



O papel da inflamação

Desafio para a medicina: 350 milhões de pessoas foram diagnosticadas com depressão, mas um terço dos pacientes não responde aos tratamentos

Pesquisadores explicam como um processo natural do corpo para combater infecções e lesões pode afetar o cérebro e causar sintomas típicos da depressão, quando se torna crônico. Segundo especialistas, esse conhecimento poderá revolucionar a abordagem terapêutica

» PALOMA OLIVETO

Epidemia que afeta 350 milhões no mundo e mais de 16,3 milhões de brasileiros, a depressão é um dos desafios da medicina moderna: apesar de avanços na neurociência e na variedade de medicamentos disponíveis, um terço dos pacientes não responde aos tratamentos convencionais. Agora, aumentam as evidências científicas de que, em muitos casos, a peça faltante do quebra-cabeça é a inflamação, uma resposta natural do sistema imunológico a infecções ou lesões, mas, que, ao se tornar crônica, afeta todo o organismo, incluindo o cérebro.

"Estamos começando a entender que a depressão não é uma entidade única, mas um conjunto de condições que podem ter causas biológicas distintas", afirma Weihong Lu, pesquisadora da Escola de Medicina e Saúde do Instituto de Tecnologia de Harbin, na China. Ela é a principal autora de um estudo publicado na revista *Pharmacological Research* que descreve as múltiplas formas como a inflamação crônica pode se associar à depressão. "Em cerca de um terço dos pacientes, há sinais claros de inflamação sistêmica e cerebral, o que muda completamente nossa abordagem terapêutica", afirma

A teoria complementa a chamada hipótese monoaminérgica, segundo a qual o distúrbio é consequência de desequilíbrios em neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina. "Hoje, sabemos que a inflamação pode interferir nos mesmos sistemas ligados aos neurotransmissores, como serotonina, dopamina e glutamato, além de afetar a neuroplasticidade, que é a capacidade do cérebro de se adaptar", explica Marcel Fúlvio Padula Lamas, coordenador da psiquiatria do Hospital Albert Sabin, em São Paulo. "Em muitos pacientes, esses mecanismos caminham juntos: a inflamação pode agravar alterações químicas já existentes, e desequilíbrios de neurotransmissores também podem estimular processos inflamatórios."

Marcadores

O que os estudos têm demonstrado é que pessoas com transtorno depressivo maior (TDM) frequentemente apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios no sangue, como interleucinas, fator de necrose tumoral alfa e proteína C reativa (PCR). Essa resposta imunológica pode ser desencadeada por infecções, estresse crônico, obesidade, disbiose intestinal ou outras condições inflamatórias, e desencadear uma cascata de eventos no cérebro.

No sistema nervoso central, as microglias — células imunes residentes do cérebro — desempenham um papel crucial.

Opções promissoras para o arsenal

Atualmente, algumas pesquisas exploram o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para o arsenal terapêutico da depressão, uma abordagem ainda preliminar e em testes. Entre as substâncias estudadas por pesquisadores da Universidade Médica de Tianjin, na China, AINEs como ibuprofeno e celecoxibe, mostraram resultados promissores quando usados em conjunto com antidepressivos, acelerando a resposta ao tratamento e melhorando as taxas de remissão, em um estudo que analisou mais de 500 receptores-alvos desses medicamentos no cérebro.

Além disso, os moduladores de citocinas,

Três perguntas para

HELENA MOURA, PSIQUIATRA, PROFESSORA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (UNB) E CEO DA APUÍ SAÚDE MENTAL

Que evidências científicas mais recentes reforçam a ligação entre inflamação e depressão?

Há muito tempo, pesquisadores têm buscado entender os mecanismos neurobiológicos para a depressão, mas nos últimos anos a percepção de que o cérebro é um órgão hermeticamente isolado do restante do corpo foi perdendo força. Nesse sentido, a semelhança entre sintomas depressivos e gripais, além da associação da depressão com outras doenças inflamatórias, passou a chamar a atenção dos pesquisadores. Vários estudos já mostraram a associação entre o diagnóstico de depressão e substâncias inflamatórias elevadas no sangue e esses achados vêm se mantendo. Revisões recentes seguem mostrando biomarcadores inflamatórios (sobretudo PCR/CRP e IL-6) mais altos em pessoas com depressão, reforçando a associação e a ideia de subtipos inflamatórios dentro do transtorno.

Quais os principais desafios para transformar a hipótese inflamatória em protocolos clínicos?

Primeiro, a heterogeneidade: depressão é um "guarda-chuva" — nem todo



Ed Alves/CB/DA Press

paciente inflama, e nem toda inflamação é igual (marcadores, sintomas, comorbidades). Além disso, a depressão é um transtorno multifatorial e focar em apenas um dos fatores associados pode não ser suficiente para a melhora clínica. Depois, a estratificação, pois a princípio não temos um padrão de normalidade como temos para a anemia, por exemplo. Também precisamos compreender quais sintomas respondem melhor (somáticos/cognitivos versus afetivos). Além disso, faltam ensaios clínicos randomizados

grandes, com seguimento prolongado, para anti-inflamatórios não-esteroides e antibióticos com ação anti-inflamatória. O sinal de eficácia é promissor em subgrupos, mas não universal.

Há perspectivas de que, no futuro, exames laboratoriais possam ajudar a personalizar o tratamento da depressão com base no perfil inflamatório?

Esse é um dos objetivos dos estudos com biomarcadores. Enquanto "por fora", os quadros de depressão pareçam iguais, é possível que internamente os processos biológicos subjacentes sejam distintos. Assim, os exames poderiam nos ajudar a distinguir quais as melhores intervenções para cada caso (também chamado de medicina de precisão). Porém, ainda falta padronizar os estudos, definir pontos de corte clínicos replicáveis e aplicáveis na prática e conduzir ensaios clínicos com desfechos funcionais, ou seja, ver quais sintomas de fato melhoram. Vários protocolos já estão em curso. (PO)



Estamos começando a entender que a depressão não é uma entidade única, mas um conjunto de condições que podem ter causas biológicas distintas"

Weihong Lu, pesquisadora da China

Quando ativadas por citocinas inflamatórias, hormônios do estresse ou bactérias, elas podem liberar substâncias neurotóxicas e alterar a função neuronal. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram aumento significativo da proteína transportadora translocadora (TSPO), um marcador de ativação microglial, em regiões como o córtex cingulado anterior e o hipocampo, ligados à regulação emocional e à cognição, de pacientes diagnosticados com depressão.

Segundo a psiquiatra Helena Moura, professora de Medicina na Universidade de Brasília (UnB), a inflamação crônica

também interfere na plasticidade neural — a capacidade do cérebro de formar novas conexões. "As citocinas podem alterar a conectividade de redes cerebrais cruciais para a depressão, impactando motivação, processamento de recompensa e autorreflexão — mecanismos ligados a apatia e fadiga", diz Weihong Lu, ressaltando que o processo também altera um circuito responsável pela liberação do cortisol, criando um ciclo vicioso de desequilíbrio hormonal e imunológico.

Intestino

Outro fator destacado pelo estudo chinês é o desequilíbrio do microbioma intestinal. Alterações na composição da microbiota — fenômeno conhecido como disbiose — podem levar ao aumento da permeabilidade do órgão, permitir que endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias cheguem ao cérebro e atravessem a barreira protetora, o que contribui para a neuroinflamação. "O intestino e o cérebro estão em diálogo constante. Quando essa comunicação é perturbada, por exemplo, por uma inflamação crônica no intestino, e isso pode se refletir diretamente no humor e no comportamento", observa Lu.

O psiquiatra Eric Cretaz, do Hospital

Sírio-Libanês, destaca que outra associação prejudicial entre inflamação e depressão é que a primeira pode afetar a resposta ao tratamento. "Pacientes com níveis mais altos de interleucinas inflamatórias tendem a responder de forma menos satisfatória aos antidepressivos. Há algumas evidências de que esses medicamentos possam reduzir discretamente os níveis desses marcadores, mas o impacto prático é pequeno", explica Cretaz.

É possível, inclusive, que a inflamação não seja apenas a causa, mas consequência da depressão. "A relação é de mão dupla", assinala Marcel Fúlvio Padula Lamas, do Hospital Albert Sabin. Segundo o psiquiatra, já foi demonstrado um risco elevado do transtorno mental em pessoas que usam medicamentos como o interferon, citocina usada para o combate de infecções e células tumorais.

O médico ressaltou que também é verdade que quadros depressivos prolongados elevam a inflamação, seja por estresse crônico, má alimentação, alterações do sono, sedentarismo ou doenças associadas, como obesidade e diabetes. "Na prática, é importante avaliar em cada caso se a inflamação está atuando como gatilho ou como consequência, porque isso muda a forma de tratar."

Relação prejudicial

A inflamação crônica pode desencadear um ciclo de estresse e distúrbios de humor, com mecanismos como o aumento de citocinas inflamatórias e a ativação do sistema imunológico, contribuindo para os sintomas depressivos.

O que é?

Um processo natural: maneira natural do corpo combater infecções, reparar tecidos danificados e se proteger contra ameaças. Enquanto a aguda e temporária é benéfica, a crônica é um estado inflamatório prolongado que pode ser prejudicial.

Como afeta a depressão

Desequilíbrio de neurotransmissores: a inflamação crônica pode interromper os mensageiros químicos do cérebro, como a serotonina e a dopamina, levando a desequilíbrios de humor.

Danos à barreira hematoencefálica:

citocinas inflamatórias podem enfraquecer a barreira hematoencefálica, tornando-a mais permeável e permitindo que moléculas inflamatórias entrem no cérebro e causem neuroinflamação.

Neuroinflamação: na inflamação dentro do próprio cérebro pode causar problemas cognitivos e de humor.

Disrupção hormonal: pode afetar os níveis de hormônios do estresse, como o cortisol, e outros hormônios, impactando o humor e a cognição.

Neuroplasticidade reduzida: pode prejudicar a capacidade do cérebro de se adaptar e formar novas conexões.

Estresse oxidativo: pode aumentar o estresse oxidativo, que danifica as células cerebrais.

Ciclo de estresse: O estresse pode desencadear uma resposta inflamatória, que por sua vez causa distúrbios de humor, levando a mais estresse, criando um ciclo vicioso.

FATORES ASSOCIADOS

- Estressores psicossociais (abuso, trauma)
- Obesidade, má alimentação, sedentarismo
- Certas infecções, doenças autoimunes
- Distúrbios do sono
- Idade

Fonte: Universidade de Yale

Arquivo pessoal



Marián García: cuidado com informações da internet

A farmacêutica, nutricionista e divulgadora científica espanhola Marián García lembra, porém, que as estratégias complementares para o tratamento da depressão precisam ser validadas por estudos robustos. Ela ressaltou a importância da orientação médica e aconselha desconfiar de fórmulas fáceis, muitas vezes anunciadas por criadores de conteúdo digital e produtores de suplementos. "A 'polipílula' anti-inflamatória mais eficaz é gratuita e se chama miocina ou exercina, produzida por meio de exercícios físicos. Em outras palavras, exercícios regulares, treinamento de força, combinados com uma dieta adequada, são melhores do que qualquer suplemento." (PO)