

artigos originais

Efeito do tratamento da depressão sobre o esvaziamento gástrico

Treatment of depression effect on the gastric emptying

Frederico Navas Demetrio¹, Marisa Nieri de Toledo Soares², Ricardo Alberto Moreno³, Paulo Luiz Aguirre Costa⁴, Fábio Pinatel Lopasso⁵, Antonio Atílio Laudanna⁶

Resumo: O esvaziamento gástrico foi medido por meio de refeição sólida marcada com ^{99m}Tc em 11 pacientes que atendiam os critérios de “depressão maior” do DSM-III-R antes e após o tratamento com fluoxetina (20 a 40mg por dia) durante nove semanas. Após o tratamento não se observou redução no tempo para o esvaziamento gástrico de metade da refeição de prova (T_{1/2}) em relação a antes do tratamento. Pode-se, no entanto, separar os pacientes em dois subgrupos: 1) Os que exibiram resposta ao antidepressivo (redução do escore da Escala de Depressão de Hamilton >50%) e apresentaram redução significativa do T_{1/2} (p<0,001) e 2) Os pacientes que, sem resposta ao tratamento (redução do escore da Escala de Depressão de Hamilton ≤50%), não apresentaram redução do T_{1/2} (p>0,10). Concluímos que a alteração da velocidade do esvaziamento gástrico pode estar correlacionada à resposta ao tratamento antidepressivo e que sua redução ou aumento não pode ser atribuída à ação farmacológica da fluoxetina sobre o estômago, mas antes ao efeito da melhoria da depressão sobre a motilidade gástrica.

Descritores: Depressão; tratamento; estômago (trato gastrintestinal); peristaltismo

Abstract: The gastric emptying was evaluated with ^{99m}Tc-labeled solidphase meal in 11 patients who met DSM-III-R criteria for Major Depression, before and after treatment with fluoxetine (20 to 40mg/day) for nine weeks. After treatment the patients did not show increased velocity to reduction of half probe meal radioactivity in gastric area (T_{1/2}). On the other hand, we observed two groups of patients: 1) The group that responded to antidepressant (Hamilton Depression Scale score reduction >50%), that showed a significant decrease of T_{1/2} (p<0,001) and 2) The group without response to treatment (Hamilton Depression Scale score reduction ≤50%) who did not show a significant decrease of T_{1/2} (p>0,10). We conclude that the modification in the gastric emptying velocity is related to the degree of response to antidepressant treatment, and velocity reduction or increase cannot be attributed to fluoxetine pharmacological activity over stomach but in fact to the impact of depression relief on gastric motility.

Keywords: Depression; treatment; stomach (gastrointestinal treatment); peristalsis

-
1. Pós-graduando e colaborador do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) - Instituto de Psiquiatria - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 2. Médica colaboradora - Instituto de Psiquiatria - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 3. Médico assistente do Instituto de Psiquiatria - Coordenador do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 4. Professor Assistente do Serviço de Radioisótopos - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 5. Professor Assistente do Departamento de Gastroenterologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
 6. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
-

Introdução

A depressão está associada com freqüentes queixas gastrintestinais.¹ No entanto, a maioria dos pacientes com queixas gastrintestinais atendidos em regime ambulatorial não têm doença orgânica identificável e podem freqüentemente sofrer de distúrbios funcionais como a síndrome do cólon irritável, dispepsias mal caracterizadas ou dor abdominal sem causa orgânica aparente.^{2, 3, 4, 5, 6, 7} A depressão pode ser reconhecida clinicamente em apenas 2,5% desses pacientes.⁷ Entrevistas psiquiátricas padronizadas aplicadas a esses pacientes têm revelado, no entanto, um diagnóstico psiquiátrico em quase 50% deles.⁸ Sem elas, o diagnóstico da depressão passa despercebido em metade dos pacientes ambulatoriais com queixas gastrintestinais.¹

Os transtornos depressivos apresentam sinais e sintomas em diversos aspectos clínicos, entre psíquicos e vegetativos. Alguns sintomas apresentam gradação clínica com a intensidade da depressão, embora não seja uma regra.¹⁰

Os métodos cintilográficos de medição do tempo de esvaziamento gástrico (EG) são seguros e de aplicação simples.¹¹ A quantificação do EG nos pacientes com depressão por meios cintilográficos pode contribuir para o entendimento da correlação que pode existir entre a gradação da resposta clínica ao tratamento da depressão e as modificações fisiopatológicas com alterações da motilidade do estômago antes e após o tratamento antidepressivo.

Objetivo

Estudar o esvaziamento gástrico de partículas sólidas e digeríveis marcadas com ^{99m}Tc, visando caracterizar o comportamento motor do estômago em pacientes na fase depressiva e após tratamento antidepressivo padronizado e correlacionar o tempo de esvaziamento gástrico com a melhora clínica da depressão.

Métodos

Pacientes:

Os pacientes foram selecionados entre os que procuraram o serviço de triagem do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP) no período de 1992 a 1995. Foram incluídos pacientes psiquiátricos ambulatoriais com quadro depressivo maior, conforme a definição do DSM-III-R¹², de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, peso entre 45 e 85 kg, de qualquer grupo étnico e que apresentassem escores iguais ou superiores a 18 na escala de Hamilton de 21 itens.¹³

Obteve-se do paciente, após informação sobre objetivos e métodos do estudo, consentimento por escrito de sua participação. Foram excluídos pacientes com outros diagnósticos psiquiátricos que não a depressão, com diagnóstico de distímia

(personalidade depressiva, depressão reativa), com abuso ou dependência de álcool, tabaco ou outras drogas (lícitas ou ilícitas), mulheres grávidas ou amamentando, pessoas com doenças orgânicas graves ou em evolução (diabéticos, chagásicos, operados digestivos), com deficiências físicas que impedissem a deambulação, disfunção orgânica cerebral ou epilepsia, com história de retenção urinária ou glaucoma de ângulo estreito, com risco de suicídio ou sob custódia judicial.

Onze pacientes completaram o protocolo de estudo que compreendeu o exame físico, psíquico, laboratoriais de rotina para admissão de "casos novos" no GRUDA-IPq-HC-FMUSP (figura 1). Procedeu-se a endoscopia digestiva alta em todos os selecionados para exclusão de patologia digestiva alta. A escala de depressão de Hamilton (HAM-D) foi escolhida para avaliação da melhora dos sintomas depressivos.¹³ Após quatro dias de tratamento com placebo uma nova aplicação de HAM-D não revelou remissão por efeito placebo (definida como redução do escore inicial de HAM-D > 50%) em nenhum caso, passando então ao tratamento antidepressivo padronizado com fluoxetina após realização do primeiro EG. A dose inicial de 20 mg/dia pôde ser elevada para 40 mg/dia no dia +35 do estudo (figura 2) em caso baixa resposta. Após 10 semanas (dia +69) nova aplicação de HAM-D nos pacientes determinou resposta (redução de HAM-D > 50%) ou não-resposta (redução de HAM-D ≤ 50%) ao tratamento antidepressivo.

Esvaziamento gástrico

Cada paciente foi submetido ao teste de esvaziamento gástrico em duas ocasiões: antes da introdução do tratamento antidepressivo padronizado e logo após a avaliação clínica final do estudo (figura 2). Após jejum de 24 horas, o paciente, em posição supina, ingeriu a refeição de prova. Esta foi preparada pela agregação de 25g de albumina de ovo de galinha à solução coloidal de enxofre marcada com 20 MBq de ^{99m}Tc por dose (Hepatec/Amersham). A precipitação da albumina com a fixação da fase radioativa foi obtida pela cocção indireta. O material resultante foi tamizado a partículas com diâmetro médio de 5.10⁻⁴m e suspenso em 2ml de solução fisiológica com osmolaridade próxima à do plasma.¹⁴ O EG foi monitorizado em decúbito dorsal durante 30 minutos com registro dinâmico, ritmado a um quadro a cada 60 segundos. Utilizou-se o sistema Gama-Câmara (Siemens, modelo LEM) provida de colimação paralela e alta resolução com registro de 95% dos eventos no fotopico do isótopo escolhido. As imagens foram processadas em sistema computadorizado (Microdote/Siemens) com definição das áreas de interesse, obtendo-se as curvas de regressão linear do EG e a definição do tempo de esvaziamento de 50% da refeição de prova (T_{1/2}).

Análise estatística

Os valores das contagens do radioisótopo remanescente no

Figura 1 - Protocolo de admissão de “casos novos” no GRUDA-IPq-HC-FMUSP

Anamnese
Exame Físico
Exame Psíquico
Exames Laboratoriais:

Sangue: sódio, potássio, bilirrubinas (total e frações), perfil enzimático hepático (AST, ALT, g-GT, FA), hormônios tireoideanos (T3, T4), TSH, anticorpos antimicrosossomais (antiperoxidase), anticorpos antitireoglobulina, glicemia em jejum, amilase, uréia, creatinina, eletroforese de proteínas, cálcio, fósforo, reações sorológicas para sífilis (VDRL, FTA-Abs), reação de Machado-Guerreiro e anticorpos anti-HIV.

Urina: Urina tipo I.

Fezes: Proctoparasitológico.

Eletrocardiograma.

Eletroencefalograma.

Tomografia Computadorizada de Crânio (2 séries-com e sem contraste).

estômago foram objeto de regressão linear para fins de construção de curva de esvaziamento e do cálculo dos respectivos $T_{1/2}$. As comparações entre grupos das médias dos $T_{1/2}$ e dos escores do teste de Hamilton foram feitas por meio do teste “t” pareado, adotando-se o nível de significância de 5%.

Resultados

O EG de 50% da refeição padrão ($T_{1/2}$), calculado a partir das curvas de regressão linear do esvaziamento, não se alterou significativamente nos 11 pacientes estudados, tomados em conjunto (tabela 1)

Contudo, nos subgrupos com e sem resposta ao tratamento antidepressivo, observamos que entre os pacientes com redução de HAM-D > 50% o $T_{1/2}$ reduziu-se significativamente ($p < 0,001$ - teste ‘t’ pareado) após o tratamento da depressão, caracterizando uma melhora do EG (tabela 2, figura 1).

Entre os pacientes com redução de HAM-D ≤ 50% o $T_{1/2}$ não se alterou significativamente ($p > 0,10$ - teste ‘t’ pareado) após o tratamento da depressão (tabela 3, figura 1).

O EG foi semelhante no pré-tratamento entre os que tiveram redução de HAM-D > 50% e redução HAM-D ≤ 50%:

Discussão

Neste estudo a melhoria do quadro clínico da depressão coincidiu com a redução do tempo de esvaziamento de refeição de partículas sólidas e digeríveis marcadas com o ^{99m}Tc . Nos pacientes em que a depressão não respondeu ao tratamento com fluoxetina, o EG permaneceu inalterado, mais lento, como medido no pré-tratamento.

Aparentemente, estes resultados sugerem que o controle central do EG está alterado na fase depressiva e que a fluoxetina,

por si só, não reverte esta interação. Este é um efeito similar ao observado em indivíduos normais em que a elevação dos níveis circulantes de 5-HT, induzida pela administração oral de fluoxetina, reduziu o EG¹⁵, que ocorre pela predominância da estimulação dos receptores 5-HT3 (cuja estimulação retarda o esvaziamento) sobre os receptores 5-HT1, 5-HT2 e 5-HT4 (cuja estimulação acelera o esvaziamento). Sugere também que o eventual efeito colinérgico induzido pela fluoxetina não seria observado, o que parece estar de acordo com a alta seletividade na inibição da recaptura de serotonina deste antidepressivo; as ações da serotonina endógena aumentada por esta droga são inespecíficas sobre os diversos subtipos de receptores 5-HT.¹⁶ Estados clínicos de “hiperserotoninemia”, como observados na síndrome carcinóide, apresentam-se com náuseas, vômitos e dores abdominais em cólicas¹⁷, demonstrando a multiplicidade de efeitos da serotonina possivelmente observáveis sobre o trato gastrointestinal.

São poucos os informes da literatura a respeito desta observação e sobre quais as relações funcionais entre o controle central visceral do EG com a depressão. Distúrbios vegetativos de origem central por via eferente parassimpática poderiam justificar o EG mais lento na fase depressiva, graças à estimulação de mecano-receptores localizados na parede gástrica cuja resposta está sob modulação vagal.¹⁸ Uma outra hipótese seria a presença de irritabilidade mio-elétrica gástrica durante a depressão com o surgimento de marca-passos ectópicos que provocariam incoordenação motora com a conseqüente redução do EG.¹⁹ Eventualmente a ação própria do antidepressivo poderia reduzir a hiperexcitabilidade muscular gástrica, recuperando-se a coordenação motora, cuja melhor expressão seria aumento do ritmo do esvaziamento gástrico²⁰, tal como ocorre com a atividade

Figura 2 - Fluxograma do estudo

Dia	Procedimento	Avaliação gástrica
-7	Aval. de inclusão; placebo 1 cp ao dia	
-4	Aval. efeito placebo; necessid. encurt/o. wash-out	
-1		1ª avaliação do esvaziamento gástrico
0	droga ativa (fluoxetina 20 mg)	
+7	1ª aval. clínica do trat. antidepressivo	
+14	2ª avaliação clínica (manut. dose)	
+35	3ª avaliação clínica. Se necessário aumentar dose para de fluoxetina para 40 mg ao dia	Realização de endoscopia digestiva alta descartar qualquer patologia morfológica do trato digestivo que não tenha sido identificada em história ou exame físico
+42	4ª avaliação clínica	
+63	Avaliação final onde será definida melhora total, parcial ou não resposta	
+69		2º tempo de esvaziamento gástrico em todos os pacientes

Tabela 1: Dados gerais dos pacientes incluídos no estudo

Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	HAM-D Inicial=I Final=F	T1/2 (min.) Inicial=I Final=F
S.U.	F	63	61,5	I 28/F 11	I 38.9/F 27.3
T.A.	F	57	60	I 28/F 15	I 15.5/F 19.0
E.E.B.L.	F	53	63	I 28/F 13	I 14.4/F 21.4
M.Z.	M	31	84,7	I 18/F 23	I 219.2/F 25.8
A.L.	F	48	62,7	I 27/F 11	I 54.2/F 28.9
E.P.L.	M	59	61,5	I 23/F 07	I 46.7/F 26.8
R.A.M.	F	32	53,7	I 29/F 14	I 26.4/F 15.5
I.M.S.	F	53	86,5	I 31/F 24	I 16.0/F 17.0
J.D.A.	F	48	51,5	I 28/F 14	I 22.8/F 38.8
E.S.D.	F	48	63	I 25/F 26	I 22.6/F 54.1
V.B.F.	F	34	65	I 24/F 15	I 41.5/F 27.5

Idade: 47,81 ± 11,03 anos[†] HAM-D Inicial: 26,27 ± 3,58

Sexo M / F: 2 / 9

HAM-D Final: 15,72 ± 6,01

Peso: 64,82 ± 11,05 Kg T1/2 Inicial: 48.3 ± 58.1 min.*

T1/2 Final: 27.5 ±

10.9 min.*

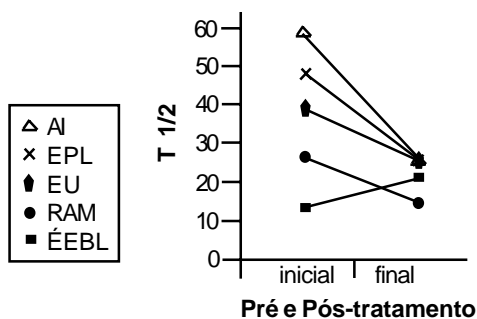
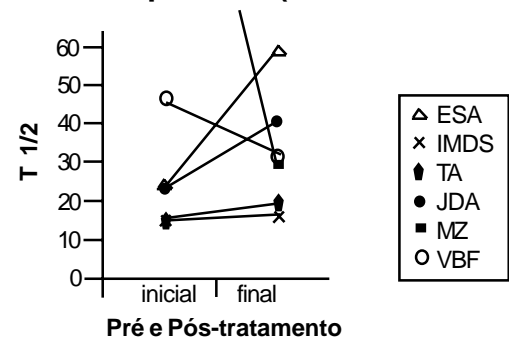
*p>0.10 (n.s.)

Tabela 2 - Dados dos pacientes com redução HAM-D>50%

Idade: 51.0 ± 10.78 anos	HAM-D Inicial: 27.0 ± 2.09
Sexo M / F: 1 / 4	HAM-D Final: 11.2 ± 2.4
Peso: 60.48 ± 3.44	T _{1/2} Inicial: 38.7 ± 12.1 min.*
	T _{1/2} Final: 23.9 ± 5.5 min.*
	*p<0.001

Tabela 3 - Dados dos pacientes com redução HAM-D≤50%

Idade: 45,16 ± 10,41 anos	HAM-D Inicial: 25,66 ± 4,50
Sexo M / F: 1 / 5	HAM-D Final: 19,5 ± 5,39
Peso: 68,45 ± 14,04 Kg	T _{1/2} Inicial: 56.3 ± 80.4 min.*
	T _{1/2} Final: 30.4 ± 13.9 min.*
	*p>0.10 (n.s.)

Figura 3a**Melhora da depressão (red. HAM-D>50%)****Figura 3b****Sem melhora da depressão (red. HAM-D<50%)**

motora do cólon nos quadros depressivos que associam-se à síndrome do cólon irritável.¹ No entanto, no presente estudo a administração do antidepressivo não reduziu significativamente o T_{1/2} do EG e, portanto, não se pode atribuir à fluoxetina esta ação, determinante farmacológico independente da reversão clínica da depressão.

Concluimos que a melhora clínica da depressão está relacionada a esvaziamento gástrico mais eficiente e que a ação farmacológica da fluoxetina sobre a motilidade - desconsiderando-se a melhora da depressão - não deve ser associada a este fato.

Referências Bibliográficas

- Rose DR, Trosughton AH, Harvey JS, Smith PM. Depression and functional bowel disorders in gastrointestinal outpatients. *Gut* 1986; 27: 1025-8.
- Bockus HL, Bank J, Wilkinson SA. Neurogenic mucous colitis. *Am J Med Sci* 1928; 176: 813-29.
- White BV, Jones CM. Mucous colitis: a delineation of the syndrome with certain observations on mechanism and the role of emotional tension as a precipitating factor. *Ann Intern Med* 1940; 14: 854-72.
- Hill OW, Blendis L. Physical and psychological evaluation of 'nonorganic' abdominal pain. *Gut* 1967; 8: 211-9.
- Switz DM. What the gastroenterologist does all day.

Gastroenterology 1976;70: 1048-50.

- Ferguson A, Sircus W, Eastwood MA. Frequency of functional gastrointestinal disorders. *Lancet* 1977; 2: 613-4.
- Harvey RF, Salih SY, Read AE. Organic and functional disorders in 2000 gastroenterology outpatients. *Lancet* 1977;2: 632-4.
- MacDonald AJ, Bouchier IAD. Non-organic gastrointestinal illness: a medical and psychiatric study. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 276-86.
- Nielson AC, Williams TA. Depression in ambulatory medical patients. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 999-1004.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Mood disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.p. 516-72
- Magni G, Cadamuro M, Borgherini G, Mastropaolo G, Dimario F. Psychological stress and gastric emptying in normal subjects. *Psychol Rep* 1991; 68: 739-46.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. revised (DSM-III-R). Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1987.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23: 56-62.
- Martin JL, Beck WJ, McDonald AP. 99mTc-labeled solidphase meal; a quantitative clinical measurement of human gastric emptying. *J Clin Gastroenterol* 1983;5: 315-9.
- Van Wyk M, Sommers DK, Moncrieff J. Effects of enhancement and antagonism of 5-hydroxytryptamine activity on the influence of metoclopramide on gastric emptying. *Digestion* 1993; 54: 40-3.
- Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its

- pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32: 481-508.
17. Chua A, Keating J, Hamilton D, Keeling PWN, Dinan TG. Central serotonin receptors and delayed gastric emptying in non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 1992;305: 280-2.
18. Haug TT, Svebak S, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 1994; 56: 181-6.
19. You CH, Chey WY, Lee KY, Menguy R, Bortoff A. Gastric and small intestinal myoelectric dysrhythmia associated with chronic intractable nausea and vomiting. *Ann Intern Med* 1981;95: 449-51.
20. Talley NJ, Camillieri M, Orkin BA, Kramlinger, KG. Effect of

cyclical unipolar depression on upper gastrointestinal motility and sleep. *Gastroenterology* 1989;97: 775-7.

Correspondência

Frederico Navas Demetrio

GRUDA - Grupo de Estudos de Doenças Afetivas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

R. Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n 3º andar sala 4045

CEP: 05403-010 São Paulo - SP - Brasil

Tel.: + 55 11 3069-6648 Fax: + 55 11 3064-3321

Email: frdemetr@originet.com.br
