



## Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia

Ary Gadelha De Alencar Araripe-Neto,<sup>1</sup> Elton Jorge Bessa-Diniz<sup>2</sup>

### DESENVOLVIMENTO

A esquizofrenia é uma doença de apresentação clínica e evolução heterogêneas, que progride, na maioria dos casos, com importante prejuízo funcional<sup>1</sup>. Distinguir sintomas, diagnosticar e tratar as comorbidades e instituir o melhor tratamento constituem um desafio para os psiquiatras no dia a dia com os pacientes e as famílias.

O modelo mais aceito por clínicos e pesquisadores agrupa os diferentes sintomas em cinco dimensões: a positiva (delírios, alucinações), a negativa (apatia, retraimento social, avolição, embotamento afetivo), a desorganizada/ cognitiva (alterações do pensamento formal, da memória, da atenção, da velocidade de processamento, da função executiva), a ansiosa e a depressiva<sup>2</sup>. Essa abordagem dimensional revela um aspecto muitas vezes negligenciado por aquela categorial, a de que, mesmo na esquizofrenia, sintomas ansiosos e de humor podem fazer parte do transtorno. Na verdade, uma abordagem mais detalhada da relação entre a esquizofrenia e os sintomas de humor pode auxiliar os clínicos na investigação diagnóstica.

Segundo alguns autores, a esquizofrenia formaria um *continuum* de apresentações clínicas com o transtorno esquizoafetivo e o transtorno afetivo bipolar (TAB). De fato, há fortes evidências de que parte das influências genéticas da esquizofrenia e do TAB são compartilhadas, com a correlação genética de 68% (erro padrão=0,04)<sup>3</sup>. Assim, a esquizofrenia englobaria mais sintomas positivos, negativos e cognitivos, enquanto o TAB, menos sintomas negativos, com marcados sintomas afetivos precedendo a psicose. O transtorno esquizoafetivo ficaria no

<sup>1</sup> Professor adjunto do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Coordenador do Programa de Esquizofrenia da EPM-UNIFESP (PROESQ). Pesquisador no Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas da EPM-UNIFESP (LINC). Vice-chefe do Departamento de Psiquiatria da EPM-UNIFESP.

<sup>2</sup> Médico psiquiatra. Colaborador do Programa de Esquizofrenia da UNIFESP (PROESQ/UNIFESP). Pesquisador no Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas da EPM-UNIFESP (LINC).

**Recebido:** 19 de novembro 2019

**Aceito:** 11 de dezembro 2019

#### Correspondência

Ary Gadelha de Alencar Araripe-Neto  
equipmedica@mggrupo.com.br

#### Este artigo deve ser citado como

De Alencar Araripe-Neto A, Bessa-Diniz EJ. Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia. Med Int Méx. 2020;36(Supl. 1):S32-S35. <http://doi.org/10.24245/mim.v36id.3779>



intervalo desse espectro<sup>4</sup>. Embora outros autores questionem a existência desse continuum, tais dados revelam que as dificuldades na distinção dos quadros clínicos refletem também a sobreposição de genes.

Do ponto de vista clínico, a tristeza pode ocorrer de duas formas: acompanhando os sintomas psicóticos ou como um quadro independente. No primeiro caso, é muito comum pacientes com esquizofrenia relatarem altos níveis de tristeza associados à sensação de persecutoriedade. Do mesmo modo, tendem a reduzir de intensidade quando há melhoras dos delírios e das alucinações. Outra possibilidade seria os sintomas depressivos ocorrerem de forma independente dos sintomas psicóticos, muitas vezes ligados às percepções do prejuízo funcional e das mudanças na realidade vivida pós-crise.

Mais especificamente, existe uma dificuldade na investigação de depressão em esquizofrenia, pela sobreposição de sintomas depressivos e por outros sinais comuns na esquizofrenia, principalmente aqueles negativos<sup>5</sup>. Além disso, alterações do sono ou apetite, associadas à doença ou ao uso de medicações, também podem dificultar o diagnóstico diferencial<sup>6,7</sup>. Nesse contexto, o uso de escalas estruturadas pode ser útil, entretanto deve-se evitar a utilização de escalas de depressão não validadas em populações com esquizofrenia, como a de Hamilton<sup>8</sup>. A escala de Calgary para depressão na esquizofrenia, por exemplo, apresenta validade e confiabilidade diagnósticas e tem boa especificidade em medir sintomas depressivos, diferenciando-os dos negativos e dos extrapiramidais<sup>9</sup>. Cinco elementos são clinicamente relevantes na investigação da depressão em esquizofrenia, sendo menos afetados por sintomas negativos ou uso de medicações: tristeza, desesperança, ideias de menos-valia ou autodepreciativas, sentimento de culpa e ideação suicida. A ocorrência e

persistência desses sintomas pode sinalizar uma comorbidade com depressão. É importante ressaltar que o diagnóstico da depressão na esquizofrenia e o *timing* para iniciar o tratamento podem ser determinantes para o prognóstico do paciente<sup>10</sup>.

A depressão ocorre em cerca de um quarto dos indivíduos com esquizofrenia ao longo da vida<sup>7</sup>, e sintomas depressivos subssindrômicos surgem em até 75% dos pacientes<sup>11</sup>. Indivíduos com esquizofrenia que têm depressão – quando comparados com aqueles que não a têm – apresentam relacionamentos sociais e familiares mais pobres, pior qualidade de vida e têm mais problemas com uso de substâncias psicoativas<sup>12</sup>. Além disso, a maioria dos indivíduos com esquizofrenia que cometem suicídio (65%) apresentam sintomas depressivos<sup>13</sup>.

Sintomas depressivos podem surgir em qualquer fase da esquizofrenia<sup>6,14</sup>. Alterações de humor na esquizofrenia podem ser consequência da própria vivência psicótica ou da percepção do indivíduo sobre as perdas associadas à doença e às mudanças no estilo de vida. Por último, podem acompanhar eventos de vida, como fins de relacionamento ou morte de parentes. De qualquer modo, sua incidência é elevada e reforça a hipótese de que ela seja um sintoma central da esquizofrenia, compartilhando processos psicopatológicos semelhantes<sup>6</sup>.

O prognóstico da depressão na esquizofrenia varia conforme a fase da doença em que a depressão surge. Em fases mais agudas da doença, o prognóstico é melhor<sup>15</sup> e enquanto que, em fases crônicas, apesar de a incidência ser menor, o prognóstico em geral é pior<sup>6,12</sup>. A depressão pós-psicótica – que surge após a resolução dos sintomas agudos – pode ser um alerta para reagudização da doença, precisa ser identificada e tratada em tempo hábil<sup>16</sup>.

Apesar dos avanços na farmacologia nas últimas décadas, as evidências de tratamento para a depressão na esquizofrenia ainda são pouco robustas<sup>10</sup>. Nas fases agudas da doença – em que alterações do humor secundárias a sintomas positivos são frequentes –, sugere-se esperar resposta dos sintomas depressivos com o tratamento antipsicótico em vez de se adicionar logo de início antidepressivo<sup>14</sup>. A principal indicação de uso de antidepressivo, dessa forma, seria para tratamento adjunto a antipsicóticos em caso de persistência dos sintomas depressivos ou na depressão pós-psicótica<sup>14</sup>. Metanálises realizadas encontraram algum benefício dos antidepressivos – sem diferenças em efeito de classe –, mas sugeriram cautela em interpretar os resultados, pois a maioria dos estudos utilizavam pequenas amostras e eram de baixa à moderada qualidade<sup>18,19</sup>.

De fato, além de atuar diretamente no controle de sintomas positivos, os antipsicóticos de segunda geração também apresentam propriedades antidepressivas, sendo vários os mecanismos farmacológicos pelos quais atuam, como antagonismo dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>7</sub> de serotonina, inibição de recaptção de noradrenalina, antagonismo parcial de D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> e antagonismo  $\alpha_2$ <sup>20</sup>.

Em uma metanálise com 21.533 pacientes de estudos duplos-cegos para se comparar a eficácia entre antipsicóticos de primeira e de segunda gerações, os autores mostraram que a quetiapina, a olanzapina, a amisulprida, o aripiprazol e a clozapina, mas não a risperidona, foram significativamente superiores aos antipsicóticos de primeira geração na melhora de sintomas depressivos de pacientes com esquizofrenia (tamanho de efeito: 0,1-0,5)<sup>21</sup>. Esse efeito pode se dever à ação serotoninérgica ou ao menor bloqueio D<sub>2</sub>. De fato, estudos sobre esquizofrenia demonstraram que os sintomas depressivos acompanham o bloqueio D<sub>2</sub>; quanto maior bloqueio mais associação com sintomas depressivos<sup>22</sup>.

Além disso, quando consideramos o diagnóstico de depressão, também podem existir diferenças entre os antipsicóticos de segunda geração. Em análise de dados do CATIE, o maior estudo norte-americano independente em pacientes com esquizofrenia, comparou-se a eficácia antidepressiva dos antipsicóticos perfenazina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Naqueles pacientes com diagnóstico de depressão no baseline – considerando a escala de Calgary ( $\geq 6$ ) –, a quetiapina (média=8,52) foi superior à risperidona (média=9,06) na melhora de sintomas depressivos ( $p=0,056$ )<sup>23</sup>. De fato, a quetiapina se mostra uma droga de grande versatilidade, sendo também indicada tanto em monoterapia quanto em terapia combinada em todas as fases do TAB<sup>24</sup>.

Além dos sintomas depressivos, o humor expansivo e a agitação psicomotora são manifestações comuns na esquizofrenia, principalmente em fases agudas. A olanzapina, além da alta eficácia no tratamento de sintomas positivos da esquizofrenia, também é útil no controle de tais sintomas. Em metanálise que incluiu 1.422 pacientes, a olanzapina foi superior ao placebo no tratamento da mania, tanto em monoterapia (diferença de médias -5,94, IC95%: -9,09 a -2,80) quanto em combinação com lítio/valproato (diferença de médias -4,01, IC95%: -6,06 a -1,96)<sup>25</sup>. A clozapina, por sua vez, único antipsicótico indicado para a esquizofrenia resistente, conta com evidências positivas a respeito da redução de tentativas de suicídio e na utilização de antidepressivos em pacientes com esquizofrenia crônica<sup>26</sup>.

Sintomas depressivos na esquizofrenia atualmente são compreendidos como aspectos da própria doença, e a depressão clínica tem impactos individuais, familiares e sociais significativos. Reconhecer e tratar adequadamente a depressão na esquizofrenia é um desafio, e o manejo adequado requer diferenciar sintomas



depressivos de outros sintomas comuns da doença. Na maioria dos casos, o tratamento inicial com antipsicóticos de segunda geração é recomendado e pode ser suficiente para resolver o quadro, e antidepressivos devem ser utilizados com cautela.

## REFERÊNCIAS

- Lieberman JA. Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):e14.
- Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012 May;137(1-3):246-50.
- Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013 Sep;45(9):984-94.
- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. (2009). *Schizophrenia*. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45.
- Craig TJ, Richardson MA, Pass R, Bregman Z. Measurement of mood and affect in schizophrenic inpatients. *Am J Psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1272-7.
- Siris SG. Depression in schizophrenia: Perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1379-89.
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):383-402.
- Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophr Res*. 1996 May;19(2-3):205-12.
- Bressan RA, Chaves AC, Shirakawa I, Mari JJ. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;32:31-9.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Apr;16(3):142-70.
- Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: Recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001;47(2-3):185-97.
- Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Feb;90(1-3):186-97.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005 Jul;187:9-20.
- Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat*. 2000;6(3):169-77.
- Koreen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayerhoff D, Lieberman J. Depression in First-Episode. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1643-8.
- Birchwood M, Mason R, MacMillan F, Healy J. Depression, demoralization and control over psychotic illness a comparison of depressed and non-depressed patients with a chronic psychosis. *Psychol Med*. 1993 May;23(2):387-95.
- Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological Treatment of Schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2013 May;81(5):e1-13.
- Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017 Oct;211(4):198-204.
- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002305.
- Morrisette DA, Stahl S M. Affective symptoms in schizophrenia. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2011;8(1-2):3-9.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41.
- Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. nTypical antipsychotic drugs — D2 receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002 Jul 1;56(1-2):31-6.
- Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of Second-Generation Antipsychotics and Perphenazine on Depressive Symptoms in a Randomized Trial of Treatment for Chronic Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jan;72(1):75-80.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar;20(2):97- 170.
- Rendell JM, Gijsman HJ, Keck PK, Goodwin G, Geddes J. Olanzapine alone or in combination for acute mania (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD004040.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91.