



Neuroanatomia em pacientes com transtorno depressivo persistente e as alterações das células imunes

Prof. Dr. Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues¹

deabreu.fabiano@gmail.com

RESUMO

Esse trabalho analisou estudos que combinaram métodos de neuroimagem estrutural e funcional em pacientes deprimidos em comparação com controles. Também procurei simplificar o Transtorno Depressivo Persistente (TDP) devido a dinâmica atual de leitura, já que o intuito é alertar para o transtorno em si. O estudo aprovado pelo comitê de ética local da Dresden University of Technology, sobre o TDP levar às alterações nas células imunes motivou-me a um aprofundamento sobre o transtorno, e as respectivas áreas do cérebro que sofrem alterações anatômicas. Assim como os neurotransmissores envolvidos.

Palavras-chave: TDP, HPA, transtorno depressivo, estudo da depressão, neuroanatomia da depressão

¹ PhD em neurociências, mestre em psicologia, licenciado em biologia e história; também tecnólogo em antropologia com várias formações nacionais e internacionais em neurociências. É diretor do Centro de Pesquisas e Análises Heráclito (CPAH), Cientista no Hospital Universitário Martin Dockweiler, Chefe do Departamento de Ciências e Tecnologia da Logos University International, Membro ativo da Redilat - La Red de Investigadores Latino-americanos, do comitê científico da Ciência Latina, da Society for Neuroscience, maior sociedade de neurociências do mundo nos Estados Unidos e professor nas universidades; de medicina da UDABOL na Bolívia, Escuela Europea de Negócios na Espanha, FABIC do Brasil e investigador cientista na Universidad Santander de México.

Neuroanatomy in patients with persistent depressive disorder and immune cell changes

ABSTRACT

This work analyzed studies that combined structural and functional neuroimaging methods in depressed patients compared to controls. I also tried to simplify Persistent Depressive Disorder (PDD) due to the current dynamics of reading, since the intention is to alert to the disorder itself. The study approved by the Dresden University of Technology's local ethics committee on TDP leading to changes in immune cells motivated me to delve deeper into the disorder, and the respective areas of the brain that undergo anatomical changes. As well as the neurotransmitters involved.

Keywords: PDD, HPA, depressive disorder, study of depression, neuroanatomy of depression

Artículo recibido: 03 marzo 2022
Aceptado para publicación: 20 marzo 2022
Correspondencia: deabreu.fabiano@gmail.com
Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

INTRODUÇÃO

Deve-se identificar adequadamente e de forma oportuna a depressão para melhor compreender, prevenir e tratar casos como o exemplo do Transtorno Depressivo Persistente (TDP). Estudos de neuroimagem revelaram anormalidades generalizadas na estrutura e função cerebral em pacientes com depressão, revelando a necessidade de explorar anormalidades na estrutura e função do cérebro e níveis alterados de metabólitos para definir melhores aplicações diagnósticas e terapêuticas. Muitos estudos concluem a relação da conectividade de rede de modo padrão aprimorada associada à integridade estrutural cerebral reduzida.

O estudo aprovado pelo comitê de ética local da Dresden University of Technology descobriu que os transtornos depressivos podem levar a alterações nas células imunes, o que chama a atenção para uma melhor prevenção, diagnósticos e tratamentos. Este estudo não só visa analisar as anormalidades fisiológicas mais consistentes e salientes na hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e inflamação crônica de baixo grau associada a níveis elevados de cortisol e citocinas pró-inflamatórias, respectivamente, como buscar compreender as nuances deste transtorno de forma resumida.

Transtorno Depressivo Persistente (TDP)

Também conhecido como Distímia, o Transtorno Depressivo Persistente (TDP) é um distúrbio mental que afeta pessoas de todas as idades e desencadeia depressão em idosos. O quadro tem em seu diagnóstico a persistência dos sintomas depressivos por mais de dois anos. O TDP é uma depressão leve ou moderada que não desaparece. Uma pessoa com TDP tem um humor triste, sombrio ou deprimido e dois ou mais outros sintomas de depressão. Sua diferença para a depressão é que o TDP é menos grave do que o transtorno depressivo maior (TDM), mas pode desencadeá-lo.

São sintomas depressivos que persistem por ≥ 2 anos sem remissão em adultos e pelo menos um ano em crianças e adolescentes, uma categoria que consolida os transtornos anteriormente denominados transtornos maiores crônico e transtorno distímico. Os sintomas começam durante a adolescência e podem persistir durante até décadas. Uma depressão que oscila, acima e abaixo do linear de uma depressão maior.

O comportamento é de pessoas habitualmente melancólicas, pessimistas, passivos, sem senso de humor, introvertidos, letárgicos, hipercríticos de si mesmos, dos outros e

queixosos. Com maiores chances de apresentarem transtornos de ansiedade, uso abusivo de substâncias ou transtornos de personalidade dramática como histriônico, borderline, entre outras.

Diferentemente da depressão maior, no TDP, alguns sintomas são caracterizados por comportamentos extremos. Para o diagnóstico, os pacientes devem ter tido humor deprimido na maior parte do dia por um número maior de dias do que os dias sem sintomas durante ≥ 2 anos, e ≥ 2 dos seguintes:

- Baixo apetite ou comer em excesso;
- Sentimento de desesperança, inutilidade e/ou isolamento;
- Insônia, agitação ou hipersonia;
- Problemas no relacionamento;
- Problemas para dormir ou dormir demais;
- Baixa energia, fadiga ou hiperatividade;
- Baixa autoestima;
- Angústia sem causa aparente;
- Falta de concentração ou dificuldade em tomar decisões;
- Sentimentos de desespero;

Um estudo realizado pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), em Minas Gerais, relatou um aumento de problemas emocionais que podem levar ao transtorno depressivo persistente. Os fatores psicossociais são considerados como um dos principais determinantes para esse quadro e é comum o não reconhecimento do problema por parte do paciente, confundindo se são pensamentos negativos ou apenas momentâneos. Pessoas mais predispostas aos transtornos de humor estão, geralmente, no grupo de risco para o TDP, mais comuns em pessoas psicologicamente mais vulneráveis. As mulheres apresentam maior risco de prejuízos emocionais.

O tratamento para TDP pode variar de acordo com o perfil do paciente e o nível de gravidade do quadro e incluem:

- medicamentos para controle da depressão e da ansiedade;
- psicoterapias combinadas com medicamentos e estimulações cerebrais;
- psicoeducação baseada em orientações psicológicas e atividades alternativas;
- terapia cognitivo-comportamental combinada com remédios psiquiátricos;
- acompanhamento neuropsiquiátrico;

- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs);
- Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRIs);

O paciente pode precisar tomar medicação por um mês ou mais antes de sentir a diferença. O TDP pode estar relacionado aos baixos níveis de serotonina, desencadeado por eventos traumáticos ou sequência de eventos impactantes negativamente. A maioria das pessoas com TDP também tem um episódio de depressão maior pelo menos uma vez em algum momento, que às vezes é chamado de “depressão dupla”.

Para prevenir e/ou torná-la menos grave:

- Coma uma dieta bem equilibrada de alimentos nutritivos;
- Exercite-se várias vezes por semana;
- Limite o álcool e evite drogas recreativas;
- Tomar os medicamentos prescritos corretamente e discutir quaisquer possíveis efeitos colaterais com o profissional da saúde;
- Fique atento a quaisquer alterações no TDP e converse com seu médico sobre elas;
- Faça algo de bom para outra pessoa;
- Controle a ansiedade e o estresse;
- Faça um tratamento precoce, ao primeiro sinal de um problema;
- Tenha momentos de lazer;
- Conviva com quem tenha atitudes positivas;
- Pinte ou experimente algumas artes e ofícios;
- Passe um tempo fora, viaje;
- Passe tempo com amigos, pessoalmente ou ao telefone;
- Caminhe com amigos ou familiares, faça atividades que relaxe;

Fatores de risco

Certos fatores podem aumentar o risco de desenvolver ou desencadear transtorno depressivo persistente, incluindo:

- Ter um parente de primeiro grau com transtorno depressivo maior ou outros transtornos depressivos;
- Eventos de vida traumáticos ou estressantes, como a perda de um ente querido ou problemas financeiros;
- Traços de personalidade que incluem negatividade, como baixa autoestima e ser muito dependente, autocrítico ou pessimista;

- História de outros transtornos de saúde mental, como um transtorno de personalidade;

Personalidades de risco

Em princípio, a personalidade geralmente dura a vida toda, enquanto os humores vêm e vão. Mas a distímia tem que durar mais do que qualquer outro transtorno psiquiátrico no manual. Isso pode dificultar a distinção de um transtorno de personalidade – especialmente o grupo que inclui personalidade esquiva, dependente e obsessivo-compulsiva, com seus sintomas de timidez, preocupação excessiva, desamparo e retraimento social.

Alguns preferem falar de um transtorno de personalidade depressiva. Esse diagnóstico foi retirado do manual oficial em 1980, mas foi reintroduzido como um possível tópico de investigação. Os sintomas propostos incluem uma forte tendência a criticar a si mesmo e aos outros, pessimismo, culpa, melancolia e melancolia. Anedonia e sintomas físicos não fazem parte da definição, mas esse transtorno de personalidade tem muito em comum com a distímia.

O humor e a personalidade são o clima emocional e o clima emocional dos indivíduos, de modo que os sintomas dos transtornos de humor e personalidade se sobrepõem naturalmente. Os esquemas de pensamento que os terapeutas cognitivos encontram nas raízes da depressão maior e da distímia – certas crenças sobre o eu, o mundo e o futuro – também são a base da personalidade depressiva. Distúrbios de humor podem ter efeitos no estado emocional e na vida social de uma pessoa que se assemelham a um transtorno de personalidade. E as pessoas são mais facilmente desmoralizadas e se recuperam mais lentamente de qualquer estresse ou infortúnio se forem pessimistas e autocríticas por natureza – ou emocionalmente instáveis, impulsivas e hipersensíveis à perda. (Harvard Newsletter)

Transtornos depressivos podem levar a alterações nas células imunes

Pessoas que sofreram de transtorno depressivo persistente (TDP), a ter o diagnóstico marcado pela persistência dos sintomas depressivos por mais de dois anos, apresentam aumento da deformabilidade celular em monócitos e neutrófilos (grupo de células do sistema imunológico que tem a função de defender o organismo de corpos estranhos, como vírus e bactérias), já os eritrócitos (glóbulos vermelhos ou hemácias) e os linfócitos (glóbulos brancos) foram mais deformáveis no transtorno depressivo persistente presente. Associando assim o TDP ao aumento da deformabilidade das células sanguíneas.

A hiperatividade do HPA e a inflamação crônica de baixo grau representam marcos do modelo fisiopatológico, os resultados apontam ainda para uma imunidade persistentemente ativada nos transtornos depressivos. Em combinação com o metabolismo lipídico alterado e a montagem da membrana da célula sanguínea, é muito provável que ocorram alterações funcionais celulares mediados por adaptações do citoesqueleto. Alterações funcionais celulares podem ser detectadas doença-específicas por medidas morforreológicas, potencialmente levando a um marcador de co-diagnóstico. A deformabilidade das células foi alterada de maneira específica da doença. Os resultados sugerem que distúrbios depressivos estão associados a um aumento geral na deformabilidade das células sanguíneas, enquanto para o tamanho das células nenhuma diferença foi observada. As diferenças mais consistentes foram encontradas em linfócitos, monócitos e neutrófilos, destacando o impacto dos transtornos depressivos nas propriedades mecânicas das células imunes primárias. A correção para testes múltiplos destaca diferenças na deformabilidade celular na fração de células grânulo-monócitos e neutrófilos em indivíduos com TDP ao longo da vida em comparação com controles saudáveis para ser mais pronunciada.

O aumento dos níveis de glicocorticoides e catecolaminas resulta em aumento da contagem de glóbulos brancos, à medida que as células se desmarginam das paredes dos vasos. Curiosamente, essas observações foram recentemente associadas ao amolecimento celular. Neste estudo, níveis elevados de glóbulos brancos circulantes em indivíduos que sofrem de transtornos depressivos não podem ser confirmados, presumivelmente devido ao menor tamanho da amostra e ao menor poder resultante para detectar as diferenças relativamente pequenas na contagem de células imunes. Por outro lado, foi encontrado aumento da deformabilidade eritrocitária em indivíduos com TDP. O controle rígido da

deformabilidade eritrocitária homeostática é discutível de grande importância para fornecer passagem através de capilares estreitos e suprimento de oxigênio tecidual, crítico para vários órgãos, incluindo o sistema nervoso central.

Sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

O eixo HPA responde a estressores agudos, incluindo estresse e ansiedade excessiva, liberando uma série de hormônios e neuroesteróides que permitem que o indivíduo reaja com uma resposta fisiológica apropriada. Quando o estresse agudo ocorre, o hipotálamo libera o fator de liberação de corticotrofina (CRF), na hipófise anterior, liberando corticotrofina ou ACTH, que atua nas glândulas suprarrenais e provoca a liberação de cortisol. O cortisol age nos receptores glicocorticoides (GC) do hipocampo e do hipotálamo para suprimir a atividade do eixo HPA regulado por um circuito de feedback negativo, evitando uma ativação crônica e prejudicial do eixo HPA. Os receptores GABA localizados no hipotálamo exercem um efeito inibitório que desliga a atividade do eixo HPA impedindo a liberação de CRF. O neuroesteróide alopregnanolona ($3\alpha,5\alpha$ -THP), o metabólico da progesterona, atua como um modelador alostérico (agonista inverso em uma proteína alvo) positivo dos receptores GABA. A ligação do alopregnanolona, a receptores GABA aumenta a ligação deste a receptores e atua no silenciamento do eixo HPA.

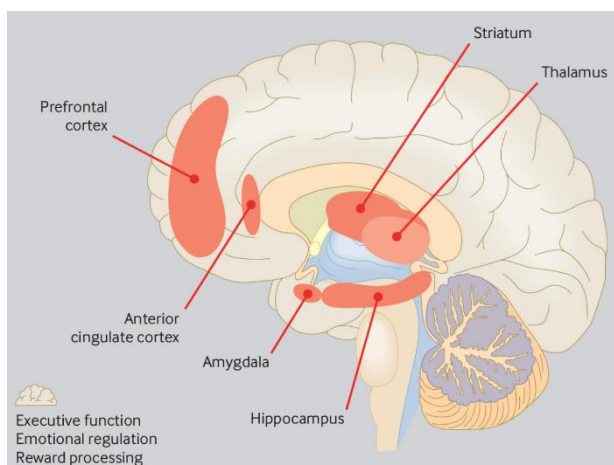
Transtornos psiquiátricos entre eles o TDP e TDM tem sido relacionado a disfunção no eixo HPA podem ser causados por fatores genéticos ou epigenéticos que afetam a função do receptor de glicocorticoide ou de GABA. A atividade do eixo HPA em deprimido está aumentada ou desregulada.

Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides são evidentes em doses farmacológicas, ao passo que, fisiologicamente, esses hormônios possuem importante papel regulatório no sistema imunológico. Vários estudos têm demonstrado que a função do RG se encontra prejudicada na depressão resultando em reduzido feedback negativo mediado por RG no eixo HPA e produção e secreção aumentadas de CRH em várias regiões cerebrais possivelmente envolvidas na etiologia da depressão. O conceito da sinalização deficiente pelo RG é um mecanismo-chave na patogênese da depressão. Os dados indicam que os antidepressivos têm efeitos diretos no RG,

conduzindo à função intensificada e à expressão aumentada do RG. O mecanismo de alteração desses receptores envolve também componentes não esteroides, tais como citocinas e neurotransmissores. (VILELA et all, 2014)

As principais anormalidades do eixo HPA na depressão maior, por exemplo, incluem aumento da secreção e reatividade do cortisol, níveis basais elevados de CRH no líquido cefalorraquidiano, bem como aumento dos volumes e da atividade da hipófise e da glândula adrenal. resistência aos glicocorticoides onde os níveis elevados de cortisol são resistentes à regulação por feedback pelo eixo HPA que está relacionado a uma disfunção dos receptores de glicocorticoides. A resistência aos glicocorticoides se desenvolva como consequência da inflamação subclínica. A inflamação subclínica aparece também em pacientes com história de trauma na infância o que leva a crer na associação entre estresse precoce e inflamação em todo tipo de depressão. Há uma associação entre a microbiota intestinal e o eixo HPA na depressão, e as evidências disponíveis são baseadas em estudos em modelos animais. Vários estressores podem afetar a abundância de *Lactobacilli*, *Bacteroides* e *Clostridium* em modelos animais, bem como a integridade intestinal. Probióticos à base de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram encontrados para restaurar a disfunção do eixo HPA induzida pelo estresse ajudam a melhorar a aprendizagem, a memória, bem como os sintomas de depressão e ansiedade.

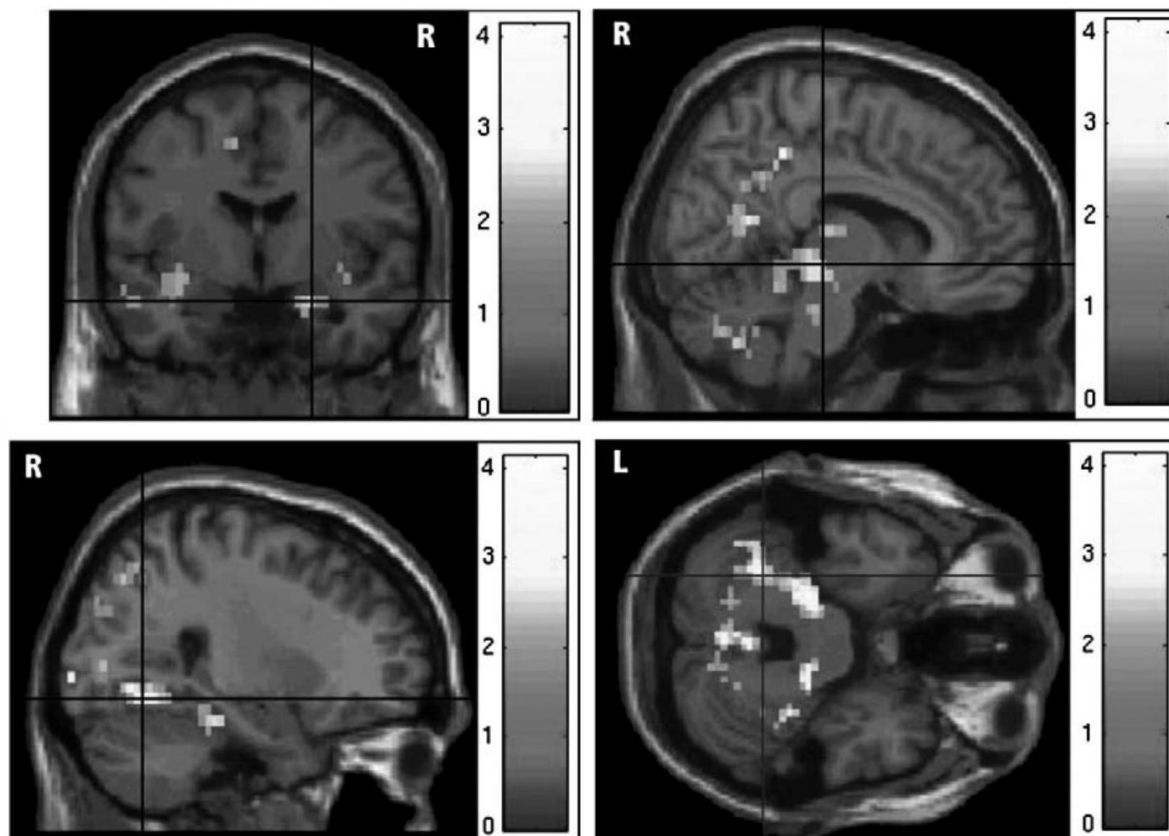
Neuroanatomia do TDP



Ativação significativamente reduzida no córtex pré-frontal dorsolateral, hiperatividade na amígdala, cíngulo anterior e ínsula. Achados sugerem envolvimento do córtex pré-frontal, cíngulo anterior, amígdala e ínsula nos circuitos neurais subjacentes à TDP.

Figura 1 Créditos da imagem em <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3618>

Figura 2- Créditos da imagem em: https://www.researchgate.net/figure/Dysthymic-patients-showed-significantly-more-right-amygdala-top-left-right-thalamic_fig1_24262516



Os pacientes distímicos mostraram significativamente mais atividade da amígdala direita (superior esquerdo), talâmico direito (superior direito), giro fusiforme direito (inferior esquerdo) e atividade cerebelar esquerda do que os controles para o contraste negativo-neutro. Os controles não mostraram significativamente mais atividade do que os pacientes para este contraste.

Há a hipótese de que a redução da neurotransmissão no sistema mesolímbico de dopamina (DA) pode sustentar alguns dos sintomas de condições depressivas. A DA mesolímbica desempenha um papel crucial no controle de incentivo, motivação e recompensa. Há também uma atividade reduzida da DA no sistema límbico, revertida pelo tratamento antidepressivo crônico.

A interrupção dos neurotransmissores serotonina, epinefrina, norepinefrina e glutamato desempenha um papel no TDP. Os neurotransmissores serotonina, dopamina e norepinefrina viajam através da massa cinzenta. Quando reduz a quantidade de massa cinzenta, atrapalha a passagem desses neurotransmissores, levando os sintomas do distúrbio.

A hipótese que sobrevive até hoje é a da “depressão monoamina”, ou seja, a depressão como transtorno é causada pela deficiência de uma monoamina, seja serotonina (5-hidroxitriptamina – 5-HT) (ansiedade de intensidade leve a moderada) ou do tipo noradrenérgico (coloração apatabólica, expressão endógena). Há estudos que destacam as alterações nas concentrações de serotonina e metabólitos de norepinefrina (noradrenalina – NA), diminuição de seus valores, mostrando que as respostas neuroendócrinas à estimulação de receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos não foram bem sucedidas, com recorrência de sintomas depressivos.

Estudos post-mortem realizados em pacientes com TDM mostraram tanto um baixo número de células gliais quanto uma alteração de sua morfologia, que é encontrada principalmente no CPF em comparação com outras regiões do cérebro. A exposição ao estresse, segundo estudos recentes, induz patologias nas células gliais, fato demonstrado pela diminuição de sua densidade no hipocampo e diminuição da densidade de astrócitos no CPF em estudos realizados em animais expostos ao estresse crônico. Os resultados sugerem que a função glial é deficiente ou mesmo comprometida no CPF e representa o substrato anatômico dos sintomas depressivos. Estamos falando aqui de uma comunicação intercelular juncional que envolve uma lacuna entre as seções, uma lacuna perceptível nos astrócitos e que, por sua vez, leva a alterações na função neural no CPF. Na depressão, encontramos hiperatividade em áreas límbicas, sabidamente associadas ao processamento de emoções. Eles são inibidos pelas áreas pré-frontais caso se tornem inadequados. Um circuito bem estabelecido que inclui o CPF lateral, CPF medial, OFC, ACC, hipocampo, tálamo e amígdala. O modelo córtico-estriatal destaca que as estruturas subcorticais são importantes no processamento da informação. Existem alças cortical-estriado-pallado-talâmicas sobrepostas localizadas em paralelo, e qualquer disfunção estriatal causa sintomas de retardo psicomotor. O tempo de reação é dependente do nível de oxigenação do sangue, que por sua vez regula a concentração, estabilidade e seletividade da atenção (dependente do nível de oxigenação do sangue – BOLD). Uma atividade aumentada é encontrada nas áreas expostas acima quando o sujeito realiza ações direcionadas a um objetivo, o que envolve tanto a emotividade quanto a cognição no nível de tomada de decisão. Encontramos um comprometimento do BOLD, bem como uma hipoatividade nas áreas corticais descritas em pessoas clinicamente deprimidas, em comparação com os grupos de controle. O PFC tem um efeito regulador inibitório

significativo nas estruturas límbicas. Quando o CPF está comprometido na depressão, o equilíbrio entre as estruturas do neurocircuito é perturbado devido à diminuição da atividade no CPF. Essa disfunção produz sintomas clínicos em termos de comportamento e intelecto, sendo a neurofisiopatologia baseada em distúrbios neuroendócrinos, distúrbios de neurotransmissores, distúrbios do sistema autônomo e disfunções imunológicas, todos característicos do TDM. Os antidepressivos aumentam as concentrações de neurotransmissores monoaminérgicos e podem reverter alterações estruturais levando a modulações benéficas no neurocircuito límbico do PFC interrompido.

Ter pais diagnosticados com depressão aumenta três vezes o risco de a prole desenvolver um episódio depressivo. Pesquisas afirmam que a história familiar não está exclusivamente relacionada aos sintomas, mas até mesmo associada a alterações estruturais neuroanatômicas

É sabido que traumas na infância levam a alterações na estrutura cerebral, apresentando um córtex insular diminuído, região do cérebro responsável pelas emoções. Não somente essa região, como também o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal medial são alterados.

A amígdala e o hipocampo regulam o sistema HPA e a resposta ao estresse de uma maneira coordenada, tanto com a hiperatividade da amígdala, relacionada a memórias inconscientes estabelecidas por mecanismos de condicionamento pela ansiedade quanto com a diminuição de atividade do hipocampo, o qual participa no armazenamento de memórias conscientes durante uma situação de aprendizado traumático. O complexo cerebral receptor do GABA apresenta densidade diminuída dos receptores benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos nas células do sangue periférico. Pelo menos dois receptores críticos, especialmente serotonina 1A, receptor do fator de liberação do corticotrofina e alguns subtipos de receptores do GABA parecem ser responsáveis por alguns dos circuitos da ansiedade.

Na depressão, a hiperatividade da amígdala pode fazê-la liberar quantidades excessivas de hormônio do estresse, que aumenta a ansiedade resultando numa maior liberação de mais hormônios resultando num aumento da amígdala, tal como o hipocampo, esta alteração no tamanho pode ser invertida, tende a decrescer, especialmente em mulheres, com a cronicidade.

CONCLUSÃO

No campo da neurociência tem vindo a ser questionadas as alterações que os transtornos depressivos podem causar nas células imunes. Um tema pertinente nos dias de hoje, em que quadros depressivos estão muito presentes.

Os estudos mais recentes neste campo têm demonstrado que as pessoas que sofreram de transtorno depressivo (TDP), a ter o diagnóstico marcado pela persistência dos sintomas depressivos por mais de dois anos, apresentam aumento da deformabilidade celular em monócitos e neutrófilos (grupo de células do sistema imunológico que tem a função de defender o organismo de corpos estranhos, como vírus e bactérias).

É ainda importante mencionar que os eritrócitos (glóbulos vermelhos ou hemácias) e os linfócitos (glóbulos brancos) foram mais deformáveis no transtorno depressivo persistente presente, desta forma pode fazer-se a associação entre o TDP ao aumento da deformabilidade das células sanguíneas.

As minhas pesquisas neste campo têm por ponto de apoio inicial este estudo que foi aprovado pelo comitê de ética local da Dresden University of Technology. Desta forma, apoiado pelo Hospital Universitário Martin Dockweiler com quem celebrei recentemente parceria, espero obter mais detalhes num estudo que leva a cabo que tem como tema as anormalidades fisiológicas mais consistentes e salientes na hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e inflamação crônica de baixo grau associada a níveis elevados de cortisol e citocinas pró-inflamatórias, respectivamente.

Neuroanatomicamente, os dados sustentam a noção de que o TDM/TDP envolvem alterações patológicas de estruturas límbicas e corticais, e que geralmente são mais aparentes em pacientes com formas mais graves ou persistentes da doença.

As principais regiões límbicas subcorticais do cérebro implicadas na depressão são a amígdala, o hipocampo e o tálamo dorsomedial. Anormalidades estruturais e funcionais nessas áreas foram encontradas na depressão. Volumes hipocampais diminuídos foram observados em indivíduos com depressão.

Níveis alterados de metabólicos são encontrados em pacientes com depressão, demonstrando o envolvimento de metabólitos de sinalização celular, componentes da membrana celular, neurotransmissores, mediadores inflamatórios e imunológicos, ativadores e precursores de hormônios e controladores do sono. A investigação de moléculas por meio da análise metabolômica poderia auxiliar na descoberta de

biomarcadores potencialmente relacionados à predisposição, desenvolvimento e prognóstico dos transtornos de depressão e outras doenças mentais.

Para quem faz uso de medicamentos, deve-se ter cuidado com a suplementação podendo aumentar o nível de substâncias que já são controladas via medicação. O TDP pode estar relacionado aos baixos níveis de serotonina, desencadeado por eventos traumáticos ou sequência de eventos impactantes negativamente. A maioria das pessoas com TDP também tem um episódio de depressão maior pelo menos uma vez em algum momento, que às vezes é chamado de “depressão dupla”. Traumas na infância levam a alterações na estrutura cerebral, apresentando um córtex insular diminuído, região do cérebro responsável pelas emoções. Não somente essa região, como também o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal medial são alterados.

Também é analisado alterações na microbiota intestinal, há uma associação entre a microbiota intestinal e o eixo HPA na depressão onde estressores podem afetar a abundância de *Lactobacilli*, *Bacteroides* e *Clostridium*, bem como a integridade intestinal. Probióticos à base de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ajudam restaurar a disfunção do eixo HPA induzida pelo estresse e a melhorar a aprendizagem, a memória, bem como os sintomas de depressão e ansiedade.

TDP tem sido relacionado a disfunção no eixo HPA que podem ser causados por fatores genéticos ou epigenéticos; afetam a função do receptor de glicocorticoide ou de GABA. A atividade do eixo HPA em deprimido está aumentada ou desregulada.

A hiperatividade do eixo HPA, a inflamação crônica de baixo grau e a composição lipídica perturbada combinadas, resultando em aumento da deformabilidade das células sanguíneas, potencialmente levam à integridade geral reduzida e à funcionalidade alterada das células sanguíneas.

REFERÊNCIAS

BLAŻEJ Misiak, Igor Łoniewski, Wojciech Marlicz, Dorota Frydecka, Agata Szulc, Leszek Rudzki, Jerzy Samochowiec. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota?, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 102, 2020, 109951, ISSN 0278-5846. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>.

- CHEN R, Cui Z, Capitão L, Wang G, Satterthwaite T D, Harmer C et al. Precision biomarkers for mood disorders based on brain imaging *BMJ* 2020; 371: m3618. <https://doi:10.1136/bmj.m3618>
- GL Gessa, Dysthymia and depressive disorders: dopamine hypothesis, *European Psychiatry*, Volume 11, Supplement 3, 1996, Pages 123s-127s, ISSN 0924-9338, [https://doi.org/10.1016/0924-9338\(96\)85186-8](https://doi.org/10.1016/0924-9338(96)85186-8)
- GRIFFITHS J, et al. "Dysthymia: A Review of Pharmacological and Behavioral Factors," *Molecular Psychiatry*. Vol. 5, No. 3, pp. 242–61. (2000)
- TRIFU, Simona Corina et al. "Brain changes in depression." *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie* vol. 61,2 (2020): 361-370. doi:10.47162/RJME.61.2.06
- WALTHER, A., Mackens-Kiani, A., Eder, J. et al. Depressive disorders are associated with increased peripheral blood cell deformability: a cross-sectional case-control study (Mood-Morph). *Transl Psychiatry* 12, 150 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01911-3>
- VILETA, Lúcia Helena Moraes; Juruena, Mario Francisco. Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. (2014) <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000031>
- Persistent depressive disorder (dysthymia), Acessível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/persistent-depressive-disorder/symptoms-causes/syc-20350929>, acessido a 11 de abril de 2022.
- Dysthymia. Acessível em: https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/dysthymia, acessido a 4 de abril de 2022.