

IV SIMPÓSIO

DE PESQUISA EM CIÊNCIAS MÉDICAS

30 DE NOVEMBRO DE 2018

A origem da depressão: Teorias sobre o desconhecido.

Joyce de Pontes Gomes¹(IC)*, Danielle Macêdo Gaspar (PQ)²

¹Voluntária de Iniciação Científica em Neuropsicofarmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE.

²Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE.

E-mail: joycepontess@gmail.com

Resumo

O número de casos de transtornos psiquiátricos está aumentando de modo preocupante no século XXI. A depressão, até 2020 será a doença responsável pela maior quantidade de afastamentos do trabalho, pois a qualidade de vida dos pacientes que adquirem essas enfermidades é muito baixa, e muitas vezes o sofrimento se estende também à família, pois há muitos preconceitos e desinformação relacionados aos transtornos. A psicoterapia e o tratamento medicamentoso tem sido essencial para que o paciente passe a retomar as suas atividades cotidianas. Muitas teorias foram criadas para determinar a origem da depressão e infelizmente, mesmo com o avanço das pesquisas nesse tema, ainda não se sabe qual o ponto crucial para a origem das desordens. O objetivo deste trabalho é explorar mais as hipóteses com a finalidade de encontrar evidências de cada uma delas e analisar se há um ponto de complementariedade entre elas.

Palavras-chave: HPA axis, kynurenine, neuroinflammation, glutamate e BDNF.

Introdução

O aumento dos casos de depressão é muito preocupante. Neste ano, a quantidade de pessoas afetadas pela doença, segundo a Organização Pan Americana de Saúde chega a 300 milhões, isso sem contar com a parcela da população que está sem o diagnóstico correto, pois a sintomatologia, por ser muito vasta, pode ser confundida com outros distúrbios. O CID-10 classifica o transtorno com o código F32 e divide os subtipos em: Episódio depressivo leve, moderado ou grave (com ou sem sintomas psicóticos), outros episódios depressivos e episódio depressivo não especificado. Para que a depressão maior (a mais prevalente dos subtipos de depressão) seja de fato diagnosticada, é necessário que o paciente possua cinco ou mais sintomas da doença quase todos os dias, durante duas semanas e que pelo menos um desses seja o humor deprimido ou a perda do prazer ou interesse.

Embora existam muitas teorias para explicar todos os contextos da doença, nenhuma delas são conclusivas e totalmente abrangentes. A primeira teoria discutida pelos cientistas é a teoria das monoaminas. Na década de 1950, medicamentos como a iproniazida (IMAO) demonstraram excelentes resultados na reversão do quadro depressivo em ensaios duplo-cego (Schatzberg, 2009). Mais tarde, descobriu-se que o medicamento inibia a ação da monoaminoxidase, enzima responsável pela degradação de serotonina e norepinefrina. Então, a depressão foi entendida como um déficit funcional dos transmissores de monoaminas em certos locais do cérebro e a

mania seria o excesso dessas (Rang, 2016). Entretanto, esta teoria não explica completamente as bases fisiopatológicas da depressão, principalmente quanto à sua origem.

Com a modernização das metodologias de investigação científica, novas teorias surgiram e, embora ainda deixe algumas lacunas sem explicação ou sem comprovação contundente, muitos mecanismos cruciais para o desenvolvimento do transtorno foram descobertos.

A teoria neurotrófica foi desenvolvida a partir de técnicas que mensuravam a quantidade de BDNF expressa. Este peptídeo está relacionado com o desenvolvimento cerebral desde a vida embrionária quanto ao crescimento e diferenciação celular, neuroplasticidade e apoptose em adultos. Além disso, tem um efeito neuroprotetor durante toda a vida (Bastos, 2011). Quando ocorre a queda na expressão desta substância, áreas como o sistema límbico e o hipocampo são severamente prejudicados, porém ainda não se sabe quais zonas do hipocampo que, ao apresentar atrofia, promove sintomas depressivos.

O eixo Hipotalâmico-hipófise-adrenal é extremamente ativado em situações de estresse crônico. Os principais componentes do sistema de estresse são o CRF e o sistema locus ceruleus-noradrenalina (LC-NE), que atuam por seus efetores periféricos: o eixo adrenal pituitário e o sistema autonômico. (Eede, 2004). Em situações de estresse, a produção de CRF aumenta nos neurônios do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo. O CRF é transportado através do sistema vascular portal para a pituitária, onde estimula a síntese do proopiomelancortina, o precursor do hormônio adenocorticotrópico (ACTH) das células pituitárias anteriores. A arginina-vasopressina (AVP) atua em sinergismo com o CRF na estimulação da secreção de ACTH. Finalmente, o ACTH é secretado na circulação sistêmica e estimula a secreção de cortisol do córtex adrenal. O cortisol é o produto final do eixo HPA e atua em resposta ao estresse no organismo. Além disso, este hormônio age como um regulador de feedback negativo no hipotálamo e na hipófise, diminuindo a secreção de CRF e ACTH, respectivamente. O cortisol também exerce uma função de feedback negativo no eixo HPA através do hipocampo. A regulação do feedback negativo ocorre através de um sistema duplo de receptores de mineralocorticóides (MR) e de glicocorticóides (GR). Na depressão, o eixo está desregulado e os mecanismos de feedback negativos são enfraquecidos. O cortisol favorece uma maior atividade da via glutamatérgica, que promove o estresse oxidativo, isto é a prevalência de radicais livres sobre os mecanismos antioxidantes; estes radicais, ao reagir com os neurônios, causa apoptose.

Metodologia

Foram encontrados artigos, do ano de 2001 a 2018, e uma tese de doutorado. As bases de dados utilizadas foram PubMed e Elsevier. Os descritores utilizados foram: HPA axis, kynurenine, neuroinflammation, glutamate e BDNF.

Resultados e Discussão

1. Teoria das Monoaminas: Foi a primeira teoria sobre a fisiopatologia da depressão e orientou a descoberta e a produção de fármacos antidepressivos. O mecanismo comum a

praticamente todos os antidepressivos disponíveis no mercado é a manutenção da interação da serotonina com os receptores, seja pela inibição das enzimas de degradação (Inibidores da monoaminoxidase), inibindo a recaptção (ATC, ISRS, ISRN) ou atuando na recaptção de outras monoaminas (norepinefrina): ISRN e ATC. Porém, foram encontradas diversas lacunas na teoria.

Andrews, em 2015, apontou estas falhas: Algumas drogas que bloqueiam a recaptção de serotonina (cocaína e anfetaminas) não são capazes de tratar a depressão, os antidepressivos, após a primeira dose, aumentam os níveis de serotonina extracelular, mas em longo prazo não reduz os sintomas, a depleção do triptofano com o objetivo de reduzir a serotonina não causa depressão em pacientes não deprimidos e o down regulation do SERT, que aumenta a quantidade de serotonina sináptica, aumenta os sintomas depressivos. Por essa razão, a hipótese da monoamina sobre a qual esses medicamentos são predicados deve ser expandida e revisada à medida que a pesquisa elucida os mecanismos alternativos de depressão e métodos eficazes para tratar as consequências patológicas subjacentes (RÉUS, 2015). É esperado que, desta forma, seja possível entender definitivamente qual o papel das monoaminas na depressão e até qual nível a depleção delas pode de fato gerar ou agravar quadros depressivos.

2. Teoria da via das quinureninas: Normalmente, 99% do triptofano é metabolizado pela triptofano 2,3-dioxigenase. (RÉUS, 2015) Porém, nos casos onde há inflamação, 95% do triptofano passam a ser metabolizados pela Indoleamina 2,3-dioxigenase e o produto dessa reação é a quinurenina. (OXENKRUG, 2007). A problemática da toxicidade é decorrente da produção do ácido quinolínico e picolínico, que são geradores de radicais livres, por ativar a transcrição de iNOS. Porém, não há evidências se há seletividade de áreas cerebrais a serem destruídas.
3. Teoria do BDNF: O BDNF é um fator neurotrófico que é expresso desde a fase embrionária. É responsável pelo desenvolvimento das redes neuronais. Embora somente a ausência de expressão de BDNF não seja suficiente para desencadear um episódio depressivo, evidências comprovam que a baixa expressão associada aos eventos estressores são capazes de gerar esse tipo de resposta em forma de transtorno depressivo. Duman, em 2012, afirmou que os avanços na genética humana também fornecem um meio para examinar a influência do BDNF na suscetibilidade e resiliência. Foi identificado um polimorfismo de nucleotídeo único de BDNF, Val66Met, que diminui o processamento e a liberação dependente de atividade de BDNF. O alelo Met do BDNF está associado à redução da memória episódica e da função executiva e à diminuição do volume do hipocampo em pacientes normais e deprimidos. Embora não haja associação direta com depressão, o alelo Met do BDNF aumenta a vulnerabilidade para desenvolver depressão em indivíduos expostos a estresse ou trauma no início da vida. Camundongos mutantes com uma knockin do alelo Met do BDNF aumentaram a ansiedade em modelos comportamentais e não respondem ao tratamento antidepressivo.

4. Teoria do Glutamato: Outra teoria muito importante é em relação ao neurotransmissor excitatório, o glutamato. As evidências de que haja ligação entre o neurotransmissor e a depressão foram detectadas em exames de imagem e *post-mortem*. (MATHEWS, 2012). Pesquisadores encontraram altas taxas de glutamato no fluido cérebro-espinhal de pacientes psicóticos que se suicidaram. A evidência de que o glutamato tem ligação com a fisiopatologia da depressão é a informação de que o neurotransmissor liga as áreas corticais ao sistema límbico, regulando a neurotransmissão de algumas moléculas. Regula a neurotransmissão noradrenérgica ao nível do locus coeruleus, a neurotransmissão serotoninérgica ao nível dos núcleos da rafe e a dopaminérgica na substância negra e área tegmentar ventral. (BASTOS, 2011). Estas áreas citadas anteriormente são as principais envolvidas na depressão. O estresse crônico provoca uma disfunção na via glutamatérgica, expressada através da hiperatividade desta, e conseqüentemente há regressão do crescimento neuronal, devido à excitotoxicidade desse neurotransmissor. Embora essa teoria explique a depressão de um modo satisfatório, ainda faltam evidências contundentes que demonstrem mecanismos definitivos de interrupção da via do glutamato, porém, a aplicação de antagonistas de receptores NMDA vem demonstrando uma ótima capacidade de reverter a sintomatologia depressiva. (Thompson, 2015).
5. Teoria Neuroimunoendócrina: O eixo-hipotalâmico-hipofisário-adrenal sofre alterações que prejudicam a sua regulação. Com efeito, os níveis de cortisol são encontrados em níveis elevadíssimos. O cortisol liberado pelas glândulas suprarrenais se liga no cérebro com alta afinidade aos receptores mineralocorticoides (MRs) e com menor afinidade aos receptores de glicocorticóides (GRs). A GR é distribuída amplamente por todo o cérebro, enquanto o MR é fortemente localizado no hipocampo. Além disso, elementos responsivos a glicocorticóides são encontrados nas regiões reguladoras de muitos genes no cérebro. O cortisol exerce suas influências predominantemente via RM do hipocampo, enquanto as ações de retroalimentação no nível da hipófise e das áreas ativadas do cérebro, como a amígdala, são mediadas por GR. O desenvolvimento de depressão maior foi postulado para refletir uma desregulação de MR e / ou GR dentro do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. (KELLER, 2017).
Com efeito, o hipercortisolismo associado ao aumento de glicocorticoides e mineralocorticoides promovem danos graves. Os mineralocorticoides afetam severamente o hipocampo, promovendo perda de memória. As citocinas que são recrutadas após o dano cerebral destroem ainda mais as estruturas neuronais, causando a depressão. Se houver exposição prolongada aos glicocorticoides no locus coeruleus, as chances de surgir um episódio depressivo são muito elevadas. (VISMARI, 2008).
O que falta ser explicado por essa teoria é como é gerado o hipercortisolismo e toda a cascata inflamatória no cérebro em condições onde não há patógenos.

A depressão é, de fato, um transtorno de etiologia multifatorial e de elevada persistência. Entretanto, de todas as hipóteses discutidas neste artigo, nenhuma delas foram conclusivas em descrever da etiologia aos sintomas e danos cerebrais. O esperado é que as teorias aqui descritas continuem a serem exploradas até que seja alcançado um denominador comum entre todas e que novas terapias sejam introduzidas com o objetivo de reduzir a refratariedade, aumentar a adesão ao tratamento e a remissão do quadro clínico depressivo.

Referências

- ANDREASEN, Nancy C.; BLACK, DONALD W.. **Introdução à psiquiatria**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 672 p.
- ANDREWS, P. W. et al. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Ontario, v. 51, n. 2015, p. 164-188, jan. 2015.
- ARNONE, D. et al. Role of Kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Houston, v. 92, n. 2018, p. 477-485, nov./jun. 2018.
- BELZUNG, Catherine; WILLNER, Paul; PHILIPPOT, Pierre. Depression: from psychopathology to pathophysiology. **Current opinion in neuroscience**, Tours, v. 2015, n. 30, p. 24-30, set. 2014.
- BRADLEY, K. A. L. et al. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder. **Psychiatry Research**, New York, v. 227, n. 2015, p. 206-212, nov./abr. 2015.
- BRYLEVA, Elena Y.; BRUNDIN, Lena. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. **Neuropharmacology**, Grand Rapids, v. 112, n. 2017, p. 324-330, jan. 2016.
- DUMAN, Ronald S.; LI, Nanxin. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, New Haven, v. 2012, n. 367, p. 2475-2484, jan. 2012
- EEDE, Filip Van Den; CLAES, Stephan J.. Mechanisms of depression: role of the HPA axis. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, Antwerp, v. 1, n. 4, p. 413-418, fev. 2004.
- GORDON, Noam; GOELMAN, Gadi; , . Understanding alterations in serotonin connectivity in a rat model of depression within the monoamine-deficiency and the hippocampal-neurogenesis frameworks. **Behavioural Brain Research**, Victoria, v. 296, n. 2016, p. 141-148, jul./set. 2015.
- HAASE, Jana; BROWN, Eric. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression — A central role for the serotonin transporter?. **Pharmacology & Therapeutics**, Dublin, v. 147, n. 2015, p. 1-11, nov. 2014.
- HAMON, Michel; BLIER, Pierre. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Paris, v. 45, n. 2013, p. 54-63, abr. 2012.
- KELLER, J. et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. **Molecular Psychiatry**, Palo Alto, v. 22, n. 4, p. 527-536, mar. 2017.
- LIU, X. **Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia and depression - immunological and genetic aspects**. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet. Estocolmo, p. 80. 2016.
- MAHAR, I. et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Montreal, v. 38, n. 2014, p. 173-192, mai./nov. 2013.
- MATHEWS, Daniel C.; HENTER, Ioline D.; JR, Carlos A. Zarate. Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder: Rationale and Progress to Date. **Drugs**, Bethesda, v. 72, n. 10, jul. 2012.
- OGYU, K. et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Tokyo, v. 90, n. 2018, p. 16-25, mar. 2018.
- OXENKRUG, GREGORY F.. Genetic and Hormonal Regulation of Tryptophan-Kynurenine Metabolism Implications for Vascular Cognitive Impairment, Major Depressive Disorder, and Aging. **New York Academy of Sciences**, Boston, v. 2007, n. 1122, p. 35-49, jan. 2007.

PERITO, Maria Eugênia Sampaio; FORTUNATO, Jucélia Jeremias. Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos. **Revista Neurociências**, Tubarão, v. 20, n. 4, p. 597-603, ago./jul. 2012.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8 ed. São Paulo: Elsevier, 2016. 1938 p.

RÉUS, G. Z. et al. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: evidences from animal and human studies. **Journal of Psychiatry Research**, Houston, v. 2015, n. 68, p. 316-328, set. 2015.

SANACORA, Gerard; TRECCANI, Giulia; POPOLI, And Maurizio. Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. **Neuropharmacology**, Milano, v. 62, n. 1, p. 63-77, jan. 2013.

SCHATZBERG, Alan F.; COLE, Jonathan O.; DEBATTISTA, Charles. **Manual de psicofarmacologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 719 p.

THOMPSON, S. M. et al. An excitatory synapse hypothesis of depression. **Trends in Neurosciences**, Baltimore, v. 38, n. 5, p. 279-290, mai. 2015.

TOFOLI, S. M. D. C. et al. Early life stress, HPA axis, and depression. **Psychology & Neuroscience**, Ribeirão Preto, v. 4, n. 2, p. 229-234, mar./out. 2011.

VARGHESE, Femina P.; BROWN, E. Sherwood. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, Dallas, v. 3, n. 4, ago. 2001

VISMARI, Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 196-204, fev./mai. 2008.

Agradecimentos

À professora Danielle Macêdo Gaspar, pela disponibilidade e sabedoria.

Ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, pela infra-estrutura excelente para a realização das pesquisas.