

Quando a DEPRESSÃO é INFLAMATÓRIA

Ensaio clínico piloto no Reino Unido testa a hipótese de que, em alguns pacientes, o transtorno mental está associado ao sistema imunológico. O bloqueio de uma proteína envolvida em doenças autoimunes resultou em remissão de sintomas físicos

» PALOMA OLIVETO

Palavra de especialista

Via de mão dupla

Hoje, está cada vez mais sustentada a teoria inflamatória da depressão. E o que é isso? A depressão e o sistema imunológico têm uma via de mão dupla. O estresse crônico desregula o organismo, aumentando substâncias pró-inflamatórias, chamadas citocinas ou interleucinas, que afetam o cérebro. Inversamente, quadros depressivos diminuem a resposta imunológica, deixando o corpo vulnerável a infecções e mantendo um estado de inflamação persistente. Em resumo, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como a proteína C reativa) alteram neurotransmissores no sistema nervoso central, gerando sintomas como desânimo, fadiga e tristeza. Isso explicaria talvez por que pacientes com doenças inflamatórias crônicas, doenças autoimunes e portadores de lesões osteomusculares crônicas costumam ter mais depressão que as pessoas saudáveis. Estudos como o da Universidade de Bristol são promissores, mas é necessário haver cada vez mais pesquisas mostrando a mesma evidência. Assim, talvez no futuro seja possível estabelecer tipologias como subtipos de depressão (por exemplo associadas ou não a doenças inflamatórias) e exames ou biomarcadores específicos da depressão.

MATHEUS CHEIBUB,
psiquiatra clínico do
Sírio-Libanês, em São Paulo

a antidepressivos. Os participantes também apresentavam níveis elevados de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), um marcador de inflamação no organismo, além de sintomas físicos associados à doença, como fadiga intensa, alterações no

Para até 30% dos pacientes de depressão, os sintomas não melhoram com medicamentos tradicionais. Especialistas defendem que há diversos subtipos da doença



PxHere/Divulgação

U sado há anos para tratamento de artrite reumatoide, um medicamento imunobiológico pode abrir uma nova frente no combate à depressão resistente às abordagens tradicionais. Em um estudo publicado na revista *Jama Psychiatry*, pesquisadores do Reino Unido descrevem o primeiro ensaio clínico que testa a chamada hipótese inflamatória da doença. Embora ainda piloto, os resultados sugerem que, para parte dos pacientes, a condição não se relaciona apenas a um desequilíbrio químico no cérebro, mas a um estado persistente de inflamação no organismo.

A pesquisa foi conduzida por cientistas das universidades de Bristol e Cambridge, e testou o tocilizumabe, remédio que bloqueia a proteína interleucina-6 (IL-6), uma molécula produzida naturalmente pelo sistema imunológico. Em situações normais, ela ajuda o corpo a combater infecções e a reparar tecidos. O problema surge quando a IL-6 mantém-se ativada. Acredita-se que, nesse caso, a substância interfira na comunicação entre os neurônios e afete regiões cerebrais ligadas ao humor, à motivação e ao prazer.

O medicamento escolhido pelos cientistas é usado em doenças associadas a inflamações e a condições autoimunes e ficou conhecido na pandemia de covid-19 por ajudar a conter reações graves em alguns pacientes hospitalizados, causadas pela “tempestade de citocinas”. No estudo atual, os pesquisadores queriam saber se o mesmo mecanismo poderia beneficiar pessoas com um tipo de depressão que resiste aos antidepressivos.

Sintomas

A pesquisa incluiu 30 adultos com depressão moderada a grave, todos com histórico de resposta insuficiente

sono, apetite e nos níveis de energia. Os voluntários receberam uma infusão única de tocilizumabe ou placebo e foram acompanhados durante quatro semanas.

Os cientistas observaram que, apesar de o estudo ser pequeno demais para demonstrar diferenças estatisticamente definitivas, o grupo que recebeu o medicamento apresentou melhora consistente ao longo do tempo. Os efeitos foram visíveis, especialmente, em sintomas físicos da depressão, como fadiga e ansiedade.

Na avaliação final, após 28 dias, 53,9% dos pacientes tratados com tocilizumabe entraram em remissão dos sintomas depressivos, contra 31,3% registrados no braço placebo. Uma resposta clínica significativa ocorreu em 46,2% dos voluntários do primeiro grupo, comparado a 18,8% entre aqueles que receberam apenas solução salina.

“Estima-se que a depressão afete cerca de 10% a 20% das pessoas em todo o mundo durante a vida, mas, para cerca de 30% pacientes, os tratamentos atuais não são suficientemente eficazes”, observou, em nota, Éimear Foley, pesquisadora sênior em imunopsiquiatria e autora principal do artigo. “Nosso estudo nos aproxima de uma abordagem da depressão mais personalizada, em que os tratamentos são escolhidos para melhor se adequarem à biologia de cada pessoa. Isso nos ajudará a fornecer o tratamento certo para os pacientes certos no momento certo.”

Hipótese

A hipótese inflamatória da depressão vem sendo construída há mais de duas décadas. Estudos anteriores já haviam mostrado que pessoas com a forma

resistente da doença apresentam níveis mais altos de citocinas inflamatórias, entre elas a IL-6 e a proteína C reativa. Também se sabe que algumas enfermidades do tipo aumentam o risco de transtornos de humor. A novidade agora foi observar, em um ensaio com grupo de tratamento e placebo, que o bloqueio de um mecanismo da inflamação melhorou sintomas associados.

“Os resultados reforçam a ideia de que existe um subtipo inflamatório de depressão e que a inflamação pode participar ativamente do mecanismo da doença”, explica Marcel Fúlvio Padula Lamas, médico psiquiatra e coordenador da Psiquiatria do Hospital Albert Sabin, em São Paulo. “O fato de a melhora ter sido mais evidente em sintomas como fadiga, perda de energia e dificuldade de concentração reforça

a hipótese de que existem diferentes subtipos biológicos de depressão. Esses sintomas têm forte associação com inflamação e lembram o chamado *sickness behavior*, um padrão típico de estados inflamatórios do organismo.”

Os pesquisadores destacam que os resultados ainda não provam a eficácia do tratamento, mas indicam um caminho promissor. “As descobertas sugerem que a via da IL-6 pode ser um novo alvo terapêutico para a depressão associada à inflamação”, escreveram, no artigo. Porém, são necessários muitos outros testes antes de se recomendar o tocilizumabe nesses casos. Além disso, os autores fazem um alerta: não se deve usar medicamentos anti-inflamatórios por conta própria. O tocilizumabe é uma droga potente, de uso hospitalar e monitorado, lembram.

Três perguntas para

CAROLINA GUEDES, psiquiatra do INKI Consultas Médicas Particulares

O que o novo estudo acrescenta ao que já se sabe sobre a relação entre depressão e o sistema imunológico?

Durante muito tempo, a depressão foi vista quase exclusivamente como um problema de serotonina — o famoso “desequilíbrio químico” que os antidepressivos corrigiriam. Essa visão nunca foi completa, e a ciência vem mostrando isso há anos. Já sabíamos que pessoas com doenças inflamatórias, como artrite reumatoide

ou lúpus, têm taxas muito mais altas de depressão. Já sabíamos que crianças com inflamação elevada no sangue têm mais chance de desenvolver depressão na vida adulta. O que não tínhamos ainda era um teste clínico controlado questionando diretamente: “Se eu bloquear essa inflamação em pessoas deprimidas, elas melhoram?”. Esse estudo fez exatamente isso. Pela primeira vez, pesquisadores usaram um medicamento que já existe — o tocilizumabe, usado há anos para artrite reumatoide — em pacientes com depressão grave que não haviam melhorado

com antidepressivos convencionais. E observaram uma tendência de melhora, especialmente em fadiga, falta de energia e disposição.

Se os resultados forem confirmados, quem poderia se beneficiar mais desse tipo de tratamento?

O perfil que mais se beneficiaria dessa abordagem anti-inflamatória seria o de pessoas que, além do humor deprimido, apresentam sintomas muito físicos e persistentes: uma fadiga que não passa nem com descanso, falta de energia para fazer qualquer coisa, alterações de

apetite, dificuldade de concentração, sensação de corpo pesado. Pessoas que já tentaram dois, três, quatro antidepressivos diferentes e não responderam bem. E que, ao fazer um exame de sangue simples, mostram uma inflamação crônica de baixo grau, não uma infecção, não uma doença autoimune diagnosticada, mas um estado inflamatório silencioso que o corpo carrega.

Esse grupo representa aproximadamente 30% das pessoas com depressão, segundo estudos populacionais. Ter uma alternativa terapêutica para elas seria um avanço muito significativo.

O resultado sugere que existem tipos diferentes de depressão?

Sim. O que chamamos de depressão é, na verdade, um guarda-chuva que abriga experiências muito diferentes. Duas pessoas podem receber o mesmo diagnóstico e ter perfis completamente distintos, uma com tristeza intensa, choro fácil e pensamentos negativos; outra com humor anestesiado, corpo sem energia, sono excessivo e incapacidade de sentir prazer em qualquer coisa. O que esse estudo sugere é que o segundo perfil (aquele mais físico, mais somático, com fadiga no centro) tem uma relação mais direta com a inflamação. (PO)

Arquivo pessoal



EBOLA



Suprimentos de saúde saindo do Quênia para a República Democrática do Congo

Risco para o mundo é baixo, diz OMS

O risco de propagação global de ebola é baixo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Contudo, o perigo permanece elevado na África Central, onde uma epidemia matou pelo menos 139 pessoas. Em uma coletiva de imprensa, o diretor-geral da agência da ONU, Tedros Adhanom Ghebreyesus, lembrou ontem que, além dos casos confirmados, há cerca de 600 suspeitos, estimativa que deve se elevar. “Prezamos que os números continuarão aumentando, devido ao tempo que o vírus ficou circulando antes da detecção do surto”, acrescentou.

Por enquanto, a epidemia está localizada na República Democrática do Congo (RDC), com duas notificações na vizinha Uganda, incluindo um óbito. Ontem, o comitê de emergências da OMS, responsável por formular recomendações aos Estados, voltou a se reunir em Genebra. Segundo os especialistas, o caso da RDC não responde aos critérios de emergência pandêmica, mas eles também alertaram que o vírus se propaga rapidamente.

“Há vários fatores que justificam uma grande preocupação com a possibilidade de uma propagação

maior e mais mortes”, declarou Ghebreyesus. O ebola provoca uma febre hemorrágica especialmente letal, mas o vírus, que causou mais de 15 mil mortes na África nos últimos 50 anos, é relativamente menos contagioso do que, por exemplo, a covid-19 ou o sarampo.

No domingo, a OMS declarou que a situação é uma emergência de saúde pública de importância internacional — o segundo nível mais elevado de alerta segundo Regulamento Sanitário Internacional —, o que desencadeou reações em diversos países. Não existe

vacina ou tratamento específico para a cepa do vírus responsável pela epidemia atual na RDC, o Bundo-bugyo, elevando a necessidade de vigilância contínua, segundo o organismo da ONU.

Em nota, a Sociedade Brasileira de Infectologia destacou a necessidade de identificar precocemente viajantes de áreas afetadas com sintomas compatíveis. “O risco para a população brasileira permanece baixo, mas o cenário exige monitoramento constante pelas autoridades sanitárias nacionais e internacionais”, alertou a SBI. (PO)