

A ERA DOS ANTIDEPRESSIVOS II

Ritmos biológicos, neuromoduladores e transtornos do humor

Introdução

O EMPREGO CLÍNICO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Continuando o questionamento que cerca a banalização do uso de antidepressivos em diferentes quadros clínicos, psiquiátricos ou não, resta analisar as transformações que cercam os mecanismos de ação de novos e de futuros medicamentos.

Atravessamos um momento de transição: o modelo de substâncias antidepressivas de atuação sináptica – bloqueio de receptores e/ou de recaptura de neurotransmissores parece esgotado, outras formas de atuação parecem se impor de modo a aumentar a eficácia, a especificidade e a tolerabilidade de medicamentos empregados no tratamento das doenças do humor.

Algumas possibilidades já são analisadas e os primeiros resultados já são visíveis.

As funções dos seres vivos, mesmo os de organização mais simples, são comandadas por um *ritmo*, quer determinado pela necessidade de procriação, quer pela de sobrevivência (caçadores diurnos, predadores noturnos).

Estes ritmos dependem de um *relógio biológico* que predispõe o indivíduo para a ação. Tais ritmos biológicos, se bem que influenciados pelo ambiente, *independem* da “vontade” do ser em questão.

Diversas doenças estão diretamente vinculadas às alterações dos **ritmos biológicos, circadianos** e sua constelação de sintomas e diversos sinais vitais têm sua expressão variando conforme as diversas fases da atividade diária. Conseqüentemente, intervenções terapêuticas e medicamentos que interfiram com, ou modifiquem nosso relógio biológico, nosso ritmo existencial, não são desejáveis e exigem cuidados em sua utilização.

Por outro lado, intervenções terapêuticas ou medicamentos que restaurem os ritmos biológicos são não apenas bem vindos, como podem nos ajudar a melhor entender a etiopatogenia de doenças cuja constelação sintomática esteja intimamente relacio-

nada com o funcionamento do relógio biológico.

As depressões recorrentes e a doença maníaco-depressiva se enquadram entre estas doenças.

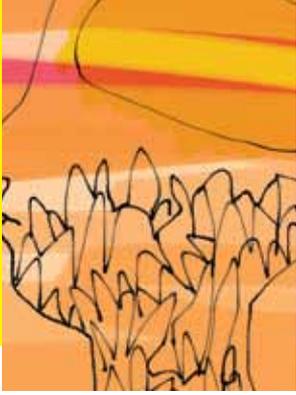
Em recente publicação do The Lancet (18 de maio de 2011- *New Drug Class*) é citada a forte ligação que há entre os mais característicos sintomas da depressão (incluindo alterações do humor, fadiga diurna, perda de energia, diminuição da vigília diurna, sono não reparador, despertares precoces) com alterações do ritmo circadiano do indivíduo. A patologia da alteração circadiana é bastante variável entre os indivíduos deprimidos, com alguns apresentando avanço de fase (despertar precoce, avanços na secreção de cortisol e norepinefrina) e outros com atraso (aumento da latência do sono, despertar tardio). De maneira geral, os pacientes deprimidos apresentam redução da amplitude diurna do cortisol e da temperatura. Existem ainda fortes evidências na possibilidade de alterações da função circadiana ser o principal fator de risco para transtornos neuropsiquiátricos. Nessa perspectiva, alterações do ritmo circadiano, independente do diagnóstico, resultam em um fenótipo caracterizado por humor deprimido, fadiga diurna, baixa concentração, dor músculo-esquelética e perda da energia. Alterações circadianas primárias e transtornos do humor primários compartilham fatores de risco genéticos.

Ritmo, de acordo com o dicionário de Houaiss e no que concerne à biologia é uma *série de fenômenos biológicos que ocorre com periodicidade, a intervalos regulares em um indivíduo ou nos organismos de uma espécie*.

Em medicina, a palavra pode significar *seqüência regular de dois estados diferentes ou opostos...*

Isto é, a palavra tanto se presta para a alternância *sono-vigília, depressão-mania*, como para situações não racionalizáveis como *sístole-diástole, taquicardia-bradicardia, peristalse aumentada, paralisia intestinal*.

Em português corrente: podemos afirmar que *a vida é ritmada*, segue uma série programada de eventos que cobrem mais ou menos, *cerca* de um dia, vinte e cinco horas e alguns minutos.



Medicamentos e ritmos biológicos

Quando da síntese do primeiro glicocorticóide, a hidrocortisona, houve indescritível entusiasmo: descobri-se a maravilha curativa, a panacéia universal que aniquilaria os males dos homens, doentes ou não.

Afinal, o *cortisol sintético* tinha efeito antiinflamatório, interferia com processos auto-imunes, melhorava a depressão dos que sofriam de doença de Cushing, aumentava a disposição geral e o bem estar cotidiano, tornava os indivíduos resistentes à fadiga etc.

O uso indiscriminado destas substâncias causou um sem número de conseqüências desde ansiedade generalizada, insônia, mania, depressão e suicídios a granel.

É um exemplo típico de um ritmo circadiano – liberação de cortisol – que, ao ser rompido pela administração de uma substância sintética – hidrocortisona -, altera o comportamento humano de forma marcante.

O estudo do *ritmo de liberação de cortisol* serviu para chamar a atenção para dois problemas: *a importância dos ritmos circadianos e as alterações de humor decorrentes de seu rompimento... Psicose maniaco-depressiva induzida por hidrocortisona teria dado a Bonhöffer mais subsídios para demonstrar que psicoses exotóxicas, de qualquer natureza - esquizofrênicas, maníacas e depressivas - podem ser causadas por agentes externos (desde que rompam ritmos circadianos).*

Ritmos circadianos e alterações das funções nervosas superiores

A doença maniaco-depressiva e as depressões recorrentes modificam de maneira sensível e dramática os diversos ritmos circadianos, entre eles: *a temperatura corporal central, a liberação de cortisol, o volume urinário, a liberação de TSH, a atividade psicomotora, o ciclo sono-vigília.*

Destarte, a homeostasia cerebral é rompida e a utilização fisiológica dos neuromoduladores resulta totalmente alterada: afinal são os neuromoduladores que regulam os ritmos circadianos...

Os núcleos *supraquiasmáticos*, situados na porção anterior do hipotálamo são considerados o nosso principal relógio biológico circadiano.

Estes núcleos recebem e estabelecem conexões nervosas com várias estruturas: trato genículo-hipotalâmico que liga o folheto intergenicular com o hipotálamo e os núcleos supraquiasmáticos; fibras da rafe mediana chegam ao cerebelo, aos corpos genicula-

dos e aos núcleos supraquiasmáticos; projeções da rafe atingem o hipocampo e a amígdala cerebral que se acham conectados ao *gyrus cingulus* e ao córtex pré-frontal e também alcançam o eixo hipotálamo-hipofisário. Além disto, a função da rafe mediana e modulada pelos receptores *mineralo- e glico-corticóides* sensíveis ao cortisol: resultado final, alterar ritmo circadiano equivale a modificar as funções dos neuromoduladores que, por sua vez, estão diretamente envolvidas com a recuperação dos sintomas de depressão recorrente e de doença maniaco-depressiva, os assim chamados *transtornos do humor vital*.

O sistema de retro-alimentação resultante de tais conexões foi denominado por Bueno, Himwich & Post de circuito retículo-córtico-reticular e que liga o *sistema mesodiencefálico de ativação ao córtex frontal, estabelecendo um feed back negativo*: quanto maior a atividade frontal, maior a atividade de filtros subcorticais que diminuem a quantidade de estímulos passíveis de aumentar o nível de atividade nervosa superior e de modular a atividade do eixo hipotálamo-hipofisário.

Tanto observações empíricas, como pesquisas clínicas controladas sugerem ser o humor sensível às variações nicteméricas enquanto outros pesquisadores afirmam que todos os sintomas depressivos variam durante as vinte e quatro horas, como *a tristeza, a melancolia*, que junto à inércia são mais comuns nas manhãs e as alterações do sono que se traduzem em fatigabilidade diurna, dificuldade para conciliar o sono ou despertar precoce.

Deste modo, a variação diurna do *humor vital - agravamento matinal dos sintomas* é uma característica depressiva descrita desde os tempos de Areteu da Capadócia.

Os núcleos supraquiasmáticos são modulados por receptores melatoninérgicos dos tipos MT_1 e MT_2 e pelos serotoninérgicos do tipo $5HT_{2c}$ que também se distribuem pelo hipocampo. Além disto, existem receptores melatoninérgicos na retina, no hipotálamo, no córtex e no cerebelo (MT_2) enquanto os receptores $5HT_{2c}$ são encontrados no striatum, no tálamo e no córtex frontal e temporal.

Em deprimidos o humor vital circadiano acha-se não apenas achatado (deprimido) como se inicia em um nível mais baixo e não atinge seu ápice como ocorre nos indivíduos "normais", essa atividade "deprimida" segue o mesmo ritmo de liberação do cortisol onde o pico de sua atividade também sofre um atraso de fase ocorrendo mais tarde, retardado em relação ao verificado em voluntários "sadios".

Partindo de outro ponto, podemos tomar as relações diretas entre ritmos circadianos e o eixo hipotálamo-hipofisário: depressões costumam alterar a função tireóideia, a secreção de hormônio antidiurético, a liberação de ACTH – que modula a liberação de

ARTIGO //////////////////////////////////////

J. ROMILDO BUENO
e **ANTÔNIO GERALDO DA SILVA**

cortisol - e a secreção de hormônios sexuais.

O eixo hipotálamo-hipofisário é controlado por neuromoduladores como a serotonina, nor-adrenalina e, principalmente pela acetilcolina que está diretamente envolvida na liberação dos fatores de liberação – *Releasing factors* – RF.

Alterações hormonais bruscas, como as causadas pelo parto podem conduzir às *depressões e psicoses do puerpério*; restaurando-se o equilíbrio hormonal – bloqueio da secreção de prolactina e supressão da lactação – soe ser tão eficaz quanto a eletroconvulsoterapia...

Daí nasceu a hipótese de se ter um *marcador biológico* para o diagnóstico das depressões: *o teste de supressão da dexametasona*, isto é, aplicação de dose noturna de dexametasona suprimiria a *liberação matinal de cortisol pelas supra-renais ou adrenais*.

O teste de supressão pela dexametasona foi abandonado por sua baixa sensibilidade e desprezível poder discriminatório.

O problema reside na constatação que o eixo hipotálamo-hipofisário tem sua função ajustada pelo equilíbrio entre os receptores

MR (*Mineralocorticoids Receptors*) e os chamados GR (*Glucocorticoids Receptors*) ambos sensíveis ao cortisol e cuja liberação faz parte de nossos ritmos circadianos.

Em condições normais, o cortisol liberado pelas supra-renais estimula igualmente os receptores MR e GR no sistema límbico –hipocampo -, deprimem o eixo hipotálamo-hipofisário, também regulado pelo equilíbrio entre esses receptores - MR e GR - mantendo os níveis fisiológicos de liberação de CRH (hormônio liberador de corticotropina), vasopressina e pró-opiomelanocortina e que são os responsáveis pela liberação “normal”, fisiológica de ACTH.

Quando ocorre disfunção, há diminuição na ativação dos receptores GR hipocampais e dos MR-GR do eixo hipotálamo-hipofisário, com isso há disfunção fisiológica traduzida no aumento de secreção hormonal em todos os elos da cadeia. Um das resultantes desse desequilíbrio é a hiperfunção supra-renal, com a elevação de secreção de cortisol e conseqüente aumento dos receptores GR. Mantida esta situação, o indivíduo é levado ao *stress*.

Centremos nossa atenção na relação entre stress e depressão.

COMO CONCEITUAR UMA INSTITUIÇÃO QUE HÁ QUASE 80 ANOS TRANSFORMA EXPERIÊNCIA EM CONHECIMENTO?



BAIRRAL
gerando conhecimento

O Bairral é hoje um gerador do conhecimento. Uma filosofia de trabalho que contempla toda a dimensão da moderna Psiquiatria e Psicogeriatría hospitalar, voltada para impulsionar novas práticas e procedimentos hospitalares, terapias, ensino, pesquisa e divulgação do conhecimento, em benefício das pessoas e dos profissionais. Uma tarefa cuja proporção e importância vão além do que pode ser definido apenas como hospital psiquiátrico. Uma experiência que o Bairral quer reverter em benefício da sociedade, dos pacientes e da classe médica.

www.bairral.com.br
19 3863.9400 - Fax: 19 3863.4255
e-mail: bairral@bairral.com.br

RESPONSÁVEL TÉCNICO - CRM 48863



ANTONIO GERALDO DA SILVA

Professor da Residência Médica em Psiquiatria do HUCF - UNIMONTES - MG.

Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP.

Doutoramento pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – (Portugal) convênio com o Conselho Federal de Medicina - CFM.

Quando Hans Selye publicou seu clássico trabalho **A syndrome produced by diverse noxious agents**, demonstrou-se que agentes estressores variados atuam como causa ou concausa de doenças em que os ritmos biológicos são usados como expressão da capacidade de adaptação do organismo agredido.

Os estudos de Selye culminam com a publicação de seu livro **The stress of life – A new theory of disease** onde é reforçado o conceito de *Síndrome Geral de Adaptação (General Adaption Syndrome – GAS)*.

O organismo desenvolve uma reação geral de alarme e em ocorrendo sua falência, perde a capacidade de ajustamento às exigências internas ou externas, sucumbe ao stress.

A alteração dos **ritmos biológicos** é o principal sinalizador da quebra de adaptação, o sinal que o stress está definitivamente instalado.

Mais recente é a contribuição de H.M. van Praag: **Can stress cause depression?**

A resposta é sim, o *stress* pode causar depressão...

Na vigência de *stress* ocorre um aumento considerável e persistente na secreção de cortisol; taxas elevadas de cortisol bloqueiam a síntese e liberação de serotonina pelos núcleos da rafe mediana através do bloqueio dos receptores GR aí situados; na ausência de serotonina os receptores M_1 e M_2 dos núcleos supraquiasmáticos que regulam a amplitude e o desvio de fase dos ritmos do Sistema Nervoso Central deixam de funcionar.

Concomitantemente os receptores MR e GR são sub-regulados no eixo hipotálamo-hipofisário e o *feed-back cortisol-CRF* é rompido.

Conforme demonstrado por Ising e Holsboer (2006), tanto a depressão recorrente, a depressão cronicada e a vigência de um episódio depressivo único aumentam, em até três vezes a secreção de cortisol após aplicação de dexametasona associada ao CRF quando comparados aos voluntários sadios, *não deprimidos*.

O *stress* interno inibe os mecanismos de controle e de inibição exercidos pelo GABA no funcionamento da amígdala e do hipocampo e, como já assinalado, ocorre diminuição na síntese de neuromoduladores catecolaminérgicos, serotoninérgicos e instala-se uma *disfunção nervosa superior*. Alterações intelectivo-cognitivas e de memória também se manifestam por ação direta do cortisol que diminui o volume do hipocampo, circunstância normalmente detectada em depressões cronicadas. Essa hipótese coincide com a proposição de que os equilíbrios *homeostáticos* e *alostáticos* são complementares na formação de endofenótipos responsáveis por nossa adequação *afetiva*.

A perda dos *ritmos circadianos* cerca a eclosão de depressões de

quaisquer etiologias.

Em outras palavras, rompendo-se os ritmos biológicos fica-se exposto a *diversos agentes agressores*, conforme proposto por Selye.

Desta forma, a vasta maioria das alterações neuroquímicas observadas nas depressões – e que sustentam a hipótese de serem estas causadas ou desencadeadas por diminuição das funções neuromuladoras das monoaminas cerebrais - pode ser a expressão mais *simples* da perda da *homeostase causada pelas alterações no ritmo circadiano*.

Esta *simplificação* visa tão apenas focar a atenção de pesquisadores no fato de ser a depressão uma condição que envolve um mosaico de fatores que não pode, nem deve ser explicada a partir de efeitos *terapêuticos* de substâncias antidepressivas inespecíficas e que atuam em diversas áreas dos sistemas nervosos, central e periférico.

Seria ingênuo e pretensioso esquecer-se serem os fenômenos depressivos originários de alterações multifatoriais indo de uma *pré-disposição* genética, passando por traços de personalidade, exposição às influências de desenvolvimentos, circunstâncias ambientais, eventos estressantes.

A sugestão é a de se pesquisar aspectos múltiplos para buscar-se, conjugando esforços, uma *hipótese* que possa ser corretamente *testada*.

Se conseguirmos *bloquear* as alterações *homeo- e alostáticas* presentes nas depressões de modo direto, teremos uma resposta antidepressiva mais consistente, mais *fisiológica*.

Só para se citar novos antidepressivos já licenciados pelas agências de vigilância sanitária, a agomelatina que estimula os receptores M_1 e M_2 enquanto bloqueia o receptor 5-HT_{2c} representa a possibilidade de tratamento das depressões através da *normalização* dos ritmos circadianos, sem depender de modificações na sensibilidade dos receptores monoaminérgicos sinápticos e pré-sinápticos e que são pré-requisito para a aparição dos efeitos terapêuticos dos antidepressivos de uso corrente.

Uma nova via de investigação e de *tratamento* abre-se com o emprego clínico de agomelatina e de outras substâncias que atuam na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário: a da confirmação da importância dos ritmos circadianos na etiopatogenia das doenças do humor vital.

A possibilidade de interferência direta no núcleo supra-quiasmático que representa não apenas um relógio biológico, mas, e principalmente um *relógio genético* faculta-se confirmar aquilo que os estudos naturalísticos e controlados sempre sugeriram e que faz parte do conhecimento cotidiano dos clínicos que tratam os que padecem de depressões: estas condições clínicas têm origem

ARTIGO //

J. ROMILDO BUENO

e ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

multifatorial, incluindo fatores genéticos, adaptativos, hormonais e neuroquímicos.

A flutuação nictêmica dos sintomas nucleares das depressões não seria possível sem a quebra da fina tessitura que controla nossos ritmos biológicos.

Substâncias como a *agomelatina* e similares, com mecanismos de ação diferentes dos até agora estudados estimulam a pesquisa da etiopatogenia das depressões e podem resultar em tratamentos mais limpos, desprovidos de efeitos colaterais e mais eficazes por serem mais próximos das condições neurofisiológicas que cercam este *matador silencioso* que é a perda do humor vital.

Referências

1. Bowlby, J. – Attachment and Loss – vol. 3 – Loss: Sadness and Depression. Intl. Psychoanalytical Library, nº 109 – Hogarth Press, London, 1980
2. Bueno, J.R.; Himwich, H.E. & Post, K. – Lower brainstem EEG synchronizing mechanisms in the rabbit – Electroenc. clin. Neurophysiology, 24: 25-34, 1968
3. De Kloet, E.R.; Joels, M. & Holsboer, F. – Stress and the brain: from adaptation to disease – Nat.Rev.Neurosc. – 6: 463-465, 2005
4. Hickie, IB, Rogers NB; Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression – The Lancet- new Drug Class - May 18,2011
5. Hoelsboer F.; von Bardeleben, U.; Wiedmann, K.; Müller, O.A. & Stalla, G.K. – Serial assessment of corticotrophin-releasing hormone response after dexamethasone in depression: implications for pathophysiology of DST non-suppression – Biol. Psychiatry 22: 228-234, 1987
6. Ising, M & Hoelsboer, F. – Genetic of stress response and stress related disorders – Dialogues in clinical neuroscience 8(4): 433-444, 2006
7. Juruena, M.F.; Pariante, C.M.; Papadopoulos, A; Poon, L.; Lightman, S. & Clare, A.J. – The prednisolone suppression test in depression: a prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance – Brit. J. of Psychiat. 193: 278, 2008
8. Lorenz, K. – The comparative method in studying innate behaviour patterns – Proc. Symposium of the Society for Experimental Biology 4: 221-268, 1950
9. Selye, H. – A syndrome produced by diverse noxious agents – Nature 32: 138-149, 1936
10. Selye, H. – Stress and the general adaptation syndrome – Brit.Med.Journal – 4667: 1383-1392, 1950
11. Selye, H. – The stress of life – a new theory of disease - McGraw Hill, New York, 1956
12. Van Praag, H.M. – Can stress cause depression? – Progress in Neuropharmacology and Biological Psychiatry – 18(5);, 891-907, 2004