida de uma proporção significativa destes doentes. Os ISRS podem ser úteis, mas o medicamento genericamente aprovado para a Ansiedade Social é a moclobemida, um inibidor reversível da monoamino-oxidase A.

4.6 Depressão

A dimensão neuropsiquiátrica da EM contempla a Depressão Major como o seu elemento mais evidente, tendo-se tornado o foco predominante da investigação psicopatológica no âmbito desta doença.

A prevalência de Depressão Major é superior em doentes com EM comparativamente à população em geral, a doentes com outras condições médicas (Patten et al, 2003) e outras condições neurológicas crónicas (Schubert & Foliart, 1993). Diversos estudos reportaram uma prevalência da ordem de 50% de Depressão ao longo da vida nos doentes com EM, o que

equivale aproximadamente ao triplo da prevalência encontrada na população em geral (Sadovnik et al, 1991; Schubert & Foliart, 1993; Siegert & Abernethy, 2005). Um estudo acerca da prevalência de Depressão em doentes com EM inseridos na comunidade reportou valores de 42% de Depressão significativa e 29% de Depressão grave (Chwastiak et al, 2002). A prevalência de Depressão Major ao longo de 12 meses numa população de doentes com EM é de cerca de 15,7%, superior ao dobro da prevalência em pessoas sem a doença – 7,4% (Patten et al, 2003).

A prevalência de Depressão Major num grupo de doentes com EM antes do início da sua doença não difere da taxa reportada numa amostra populacional com distribuição etária semelhante, mas a prevalência após o início da EM é significativamente mais alta em relação ao valor ajustado à idade para a amostra populacional (Minden et al, 1987).

A prevalência de sintomas depressivos clinicamente significativos é bastante superior à prevalência do distúrbio depressivo major (Chwastiak et al, 2002), mas poucos estudos avaliaram outras perturbações depressivas tais como a Distímia (Minden, 2000).

Os sintomas depressivos associados à EM ocorrem ao longo da evolução da doença, mesmo em pacientes com formas ligeiras da mesma. Apesar das tentativas de relacionar a Depressão com a duração da doença neurológica e o respectivo grau de incapacidade, esta relação não é clara, havendo, contudo, estudos que relatam um risco aumentado de Depressão no primeiro ano após o diagnóstico e em doentes abaixo dos 35 anos de idade (Patten et al, 2003). A relação da Depressão com a incapacidade física não é linear: as consequências psicossociais resultantes da incapacidade dependem da forma como esta é percebida e do grau de ameaça que representa para a sensação de controlo pessoal.

A maior susceptibilidade dos doentes com EM à sintomatologia depressiva representa um potencial factor de morbilidade relacionada com a doença, uma vez que os doentes

deprimidos apresentam uma taxa de mortalidade dupla relativamente aos não deprimidos (Cuijpers & Smit, 2002).

4.6.1 Etiologia da Depressão no âmbito da EM

Não existe consenso acerca de quais os factores neurobiológicos que promovem a Depressão Major no âmbito da EM. A relação dos distúrbios neuropsicológicos e psiquiátricos com a EM é complexa e em que medida poderão ser reactivos a inúmeros factores psicossociais derivados de uma doença crónica de prognóstico incerto, ou resultado do processo neuropatológico da própria doença, permanece por esclarecer.

Embora alguns estudos comparativos, fazendo uso de RM, não tenham encontrado diferenças na distribuição das lesões entre doentes com EM deprimidos e não deprimidos (Zorzon et al, 2001), outros estudos sugeriram uma maior prevalência de lesões em áreas cerebrais específicas nos doentes deprimidos, incluindo o lobo temporal direito (Berg et al, 2000), a região suprasilvica do hemisfério esquerdo (Pujol et al, 1997) e as regiões frontal e parietal superiores (Bakshi et al, 2000). Neste último estudo, os autores postularam que a Depressão na EM pode surgir como resultado de lesões da substância branca a nível frontal e parietal, condicionando desconexão entre o córtex e estruturas subcorticais importantes na regulação do humor.

Foram também descritas associações entre o volume do lobo prefrontal e a gravidade da sintomatologia depressiva em doentes com Depressão Major e Minor de início tardio e entre lesões da substância branca nos lobos frontais, ínsula e áreas adjacentes aos gânglios da base e Depressão Major (Kumar et al, 1998). Outros estudos sugeriram que doentes com EM deprimidos apresentariam, com maior probabilidade, lesões hiperintensas em T2 envolvendo o fascículo arqueado no hemisfério dominante (Feinstein et al, 2004) e/ou uma carga lesional

superior envolvendo o córtex prefrontal medial inferior (Feinstein et al, 2004) e o lobo temporal anterior no mesmo hemisfério (Bakshi et al, 2000).

Até ao momento, as evidências mais robustas relatam lesões hiperintensas em T2 na região frontal medial inferior do hemisfério esquerdo e maior grau de atrofia na região temporal anterior do mesmo hemisfério (Feinstein et al, 2004). Foi igualmente sugerido que a localização temporal da lesão seja responsável pelo surgimento concomitante de sintomatologia psicótica (Feinstein et al, 1992).

Genericamente, os estudos que defendem a existência de uma relação entre as lesões cerebrais e a sintomatologia depressiva focalizam-se na importância do dano numa área cerebral em particular ou na interrupção de determinadas vias nervosas no interior do cérebro, acreditando-se que as diferenças encontradas, a nível de substrato orgânico, possam explicar cerca de 40% da variação da incidência de Depressão nos doentes com EM relativamente à população em geral (Feinstein et al, 2004). Desta forma, a localização das lesões de EM assume-se como um factor importante na patogénese da sintomatologia neuropsiquiátrica, contudo, até ao momento, nenhum padrão anatómico inequívoco foi estabelecido como mediador desta relação (Gold & Irwin, 2006), o que não a invalida, dado que os doentes com EM e lesões cerebrais não apenas apresentam tendencialmente maior sintomatologia depressiva do que aqueles com lesões apenas na espinhal medula como também esta se relaciona com a extensão do dano neurológico (Rodgers & Bland, 1996).

À semelhança do que sucede em muitos doentes com episódios depressivos major, a regulação do feedback hipotalâmico é anormal em muitos doentes com EM, com 50% destes mostrando falência da resposta ao teste de supressão da dexametasona (Reder et al, 1994).

Outros estudos sugeriram eventuais anormalidades imunitárias, associadas à disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal, como sendo a causa subjacente ao risco aumentado

de Depressão ao longo da vida nestes doentes (Fassbender & Schmidt, 1998). A Depressão associa-se a uma hiperactivação do sistema imunitário. Comparativamente a controlos, os doentes deprimidos apresentam valores superiores de linfócitos T activados e proteínas de fase aguda e uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α , IL-6, IL-1 β e IFN- γ . Mohr et al (2001), ao estudarem 14 doentes com EM e Depressão Major durante 14 semanas, verificaram que a hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias por células T auto-reactivas se relacionava com a gravidade da Depressão. Além disso, o tratamento da Depressão, quer com psicoterapia, quer com farmacoterapia, faz-se acompanhar de uma diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e da carga lesional documentada através de RM (Puri et al, 2001). A mirtazapina, em particular, é um antidepressivo que tem demonstrado capacidade de inibição da produção cerebral de citocinas pró-inflamatórias (Zhu et al, 2008). Com base nestes dados, alguns autores argumentaram que o tratamento da Depressão nos doentes com EM poderia não apenas promover a estabilização do humor, mas também constituir uma nova estratégia terapêutica modificadora de doença (Mohr et al, 2001).

O desencadear da Depressão tem sido relacionado com diversos factores psicossociais como elevados níveis de stress, redução das actividades de lazer, deterioração das relações sociais, sensação de incerteza e desamparo, fadiga e estratégias de *coping* inadequadas.

Estudos têm demonstrado que a percepção de menores níveis de apoio social está associada a Depressão nos doentes com EM (Gilchrist & Creed, 1994). Uma percentagem significativa dos doentes com EM reporta alterações qualitativas na sua rede social e nas interações sociais como resultado da sua doença (Gilchrist & Creed, 1994; Mohr et al, 1999), incluindo a diminuição do contacto com grupos sociais e perda de independência social (Gulick, 1994).

Numerosos estudos concluíram que as mulheres e pessoas não casadas que sofram de EM correm um risco acrescido de diminuição do apoio social, decorrente da sua doença (Gulick, 1994; Williams et al, 2004), com a conseqüente maior probabilidade de Depressão.

Crê-se que factores independentes preditivos de Depressão como a incerteza, a incapacidade física e o *coping* centrado nas emoções sejam responsáveis por uma variação na incidência de Depressão semelhante à proporcionada pelos diferentes padrões lesionais e respectivas localizações, analisados por RM.

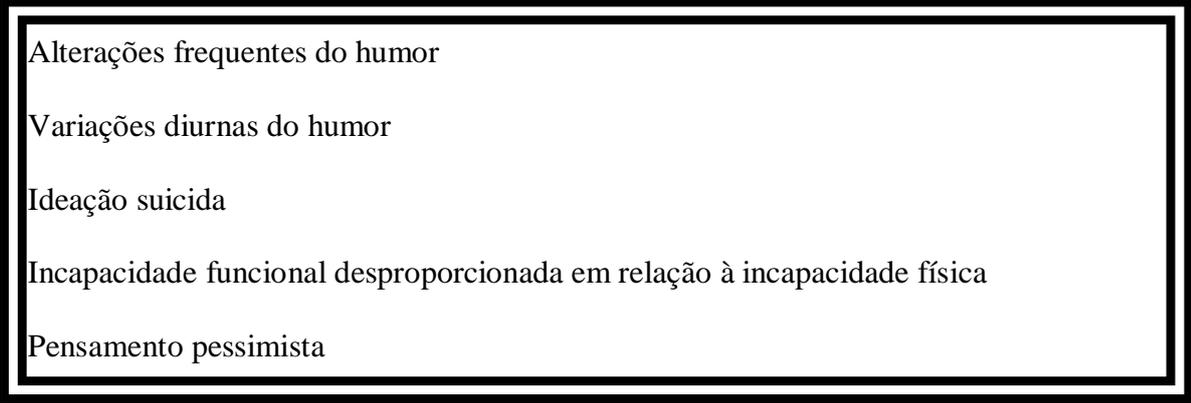
Diversos estudos identificaram uma ligação entre o *coping* centrado na emoção e níveis mais baixos de auto-estima, maior angústia e Depressão (Lynch et al, 2001), concorrendo para uma má adaptação à doença neurológica.

A Depressão na EM terá, assim, provavelmente, uma etiologia multifactorial, associada a factores de stress psicossocial, predisposição genética, factores neurobiológicos como lesões desmielinizantes e degenerativas do SNC e disfunção imunitária subjacente à doença (Gold & Irwin, 2006).

4.6.2 Avaliação da Depressão

Não existe consenso entre os investigadores relativamente ao *gold standard* para o diagnóstico de Depressão em doentes com EM.

Pela similitude de alguns sintomas pode ser difícil diagnosticar a Depressão no âmbito da EM – fadiga, distúrbios do apetite e do sono e dificuldades de concentração são comuns em ambos os quadros clínicos. Os sintomas abaixo listados podem ser indicadores diagnósticos mais úteis.



Alterações frequentes do humor
Variações diurnas do humor
Ideação suicida
Incapacidade funcional desproporcionada em relação à incapacidade física
Pensamento pessimista

Figura 2 - Sintomas indiciadores de Depressão em doentes com EM (adaptado de Jefferies, 2006)

Deste modo, e tendo em conta estas dificuldades, investigadores e clínicos têm procurado utilizar instrumentos de medição, válidos do ponto de vista psicométrico, para avaliar o humor e auxiliar a tomada de decisões no que concerne aos diagnósticos diferenciais. Como a Depressão é comum e pode exibir flutuações temporais em doentes com EM, os prestadores de cuidados de saúde deverão estar munidos dos instrumentos apropriados para realizar o diagnóstico correcto assim que a sintomatologia depressiva se manifeste.

Procurando agilizar o processo diagnóstico, a *American Psychiatric Association* (1994) e a *US Preventive Services Task Force* (2002) têm vindo a recomendar a utilização de um teste de rastreio curto, apenas com duas questões, para avaliar a presença de Depressão. Se a resposta a uma ou a ambas as questões for positiva, o doente deverá ser avaliado relativamente aos outros sete critérios para Depressão Major contemplados na DSM-IV. Apesar desta recomendação e de, pela sua natureza prática, poder ser um instrumento de *screening* muito útil, o referido teste ainda não foi validado para doentes com EM.

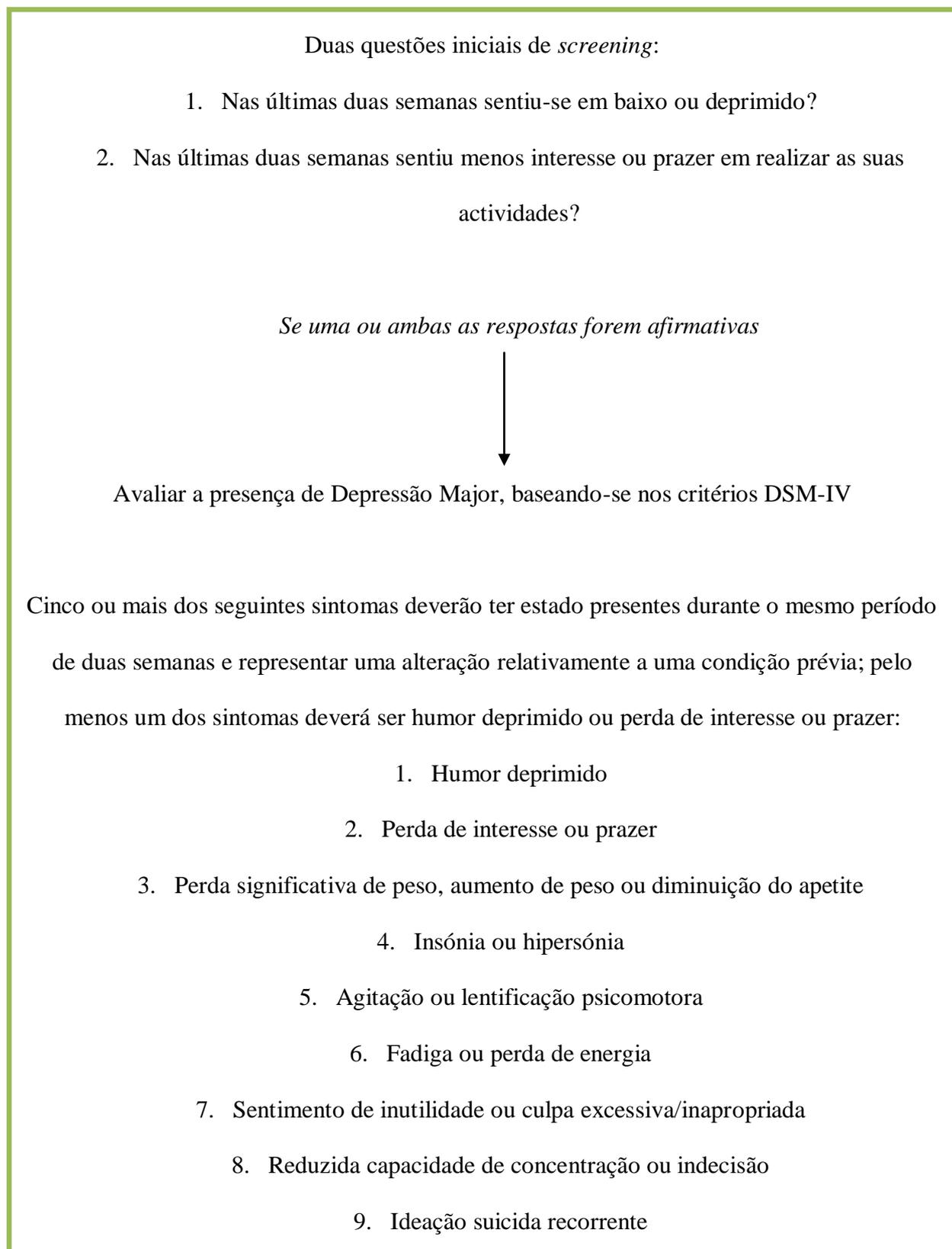


Figura 3 – *Screening* rápido para Depressão na Esclerose Múltipla (adaptado de *US Preventive Services Task Force, 2002*)

A sobreposição de sintomas entre EM e Depressão Major poderia dificultar a utilização de escalas comportamentais padronizadas para o diagnóstico de Depressão nestes doentes em particular, conduzindo a estimativas inflacionadas, contudo, Moran & Mohr (2005) comprovaram a validade do “*Beck Depression Inventory*” e “*Hamilton Rating Scale for Depression*” em doentes com EM, demonstrando que os *scores* de todos os itens contemplados no primeiro e de 12 dos 17 itens do segundo diminuem significativamente com o tratamento da Depressão nestes doentes, o que sugere que esses testes avaliam correctamente a presença de sintomatologia depressiva no âmbito desta doença.

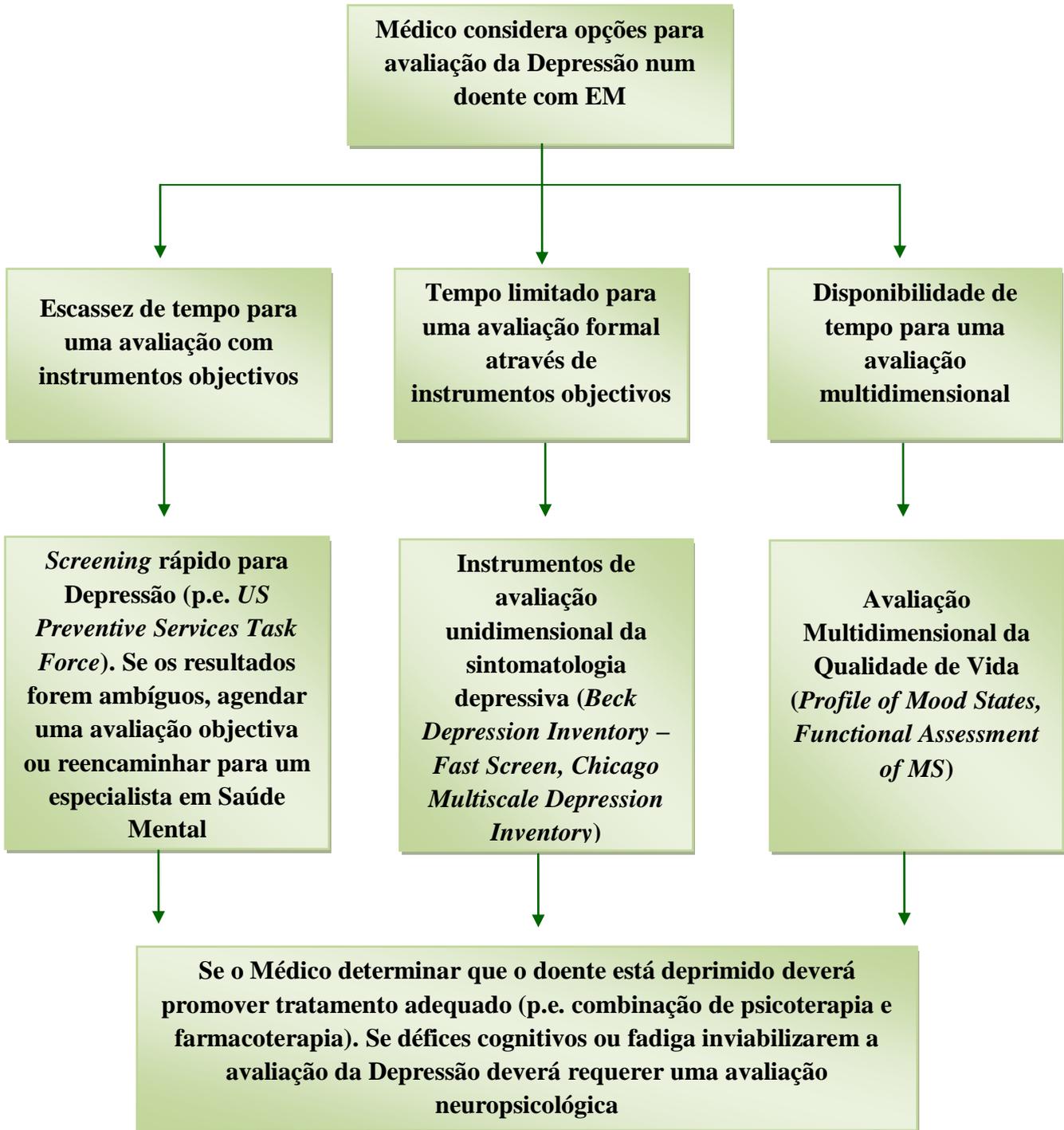


Fig. 4 - Avaliação da Depressão no doente com EM (adaptado de Wallin et al, 2006)

Deste modo, nos ensaios clínicos, são utilizadas escalas, de que são exemplo o *Beck Depression Inventory* (BDI), o *The Center for Epidemiological Studies – Depression Scale* e o *Chicago Multi-Scale Depression Inventor*, que fornecem *scores* orientadores no processo diagnóstico. O *Beck Depression Inventory* (BDI) é um instrumento válido e reproduzível de

medição dos sintomas depressivos, baseando-se numa lista de 21 itens, no qual a gravidade dos sintomas é classificada numa escala de 0 a 3 (Kendall et al, 1987). Alegando-se que um excessivo número de itens avaliava a presença de sintomas neurovegetativos, favorecendo o sobrediagnóstico de Depressão em doentes com EM, foram desenvolvidas versões curtas do BDI com o objectivo de não incluir sintomas neurológicos relacionados com a doença, entre as quais o *BDI-Fast Screen* (BDI-FS), entretanto validado para doentes com EM (Benedict et al, 2003).

Alicerçado na convicção de que uma abordagem multifactorial será mais útil na tentativa de uma compreensão holística da adaptação do indivíduo à EM, o projecto de desenvolvimento de um instrumento multidimensional de avaliação do humor tem sido um movimento crescente na investigação desta doença (Wallin et al, 2006).

Existe também evidência de que a Depressão Major surgida no âmbito da EM é diferente do mesmo distúrbio, não complicado. O quadro clínico típico desta última – apatia, sentimentos de culpa e inutilidade – é pouco vulgar em doentes com EM, predominando sintomas/sinais como irritabilidade, preocupação e desencorajamento (Minden, 2000). A alta frequência de irritabilidade foi também confirmada por outros estudos, com uma prevalência aproximada de 50% (Feinstein & Feinstein, 2001). De acordo com Schubert & Foliart (1993), doentes com EM apresentam, normalmente, sintomas depressivos com maior gravidade, comparativamente a doentes com outras doenças neurológicas crónicas.

4.6.3 Impacto da Depressão no doente com EM

Doentes com EM e Depressão apresentam maiores dificuldades cognitivas, incluindo queixas mnésicas (Julian et al, 2007) e, de acordo com alguns estudos, têm uma performance

inferior em testes neuropsicológicos relativamente aos doentes com EM não deprimidos (Gilchrist & Creed, 1994).

A Qualidade de Vida é significativamente inferior nos doentes com EM deprimidos relativamente aos não deprimidos, mesmo controlando variáveis como a incapacidade neurológica e a fadiga (Amato et al, 2001).

O FAMS – *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* – subdivide-se em seis subescalas – bem-estar emocional, mobilidade, sintomatologia, satisfação geral, fadiga e bem-estar familiar e social. A validade e reprodutibilidade da FAMS em doentes com EM já foram confirmadas. Ao compararem múltiplos instrumentos de medição da Qualidade de Vida, Nicholl et al (2001) concluíram que a FAMS proporcionaria a medida mais sensível dos domínios funcionais geralmente associados com uma diminuição da Qualidade de Vida nos doentes com EM, susceptibilizando-os à ideação suicida. Esta avaliação pode efectuar-se através de outras escalas, universais/genéricas ou específicas de doença, sendo o SF-36 e o *Sickness Impact Profile* (SIP) exemplos das primeiras e o *Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument* exemplo das segundas.

A Depressão está associada a considerável morbilidade, contando com evidências que sugerem que possa ser o factor individual com maior influência na Qualidade de Vida dos doentes com EM, potenciando o impacto negativo que a própria doença neurológica já implica. O nível de incapacidade neurológica, a fadiga e a redução da qualidade do sono têm impacto sobretudo a nível dos aspectos físicos da Qualidade de Vida (Lobentanz et al, 2004).

A Depressão afecta a capacidade funcional dos doentes com EM, promove a degradação da sua rede social de apoio e induz uma diminuição da adesão ao tratamento da doença neurológica de base (Mohr et al, 1997). O desemprego, é, também, frequente nestes doentes, implicando, em 1/3 deles, uma diminuição do nível de vida (Hakim et al, 2000;

Roessler et al, 2004), estando ainda por clarificar um eventual papel que estas variáveis possam desempenhar no surgimento da sintomatologia depressiva.

Apesar de não existir evidência acerca da influência do distúrbio depressivo ou de qualquer outra patologia psiquiátrica na evolução da EM, uma meta-análise recente registou uma associação consistente entre acontecimentos de vida stressantes e exacerbações subsequentes da EM (Mohr et al, 2004).

Existe um outro conceito, o de Depressão Subsindromática, que se refere a um estado mental caracterizado por pelo menos 3 dos sintomas que caracterizam a Depressão Major e que pode constituir o seu prenúncio ou ser um factor de risco para recidiva nos doentes que dela recuperam. Trata-se de um distúrbio frequente em doentes com EM, constituindo um factor de stress adicional para o doente e sua família (Feinstein & Feinstein, 2001).

4.6.4 Depressão e Fadiga

Por ser um dos sintomas mais comuns em doentes com EM, descrito por 2/3 destes como um dos três principais sintomas no que concerne à interferência nas actividades de vida diária (Bakshi, 2003), mais de 30 escalas foram desenvolvidas para avaliação da fadiga. As mais utilizadas são a *Fatigue Severity Scale* – FSS e a *Modified Fatigue Impact Scale* – MFIS (Johnson, 2008).

A fadiga pode ser causada pelo próprio processo patogénico da EM – fadiga primária – ou por outros problemas concomitantes, como insónia, infecções ou Depressão – fadiga secundária. Como as causas de fadiga secundária são geralmente susceptíveis de tratamento específico, é importante que o prestador de cuidados de saúde distinga entre as duas variantes aquando da avaliação e tratamento da fadiga (Johnson, 2008).

A relação entre a Depressão e a fadiga é um assunto controverso. Um dos estudos que sugeriu a existência de uma relação forte entre as duas, ao separar as fadigas “mental”, “física” e “total”, concluiu que a Depressão estaria mais fortemente relacionada com a componente “mental” e não “física” da fadiga, através de um mecanismo patogénico relacionado com a produção de citocinas (Ford et al, 1998). Estudos posteriores confirmaram esta relação e identificaram o nível de incapacidade funcional e a sensação de desamparo como factores preditivos. Sendo a Depressão e a fadiga dois factores independentes influenciadores da Qualidade de Vida (Janardhan & Bakshi, 2002), o tratamento daquelas é importante no sentido da melhoria deste índice.

Os efeitos potenciais que o humor e a fadiga podem ter na cognição exigem atenção redobrada durante a condução da avaliação neuropsicológica. Contrariando estudos antigos que defendiam a inexistência de qualquer relação entre a fadiga, os distúrbios cognitivos e a Depressão, estudos mais recentes sugerem que a fadiga mental e a redução da velocidade de processamento da informação são característicos da Depressão (Schreurs et al, 2002). Foi descrita a influência desta a nível da performance nos testes cognitivos, nomeadamente nas áreas do processamento rápido da informação, memória de trabalho e funções executivas.

Estudos acerca da Qualidade de Vida dos doentes com EM indicam que o efeito da Depressão no seu bem-estar não pode ser completamente entendido sem se considerar a presença e a gravidade da fadiga (Voss et al, 2002). Dado que tanto a Depressão como a fadiga podem, independentemente, afectar (Janardhan & Bakshi, 2002) e prever (Amato et al, 2001) a Qualidade de Vida, a definição da influência da Depressão sobre o bem-estar dos doentes com EM exige uma avaliação concomitante da fadiga.

Nesse sentido, a concepção de instrumentos que permitam retratar os efeitos da Depressão no bem-estar dos doentes com EM deve incluir itens ou escalas que avaliem a fadiga, a função cognitiva e a capacidade funcional. Além disso, escalas multidimensionais de

avaliação da Qualidade de Vida devem incluir métodos para interpretação da interacção entre Depressão, fadiga e cognição (Johnson, 2008). Só assim os investigadores e os clínicos poderão obter um quadro abrangente acerca da dinâmica da Qualidade de Vida nos doentes com EM deprimidos.

4.6.5 Tratamento da Depressão no doente com EM

Um estudo revelou que apenas um terço dos doentes com EM e Depressão Major ou pensamentos suicidas recebe tratamento apropriado (Feinstein, 2002).

Não obstante a elevada prevalência de Depressão Major em doentes com EM, existe apenas um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, acerca do seu tratamento (Schiffer & Wineman, 1990). Ambos os grupos de doentes beneficiavam de psicoterapia, sendo administrada, a um dos grupos, desipramina, grupo esse que revelou uma melhoria do humor estatisticamente significativa quando comparado com o grupo que recebeu placebo.

Apesar das limitações da literatura disponível, como o reduzido tamanho das amostras e a ausência de dupla ocultação nos ensaios realizados, que obrigam a prudência na interpretação da mesma, conclui-se que a medicação disponível é, genericamente, efectiva no tratamento da Depressão associada à EM (Gill & Hatcher, 2000).

Os fármacos antidepressivos utilizados em doentes com EM incluem os ISRS, os Antidepressivos Tricíclicos, os Inibidores da MAO e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina, com especial relevância para os dois primeiros grupos (Crayton and Rossman, 2006).

Os ISRS são efectivos e provavelmente melhor tolerados, embora se registem alguns efeitos secundários problemáticos, em particular a disfunção sexual, que pode ser induzida ou

agravada em 45-78% dos doentes, que já apresentam este sintoma pela evolução natural da doença neurológica (Mattson et al, 1995).

Não existe evidência que qualquer dos ISRS seja melhor no tratamento da Depressão na EM, mas a fluoxetina pode ser útil relativamente a alguns sintomas neurológicos, bem como à fadiga (Ameis & Feinstein, 2006).

Os doentes respondem aos Antidepressivos Tricíclicos, mas os efeitos secundários anticolinérgicos limitam a sua utilização, agravando as consequências da doença neurológica de base (Feinstein, 2004).

Em geral, a eficácia dos antidepressivos é comparável entre classes e entre os elementos de uma mesma classe. A escolha de um agente em particular dever-se-á basear nos resultados obtidos em ensaios clínicos, segurança, perfil de efeitos secundários, custo e preferência do doente. Os ISRS constituem uma boa opção inicial no âmbito da farmacoterapia, em razão da sua eficácia, segurança e tolerância em doentes com EM. Antes de uma determinada terapêutica farmacológica ser iniciada, os efeitos secundários devem ser discutidos com o doente e, posteriormente, monitorizados de forma regular.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada através de uma escala de fácil administração, tal como a BDI ou a BDI-FS.

Embora os sintomas depressivos possam responder à farmacoterapia, esta não resulta, necessariamente, na sua remissão total em todos os doentes com EM que a cumpram. Dadas as características clínicas da EM, os efeitos secundários dos antidepressivos podem ser particularmente incómodos nesta população, conduzindo a taxas mais elevadas de não-adesão e cessação precoce do tratamento na prática clínica. Assim, o desenvolvimento de métodos de identificação de doentes com EM e sintomas particularmente responsivos à terapêutica antidepressiva permitiria seleccionar aqueles com maior probabilidade de beneficiar da mesma.

Há dados que atestam o benefício proporcionado pela psicoterapia, quer isoladamente, quer como tratamento adjuvante à terapêutica farmacológica, no tratamento da Depressão surgida em doentes com EM (Ameis & Feinstein, 2006).

Os primeiros relatos presentes na literatura descrevem intervenções, realizadas em grupo, que procuravam melhorias a nível do funcionamento psicossocial, ao incidir sobre aspectos como a Depressão, a Ansiedade, a compreensão das limitações físicas e a redução da utilização de serviços de saúde (Bolding, 1960).

Diversos estudos de pequena dimensão reportaram resultados positivos relativamente ao uso da Terapia Cognitivo-Comportamental em doentes com EM e sintomas depressivos, podendo esta ser, inclusivamente, tão efectiva como a medicação (Mohr et al, 2001). Neste sentido, foi desenvolvida uma nova estratégia prática de psicoterapia em doentes com EM, através de sessões semanais administradas por via telefónica, o que melhora a acessibilidade dos doentes, geralmente reduzida pela incapacidade física e flutuação sintomática inerentes à EM (Beckner et al, 2010).

A psicoterapia pode ser conduzida numa perspectiva de grupo ou individual, sendo particularmente útil para a Depressão menos grave ou, em casos mais graves, como adjuvante dos antidepressivos. A Terapia Cognitivo-Comportamental concentra-se na activação comportamental, no sentido de promover a realização de actividades agradáveis e a interacção social, e na reestruturação cognitiva, procurando identificar e modificar pensamentos e crenças mal-adaptativos associados à Depressão (Larcombe & Wilson, 1984).

Foram reportadas, nos grupos sujeitos a este tratamento, reduções significativas nos índices de Depressão e Ansiedade e o reforço do *coping* centrado no problema, demonstrando um esforço activo para alterar uma situação stressante, através de modificações no ambiente, no próprio doente ou no agente indutor.

Outras modalidades de psicoterapia viram, entretanto, a sua eficácia comprovada no tratamento da Depressão em doentes com EM. Num estudo realizado por Mohr et al (2001), comparou-se a eficácia da Terapia Cognitivo-Comportamental, Terapia de Grupo Expressiva e do antidepressivo sertralina. Reduções significativas na sintomatologia depressiva foram verificadas nos três grupos de tratamento, contudo, a Terapia Cognitivo-Comportamental e a sertralina protagonizaram reduções mais acentuadas, diferindo dos resultados obtidos na população em geral, em que todas as opções de tratamento para a Depressão são genericamente consideradas de igual eficácia. Esta discrepância reforça a hipótese de a Depressão nos doentes com EM ser etiologicamente diferente da Depressão na população em geral (Mohr & Goodkin, 1999).

Em lugar da adopção de um modo particular de psicoterapia como *gold standard* para doentes com EM e Depressão, foi sugerida uma abordagem mais integrada (Minden, 1992). O autor propõe uma alternância entre modalidades terapêuticas, consoante as necessidades concretas do doente numa determinada altura, adaptando, assim, de uma forma individualizada, a duração do tratamento e a eventual necessidade de farmacoterapia adjuvante.

Alternativas terapêuticas

Na população em geral, cerca de 70% dos doentes com Depressão Major respondem a um regime com um antidepressivo adequado. Para os que não respondem são necessárias abordagens alternativas. Estudos na população em geral mostraram que o exercício físico regular efectivamente reduz a Depressão (Brosse et al, 2002), resultado similar ao obtido numa população de doentes com EM. Embora o exercício físico não tenha, ainda, sido objectivamente estudado como uma opção terapêutica para a Depressão no contexto da EM, são conhecidos os seus efeitos benéficos nestes doentes, incluindo melhorias do humor, dor,

fadiga, Qualidade de Vida, desempenho sexual e funcionamento psicossocial (Petajan et al, 1996).

A Terapia Electroconvulsiva (ECT) pode ser útil em pacientes que não respondem à medicação ou psicoterapia ou que, pela gravidade da sua sintomatologia, não possam esperar que estas façam efeito. Parece haver, contudo, um risco de cerca de 20% de despoletar um surto de EM e a presença de lesões cerebrais activas na RM antes do tratamento é um factor de risco potencial para a recaída neurológica após ECT (Mattingly et al, 1992). Os mesmos autores equacionaram também a hipótese de a ECT deteriorar a condição neurológica do doente através da alteração do número e tamanho das placas a nível do SNC.

Por norma, numa situação de falência da terapêutica médica, a duração do tratamento, a dose utilizada e a adesão ao mesmo devem ser reavaliados. Em alternativa, e após confirmação daqueles parâmetros, o prestador de cuidados de saúde deverá rever o diagnóstico e excluir potenciais causas de quadros clínicos indistinguíveis de Depressão.

5. Efeitos psicopatológicos do tratamento da EM

As diversas abordagens farmacológicas utilizadas no tratamento da EM podem ter efeitos a nível psicopatológico.

Os corticosteróides são utilizados em altas doses, durante curtos períodos de tempo, para tratamento dos surtos de EM. Estudos epidemiológicos sugeriram a associação a efeitos colaterais neuropsiquiátricos em cerca de 5 a 8% dos doentes (Kershner & Wang-Cheng, 1989), incluindo aumento da energia, diminuição da necessidade de repouso, instabilidade do humor, euforia e humor deprimido (Minden et al, 1988).

Aproximadamente 75% dos casos de efeitos secundários neuropsiquiátricos decorrentes da corticoterapia encaixam-se num perfil afectivo, particularmente Mania e/ou

Depressão, estando os sintomas psicóticos, nomeadamente as alucinações, presentes em metade destes. Quadros de Hipomania ou Mania e sintomas depressivos podem ocorrer após a administração inicial de corticosteróides, em casos de terapêutica prolongada ou com a descontinuação da mesma (Naber et al, 1996). O tratamento dos efeitos secundários neuropsiquiátricos envolve a redução da dose de corticosteróide e a administração concomitante de medicação antidepressiva ou antipsicótica para alívio sintomático (Sirois, 2003).

Quanto às terapêuticas modificadoras da doença aprovadas para a EM, o acetato de glatirâmero não foi associado a quaisquer efeitos neuropsiquiátricos (Goldman Consensus Group, 2005).

Já os dados referentes ao risco neuropsiquiátrico decorrente da administração de interferão-beta são divergentes. Diversos ensaios clínicos reportaram um aumento da incidência de Depressão nos doentes durante os primeiros 2 a 6 meses de tratamento, quer com interferão beta-1a (Mohr et al, 1999), quer beta-1b (Neilley et al, 1996). Ainda não foi estabelecido qual o melhor tratamento para a Depressão que, eventualmente, ocorra durante a terapêutica com interferão beta. Mediante este diagnóstico, a interrupção do tratamento não é considerada a opção preferencial, devendo recorrer-se a farmacoterapia ou psicoterapia específicas (Feinstein, 2000). Outros sintomas neuropsiquiátricos incluindo ansiedade, disforia, anedonia, fadiga, anorexia e lentidão motora e cognitiva geralmente aparecem após muitos meses de tratamento e persistem até que este termine, ao contrário dos sintomas “flu-like”, de aparecimento precoce e atenuação gradual.

Outros ensaios controlados aleatorizados concluíram que a Depressão não é um efeito do tratamento com interferão, não ocorrendo aumento dos sintomas depressivos com a sua utilização (Patten & Metz, 2002).

Na ausência de consenso acerca dos efeitos da terapêutica modificadora de doença, aceita-se que o mais relevante factor preditivo de Depressão após o tratamento é a presença da mesma antes do tratamento, ou seja, a presença de “sintomas depressivos basais” constitui o mais forte indicador do aparecimento de Depressão no follow-up (Feinstein, 2000; Feinstein et al, 2002). Perante os resultados contraditórios acerca de eventuais efeitos neuropsiquiátricos, Feinstein (2000) advoga que, neste momento, não se pode retirar conclusões definitivas sobre o impacto que as terapêuticas modificadoras da doença têm sobre o humor dado que, até ao momento, nenhum estudo as isolou da complexa matriz de factores genéticos, psicológicos, sociais e relacionados com a própria doença neurológica, presumivelmente envolvidos na etiologia da Depressão nos doentes com EM. Dada a elevada prevalência de Depressão nestes doentes, painéis de especialistas recomendaram que os doentes sejam elucidados acerca da natureza da Depressão e, regularmente, durante o curso da terapêutica com interferão, seja feita uma avaliação da severidade de eventuais sintomas depressivos (Lublin et al, 1996). Doentes com uma história de Depressão, prestes a iniciar tratamento com interferão, devem receber um antidepressivo serotoninérgico e ser monitorizados regularmente em busca de sintomas depressivos (Stoudemire, 1999).

6. “*The Goldman Consensus statement on Depression in Multiple Sclerosis*”

Em Janeiro de 2002, a *National Multiple Sclerosis Society* reuniu, em Nova Iorque, um painel de especialistas para discutir a importância dos distúrbios depressivos no âmbito da EM. Foram analisados os estudos mais recentes acerca dos aspectos epidemiológicos, neurobiológicos e terapêuticos dos distúrbios depressivos em populações de doentes com EM, confirmando-se a alta incidência desta comorbilidade, o seu impacto negativo na Qualidade de Vida dos doentes com EM e a necessidade de massificar o seu diagnóstico e tratamento. Assim, o *Goldman Consensus Conference Study Group* (2005) publicou recomendações no

sentido de melhorar o *screening*, diagnóstico e tratamento dos distúrbios depressivos em doentes com EM. Entre elas consta a utilização do BDI, com uma pontuação de *cut-off* de 13, no sentido de diagnosticar uma Depressão clinicamente significativa.

O *Goldman Consensus Group* (2005) sublinhou, igualmente, o deficitário funcionamento cognitivo, a maior abstinência laboral, a menor Qualidade de Vida destes doentes e a menor probabilidade de adesão à proposta terapêutica para a doença neurológica, quando comparados com os doentes com EM sem Depressão. Com base em dados empíricos, este grupo de trabalho concluiu que a Terapia Cognitivo-Comportamental e a medicação antidepressiva são igualmente eficazes no tratamento de doentes com EM deprimidos, recomendando uma utilização adaptada a cada doente, eventualmente combinando ambas as modalidades de tratamento (Goldman Consensus Group, 2005).

7. Conclusão

O presente trabalho demonstra que a sobrecarga que a comorbilidade psicopatológica confere aos doentes com EM é substancial, particularmente no que concerne à Depressão, comum nestes doentes, independentemente do nível de incapacidade física.

A Depressão tem sido, por isso, o distúrbio psiquiátrico mais estudado entre os doentes com EM, havendo um número reduzido de estudos rigorosos acerca da prevalência e impacto de outras manifestações psicopatológicas nestes doentes. Esta limitação deriva de problemas metodológicos, como a dificuldade em definir consensualmente os critérios de diagnóstico de uma determinada entidade psicopatológica, enviesando a avaliação da real prevalência deste tipo de comorbilidade no âmbito da EM.

Verifica-se que existem diversas variáveis demográficas que se relacionam com o diagnóstico e o tratamento da comorbilidade psiquiátrica em doentes com EM. A condição sócio-económica mais baixa associa-se a um risco aumentado de o doente apresentar, ao longo da vida, Depressão ou outro distúrbio psicopatológico e de revelar sintomas depressivos moderados sem receber o diagnóstico apropriado.

A etiologia das manifestações psicopatológicas no âmbito da EM é multifactorial, associada a lesões desmielinizantes focais em localizações cerebrais estratégicas, evidência corroborada pela maior incidência de psicopatologia em doentes com lesões cerebrais relativamente àqueles com lesões somente na espinhal medula, alterações imunológicas, factores de stress psicossocial e estratégias de *coping* inadequadas. Apesar de inúmeros estudos descortinarem associações entre a localização de determinadas lesões cerebrais, identificadas por RM, e distúrbios psicopatológicos, esta relação causal não está completamente definida, sendo as localizações frontal e temporal as mais frequentemente associadas a psicopatologia quando atingidas por lesões desmielinizantes.

Distúrbios afectivos e do humor causam enorme sofrimento e uma disrupção significativa dos meios familiar, laboral e social dos doentes com EM. A identificação, diagnóstico e tratamento destes distúrbios têm um enorme impacto na Qualidade de Vida dos doentes.

Apesar do desenvolvimento de ferramentas reproduzíveis e de uso prático para o diagnóstico de Depressão nos doentes com EM, e da recomendação por painéis de especialistas no sentido do *screening* de rotina de Depressão Major nestes doentes, essa prática ainda não foi adoptada em larga escala. Assim, a comorbilidade psicopatológica, particularmente a Depressão, tem sido votada ao subdiagnóstico e subtratamento nos doentes com EM. Além disso, com demasiada frequência, a proposta terapêutica não é adequada, mesmo quando o diagnóstico correcto é estabelecido.

A relativa escassez de dados empíricos sólidos acerca dos tratamentos preconizados para os distúrbios psicopatológicos no âmbito da EM é transversal a todos eles, qualquer que seja a forma de apresentação. A investigação nesta área é ainda embrionária, contudo, os primeiros resultados são encorajadores, sugerindo a existência de tratamentos eficazes, em especial nos distúrbios do afecto e do humor.

Face à literatura disponível, a utilização de terapêuticas farmacológicas e o recurso a psicoterapia são de utilidade clínica. Assim, a melhor estratégia passa pela identificação dos sintomas-alvo em cada doente e, após explicação das diversas opções de tratamento, o clínico deverá escolher uma abordagem terapêutica baseada na preferência do doente, individualizada, eventualmente consistindo numa combinação de ambas as opções mencionadas. Deverá existir imediata disponibilidade, por parte do prestador de cuidados de saúde, para iniciar terapêutica farmacológica, sustentada na utilização dos diversos instrumentos de auxílio à tomada de decisão e realizando previamente a avaliação da gravidade da sintomatologia. A monitorização com BDI, BDI-FS ou uma ferramenta similar

de avaliação deverá ser realizada 4-6 meses após o início do tratamento e periodicamente após isso.

Pacientes com sintomatologia severa, antecedentes psiquiátricos, abuso de substâncias, falência da resposta ao tratamento apropriado, ideação suicida ou comportamento auto-agressivo devem ser imediatamente referenciados para uma consulta de Saúde Mental e atentamente monitorizados, o que destaca a importância do reconhecimento imediato destes distúrbios, da estratificação do seu risco e de uma actuação em conformidade.

Assim, com os tratamentos actualmente disponíveis, eficazes e relativamente bem tolerados, podemos reduzir o sofrimento e o prejuízo relacional e profissional que resultam da Depressão. O tratamento das manifestações psicopatológicas aumenta a capacidade funcional, melhora a percepção que os doentes têm de si mesmos, das suas vidas e da eficácia dos serviços de saúde e aumenta a adesão ao tratamento da EM.

É importante que os médicos se familiarizem com os distúrbios comportamentais associados à EM, viabilizando, em cada caso, a realização do diagnóstico correcto, indispensável à instituição do tratamento mais adequado. Este irá proporcionar ganhos na Qualidade de Vida e eficácia do tratamento da doença neurológica, dado que a presença de psicopatologia pode ter efeitos deletérios no próprio processo de doença e deteriorar o mecanismo de *coping* que o doente desenvolve face à sua incapacidade física.

O presente trabalho conclui ainda que os Psiquiatras deverão incluir a Esclerose Múltipla no diagnóstico diferencial de doentes com sintomas atípicos ou de início tardio, “síndrome cerebral orgânico”, resposta atípica ao tratamento padrão ou alterações cognitivas. Por outro lado, ao enfatizar a associação entre quadros clínicos psiquiátricos e a EM, uma doença eminentemente neurológica, mostra que a divisão histórica que se estabeleceu entre as duas áreas é, em certa medida, limitativa, exigindo-se, neste caso, para uma prática clínica efectiva, um trabalho partilhado entre o Neurologista e o Psiquiatra.

8. Perspectivas Futuras

Os estudos neuropsiquiátricos no contexto da EM têm-se focalizado habitualmente num único sintoma, sinal ou diagnóstico e, no âmbito da sua investigação, têm utilizado instrumentos não desenvolvidos especificamente para aplicação em doentes neurológicos. Têm-se, igualmente, reportado a pequenas amostras de doentes e baseado em análises retrospectivas de listagens pré-estabelecidas de sintomas ou manifestações psiquiátricas. Torna-se, assim, necessária investigação adicional, recorrendo a avaliações prospectivas com instrumentos multi-sintomas, desenvolvidos para aplicação no contexto de distúrbios neurológicos com manifestações neuropsiquiátricas. É necessário estabelecer um conjunto de instrumentos válidos e reprodutíveis para o diagnóstico dos distúrbios psicopatológicos e para a condução de ensaios clínicos. A investigação a produzir deverá também passar pela realização de estudos de base populacional, com amostras de grande tamanho, no sentido de determinar a real prevalência dos distúrbios psicopatológicos em doentes com EM.

Visando combater o subdiagnóstico e subtratamento inerentes à comorbilidade psicopatológica nos doentes com EM, a implementação, no contexto clínico, de instrumentos práticos de diagnóstico de entidades psicopatológicas deverá tornar o *screening* periódico de distúrbios do humor e do eventual risco de suicídio nestes doentes um procedimento de rotina na sua avaliação, quer nos cuidados de saúde primários, quer especializados. O facto de, contrariamente a outros aspectos da EM, a psicopatologia a esta intrínseca ser tratável e uma causa de morte potencialmente prevenível, torna o *screening* rotineiro do humor do doente, numa perspectiva de continuidade do seu seguimento, um procedimento clinicamente muito rentável, devendo ocorrer, pelo menos, anualmente. A divergência dos dados disponíveis e a ausência de consenso acerca do hipotético aumento do risco de efeitos neuropsiquiátricos

resultantes da própria terapêutica farmacológica para a EM, nomeadamente em relação ao interferão, reforçam a importância do *screening* periódico na detecção de manifestações psicopatológicas nestes doentes. A própria avaliação da eficácia do tratamento da EM deverá contemplar a medição da capacidade funcional e da Qualidade de Vida do doente, nas suas dimensões física, mental e social.

Relativamente poucos estudos, até à data, investigaram as correlações estruturais das alterações comportamentais em doentes com EM, não tendo sido possível delinear conexões clínico-patológicas directas ou inequívocas. Trata-se, contudo, de uma área de investigação muito promissora e é possível que o conhecimento da ligação entre lesões a nível cerebral e alterações do humor seja reforçado com novas técnicas imagiológicas mais sensíveis, novas sequências de RM, fornecedoras de informação adicional acerca da composição das lesões e da integridade estrutural da substância branca.

Por outro lado, o esclarecimento das alterações imuno-endócrinas implicadas na fisiopatologia da EM e do seu efeito no humor destes doentes poderá abrir novas perspectivas terapêuticas.

Embora os tratamentos farmacológicos-padrão e a psicoterapia sejam genericamente eficazes nos distúrbios do humor em doentes com EM, tal como o são para os outros doentes, a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novos fármacos poderão viabilizar algoritmos de tratamento mais específicos, dirigidos e eficazes. As novas linhas de investigação para uma farmacoterapia mais adaptada à doença neurológica de base poderão passar pelo esclarecimento do eventual benefício que os doentes com EM recolhem dos efeitos secundários anti-inflamatórios do tratamento com fármacos psicotrópicos. O crescente conhecimento acerca dos neurotransmissores envolvidos na regulação do humor e na fisiopatologia da EM permitirá explorar diferentes opções de tratamento.

Dada a elevada prevalência dos distúrbios do humor nos doentes com EM, investigação adicional deverá ser realizada no sentido de esclarecer as suas repercussões económicas e sociais, particularmente ao nível do emprego, rendimentos e Qualidade de Vida, uma vez que, conjuntamente com a maior vulnerabilidade à psicopatologia, poderão acentuar a dificuldade que os doentes com EM sentem no acesso aos cuidados de saúde.

Tratando-se de uma doença crónica, de curso e prognóstico imprevisíveis em cada doente, atingindo, sobretudo, adultos jovens e podendo traduzir-se em incapacidade física e cognitiva acentuadas, bem como em sintomatologia psiquiátrica e comportamento socialmente inaceitável, a EM é um potencial factor de stress introduzido na vida familiar do doente. Os familiares do doente tornam-se os prestadores de cuidados, desencadeando uma resposta multidimensional aos factores de stress físico, psicológico, emocional, social e financeiro associados à experiência de prestação de cuidados, o que os coloca sob um risco acrescido de Depressão e diminuição da Qualidade de Vida. O reconhecimento precoce desta sobrecarga é importante na determinação das intervenções apropriadas, procurando apoiar os familiares do doente, manter o seu bem-estar e evitar o isolamento social. A avaliação da situação dos prestadores de cuidados permite melhorar a condição de saúde, não só destes, mas também dos próprios doentes com EM, um aspecto a explorar em estudos futuros.

9. Referências Bibliográficas

Amato MP, Ponziani G, Rossi F, et al (2001). Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 7:340–344.

Ameis SH, Feinstein A (2006). Treatment of neuropsychiatric conditions associated with multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 6(10):1555-67.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, et al (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 11:1153–1158.

Bakshi R (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. 9:219-227.

Barnett MH, Prineas JW (2004). Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Annals of Neurology* 55:458–468.

Bauer HJ, Hanefeld FA (1993). *Multiple Sclerosis, Its Impact From Childhood to Old Age*. London:W B Saunders.

Beckner V, Howard I, Vella L, Mohr DC (2010). Telephone-administered psychotherapy for depression in MS patients: moderating role of social support. *J Behav Med* 33(1):47-59.

Benedict RHB et al (2001). Personality Disorder in Multiple Sclerosis correlates with cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13:70-76.

Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 9(4):393–96.

Berg D, Supprian T, Thomas J, et al (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 6:156–162.

Bolding H (1960). Psychotherapeutic aspects in the management of patients with multiple sclerosis. *Dis Nerv Syst.* 21:24–26.

Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA (2002). Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med.* 32(12):741–60.

Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons, et al (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 159:1862–1868.

Crayton HJ, Rossman HS (2006). Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis: A Multimodal Approach. *Clinical Therapeutics* 28:445-460.

Cuijpers P, Smit F (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 72:227–236.

Devins GM, Seland TP (1987). Emotional impact of multiple sclerosis: recent findings and suggestions for future research. *Psychol Bull* 101:363–75.

Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C (1999). Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:51–57.

Ebers GC (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 7(3):268-277.

Edwards LJ, Constantinescu CS (2004). A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler* 10:575–581.

Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, et al (1998). Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 55:66–72.

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA (1992). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(10):869–876.

Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, O'Connor P (1997). The prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 54:1116–1121.

Feinstein A (1999). *The Clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press.

Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein KJ (1999). The pathogenesis of pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a role for the prefrontal cortex? *Mult Scler* 5:69–73.

Feinstein A (2000). Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler* 6(5):343–48.

Feinstein A, Feinstein K (2001). Depression associated with multiple sclerosis: Looking beyond diagnosis to symptom expression. *Journal of Affective Disorders* 66:193-198.

Feinstein A (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 59:674–678.

Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K (2002). Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression. A prospective investigation. *Journal of Neurology* 249:815–820.

Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein KJ, O'Connor P (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 62:586-590.

Feinstein A (2007). Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 254:73-76.

Ford H, Trigwell P, Johnson M (1998). The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research* 45:33–38.

Furmaga KM, DeLeon O, Sinha S (1995). Risperidone response in refractory psychosis due to a general medical condition. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 7, 417.

Ghaffar O, Feinstein A (2007). The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 20:278–285.

Ghaffar O, Chamelian L, Feinstein A (2008). Neuroanatomy of pseudobulbar affect: a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 255(3):406-412.

Gilchrist AC, Creed FH (1994). Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 38:193–201.

Gill D, Hatcher S (2000). Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD001312.

Gold SM, Irwin MR (2006). Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 24:507–519.

Goldman Consensus Group (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11:328–337.

Grigsby J, Kravcisin N, Ayarbe SD, Busenbark D (1993). Prediction of deficits in behavioral self-regulation among persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 74:1350–3.

Grima DT, Torrance GW, Francis G et al (2000). Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler* 6:91–98.

Gulick EE (1994). Social support among persons with multiple sclerosis. *Res Nurs Health* 17(3):195–206.

Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh- Michaelis SA, Spackman AJ, Martin JP, McLellan DL (2000). The social impact of multiple sclerosis—A study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil* 22(6):288–93.

Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinshenker BG (1997). The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 72:871–87.

Janardhan V, Bakshi R (2002). Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of Neurological Sciences* 205:51–58.

Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB et al (2003). Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 9:397–403.

Jefferies K (2006). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advan Psychiatr Treat* 12:214–220.

Johnson SL (2008). The concept of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 40(2):72-7.

Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in MS. *Mult Scler* 13:81–86.

Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CI, Ingram RE (1987). Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research* 11:89-299.

Kershner P, Wang-Cheng R (1989). Psychiatric side effects of steroid therapy. *Psychosomatics* 30:135– 139.

Korostil M, Feinstein A (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 13:67–72.

Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G (1998). Lateonset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(13):7654–58.

Larcombe NA, Wilson PH (1984). An evaluation of cognitive-behavior therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry* 145:366-371.

Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klosch G, Kollegger H et al (2004). Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica* 110:6-13.

Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH et al (1996). Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a Consensus Conference. *Neurology* 46:12– 18.

Lynch SG, Kroencke DC, Denney DR (2001). The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Mult Scler* 7(6):411–16.

Lyoo IK, Seol HY, Byun HS, Renshaw PF (1996). Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:54–59.

Marrie RA, Horwitz R, Cutter G et al (2009). The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler* 15(3):385-392.

Mattingly G, Baker K, Zorumski CF et al (1992). Multiple sclerosis and ECT: possible value of gadolinium-enhanced magnetic resonance scans for identifying high-risk patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 4:145–151.

Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott D (1995). Multiple Sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 52(9):862-868.

McGuigan C, Hutchinson M (2006). Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *J Neurol* 253:219–223.

Minden SL (1992). Psychotherapy for people with multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 4:1-16.

Minden SL, Orav J, Reich P (1987). Depression in Multiple Sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 9: 426-434.

Minden SL, Orav J, Schildkraut JJ (1988). Hypomaniac reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology* 38:1631-1634.

Minden SL, Schiffer RB (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 47:98-104.

Minden SL (2000). Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol* 6:160–167.

Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 69(6): 942–49.

Mohr DC, Goodkin DE (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis: review and meta-analysis. *Clin Psychol Sci Pract.* 6(1):1–9.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W et al (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 54:531–533.

Mohr DC, Likosky W, Dwyer P et al (1999). Course of depression during initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 56:1263–1265.

Mohr DC, Dick LP, Russo D, Pinn J, Boudewyn AC, Likosky W, Goodkin DE (1999). The psychosocial impact of multiple sclerosis: exploring the patient's perspective. *Health Psychol* 18(4):376–82.

Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP (2001). Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 58(7):1081–86.

Mohr DC, Hart SL, Julian L et al (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 328:731–735.

Mohr DC, Hart SL, Fonareva I et al (2006). Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler* 12:204–208.

Moran PJ, Mohr DC (2005). The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. *J Behav Med* 28:35–41.

Naber D, Sand P, Heigi B (1996). Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days corticosteroid treatment: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 21:25–31.

Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE et al (1996). Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 46:552–554.

Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM, Stephan TF (2001). Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 15(6):657–68.

Patten SB, Metz LM (SPECTRIMS Study Group) (2002). Interferon beta 1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 59:744–746.

Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM (2003). Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 61:1524–1527.

Patten SB, Svenson LW, Metz LM (2005). Psychotic disorders in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology* 65:1123–1125.

Petajan JH, Gappmaier E, White AT et al (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39:432–433.

Poder K, Ghatavi K, Fisk JD et al (2009). Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Mult Scler* 15:393-398.

Pujol J, Bello J, Deus J et al (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 49:1105–1110.

Puri BK, Bydder GM, Chaudhuri KR, Al Saffar BY, Curati WL, White SJ et al (2001). MRI changes in multiple sclerosis following treatment with lofepramine and L-phenylalanine. *Neuroreport* 12:1821–1824.

Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G (1993). Workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 50:658–62.

Reder AT, Makowiec RL, Lowy MT (1994). Adrenal size is increased in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51:151–154.

Reiss JP, Sam D, Sareen J (2006). Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 13:282-284.

Rodgers J, Bland R (1996). Psychiatric manifestations of multiple sclerosis: a review. *Can J Psychiatry* 41:441-445.

Roessler RT, Rumrill PD, Fitzgerald SM (2004). Predictors of employment status for people with multiple sclerosis. *Rehabil Couns Bull* 47(2):96–103.

Rolak LA (1996). The diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clinic* 14:27-42.

Sadovnik AD, Eisen K, Ebers GC et al (1991). Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 41:1193–1196.

Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 66:685–692.

Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA (1985). Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *N Eng J Med* 312:1480-1482.

Schiffer RB, Wineman NM (1990). Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am. J. Psychiatry* 147:1493-1497.

Schiffer RB, Weitkamp LR, Wineman NM, Guttormsen S (1998). Multiple Sclerosis and affective disorder, family history, sex, and HLA-DR antigens. *Arch Neurol* 45:1345-1348.

Schreurs KMG, Ridder DTD, Bensing JM (2002). Fatigue in Multiple Sclerosis: Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 775-781.

Schubert DS, Foliart RH (1993). Increased depression in multiple sclerosis patients: a meta-analysis. *Psychosomatics* 34:124–130.

Seliger GM, Hornstein A, Flax J, Herbert J, Schroder K (1992) Fluoxetine improves emotional incontinence. *Brain Inj* 6:267–270.

Siegert RJ, Abernethy DA (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:469–475.

Sirois F (2003). Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 25:27–33.

Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N et al (1992). Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 55:542–545.

Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E (1996). Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 65:86–90.

Stoudemire A (1999). *Psychiatric Care of the Medical Patient*, 2nd ed. Oxford, UK, Oxford University Press.

Udaka F, Yamao S, Nagata H et al (1984). Pathologic laughing and crying treated with levodopa. *Arch Neurol* 41:1095–1096.

U.S. Preventive Services Task Force (2002). *Screening for depression: recommendations and rationale*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality.

Voss WD, Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ, Campos MD, Dyck DG (2002). Contributing factors to depressed mood in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 17(2):103–15.

Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, Williams RM, Kane R (2006). Depression and Multiple Sclerosis: Review of a lethal combination. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 43(1):45-62

Williams RM, Turner AP, Hatzakis M Jr, Chu S, Rodriguez AA, Haselkorn JK (2004). Social support among veterans with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 49(2):106–13.

Young CR, Weiss EL, Bowers MB Jr et al (1997). The differential diagnosis of multiple sclerosis and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 58:123.

Zhu J, Wei X, Feng X, Song J, Hu Y, Xu J (2008). Repeated administration of mirtazapine inhibits development of hyperalgesia/allodynia and activation of NF-kappaB in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 433:33–37.

Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D et al (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 248:416–421.