



Um novo paradigma para a depressão

A cura não depende só de pílulas, mas de uma combinação de estímulos que auxiliam a reavaliação de idéias e emoções, e com mudanças no dia-a-dia para diminuir o estresse

Beatriz Helena de Assis Pereira

Há quase 50 anos uma substância desenvolvida para o tratamento da tuberculose – a iproniazida – revelou-se uma arma eficaz no combate à depressão. A droga inaugurava a era dos antidepressivos, uma das classes de medicamentos mais vendidos na atualidade. Seria, então, a depressão um fenômeno químico? É essa a pergunta que levanta Eero Castrén, do Centro de Neurociência da Universidade de Helsinque, na Finlândia, em artigo publicado na *Nature Reviews Neuroscience*, em março de 2005.

Paralelamente ao desenvolvimento da iproniazida, descobriu-se que a imipramina, um anti-histamínico experimental com estrutura molecular tricíclica, também apresentava efeito antidepressivo. As duas drogas, imipramina e iproniazida, revolucionaram o tratamento dos distúrbios de humor.

Na depressão, a concentração de neurotransmissores, como a serotonina e a noradrenalina (moléculas da classe das aminas biológicas), encontra-se diminuída na fenda sináptica, o espaço entre dois neurônios. Os cientistas descobriram que tanto a imipramina como a iproniazida aumentavam a concentração extracelular de

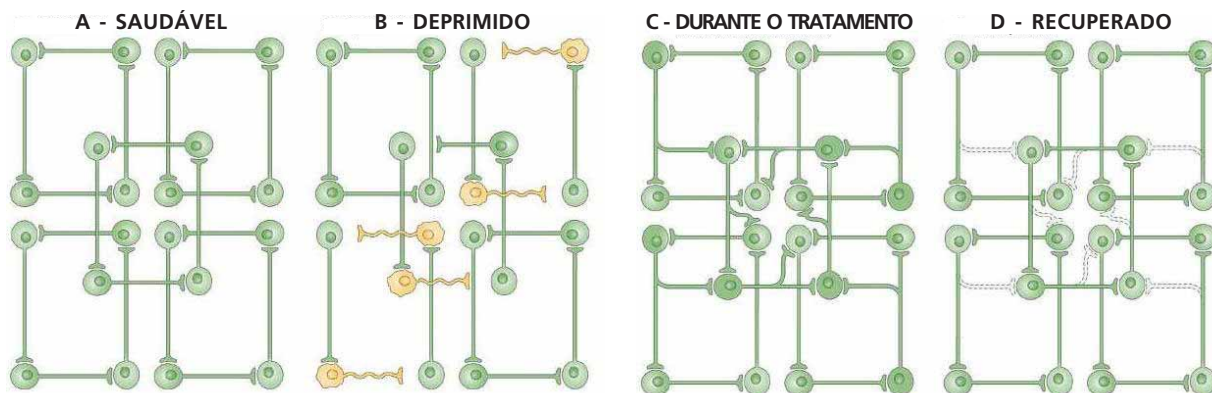
serotonina e noradrenalina – moléculas que permitem a comunicação química entre os neurônios – no cérebro, embora com mecanismos de ação diferentes. A imipramina, carro-chefe dos antidepressivos tricíclicos, bloqueava a recaptura de neurotransmissores nas terminações neuronais e, com isso, permitia que níveis adequados dos neurotransmissores permanecessem à disposição do neurônio seguinte. A iproniazida, por sua vez o carro-chefe dos antidepressivos da classe dos IMAO (inibidores de monoamina-oxidase), inibe a ação da enzima chamada monoamina-oxidase que metaboliza as monoaminas, entre elas a serotonina e a noradrenalina. Com a inibição da enzima, o nível dos neurotransmissores também permanece elevado e o paciente que sofre de depressão recupera o humor.

Com base na hipótese química, a indústria farmacêutica desenvolveu diversos antidepressivos que se revelaram menos dotados de efeitos colaterais, mas que, para surpresa de muitos, não são tão mais eficazes do que os primeiros antidepressivos descobertos. E o que é mais relevante: o tratamento por eletroconvulsivoterapia (ECT), o eletrochoque,

continua a ser considerado o tratamento mais eficaz contra a depressão severa.

Atividade molecular A hipótese química da depressão presume que os distúrbios do humor, como a depressão e o transtorno bipolar, são produzidos por alteração na produção ou na atividade de moléculas no cérebro. Segundo ela, os antidepressivos funcionariam ao agir de modo contrário a essas alterações moleculares. Motivados por essa hipótese e pelo fato de que esses distúrbios são familiares (predispostos à herança genética), os pesquisadores buscam soluções em moléculas que são ou deixam de ser produzidas nas células pela ação/inibição de genes, na esperança de descobrir novas moléculas que possam ser usadas no desenvolvimento de novas drogas antidepressivas.

Entretanto, muitos “poréns” rondam essa hipótese: nem todo antidepressivo é eficaz para todas as pessoas que sofrem de depressão; a depressão se manifesta de formas diferentes; os remédios parecem perder o efeito após algum tempo de uso; muitos dias se passam para que os



A - Cérebro saudável a informação é processada em redes neuronais que se sobrepõem parcialmente
B - Na depressão a informação é processada em algumas redes que não funcionam de modo adequado
C - Durante o tratamento os antidepressivos melhoram a conectividade das redes neuronais
D - Na recuperação sinapses dependentes de atividade são selecionadas; estabilizam-se as sinapses ativas e as redes neuronais

remédios comecem a agir. Para muitas pessoas com depressão severa, os remédios parecem não ser a solução. Nos últimos anos, um outro modo de explicar a depressão vem ganhando terreno: a hipótese da rede neuronal.

De acordo com a nova hipótese, problemas de comunicação na rede neuronal poderiam levar à depressão e os antidepressivos atuariam melhorando o processamento da informação na rede de neurônios afetada. Para aqueles que defendem essa idéia, o principal papel do sistema nervoso não é o de lidar com substâncias químicas, mas sim o de processar e armazenar informações. Embora os neurotransmissores sejam cruciais para a transferência de informação entre os neurônios, a informação no cérebro não é armazenada sob a forma química, mas sim parece ser processada por complexas interações de redes neuronais. É importante destacar que, de acordo com essa hipótese, essas redes se desenvolveriam pela interação do organismo com o meio e tanto a estrutura neuronal como a neurotransmissão nessas redes seriam constantemente refinadas pela plasticidade das sinapses. Uma desordem do sistema nervoso, incluindo a depressão, poderia representar um distúrbio no processamento da informação mais do que do balanço químico das moléculas mediadoras do sinal nervoso.

Vale esclarecer que as duas hipóteses não são mutuamente excludentes. De acordo com a nova hipótese, os antidepressivos iniciariam o processo de auto-reparação celular, enquanto a plasticidade das redes neuronais e a melhora na neurotransmissão química cooperariam no processo e, gradualmente, melhorariam os sintomas depressivos.

Redes neuronais As descobertas mais recentes de que certas áreas cerebrais, como o hipocampo, apresentam volume reduzido em pacientes que apresentam depressão e que sofreram trauma na infância suportam a hipótese de que os distúrbios do humor estão associados ao comprometimento de redes neuronais cruciais e que a ação dos antidepressivos poderia resultar em reorganização morfológica e fisiológica de conexões neuronais específicas no cérebro.

Uma das evidências mais importantes para a hipótese da rede neuronal é a de que os antidepressivos aumentam a produção de novos neurônios no hipocampo de roedores. Em outras palavras, ocorre neurogênese em áreas cerebrais estratégicas.

A nova hipótese poderia explicar porque os antidepressivos são eficazes para as mais variadas desordens do sistema nervoso, incluindo ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, distúrbios alimentares, dor crônica. Ela dá conta também de

explicar porque outras abordagens, como a psicoterapia e o ECT são eficazes e, principalmente, porque a combinação de diferentes intervenções, como psicoterapia mais antidepressivos, tem se revelado como a forma mais eficiente no tratamento da depressão. Vale a pena acrescentar a combinação de psicoterapia com a estimulação magnética transcraniana, que se tem revelado eficaz para diferentes distúrbios do cérebro (a esse respeito, leia-se o artigo “As Promessas da Terapia Magnética”, em REPORTAGEM nº 58, de julho de 2004).

A mudança de paradigma é significativa: deixa-se de olhar somente para as moléculas e passa-se a olhar para um ser que é social, cujo cérebro processa informação através de redes neuronais com elevado grau de plasticidade, que se utiliza de neurotransmissores. Passa-se a olhar para um ser que, quando está doente, não se cura mediante a ingestão de pílulas que aumentam o teor de neurotransmissores em seu cérebro, mas que se recupera pela reorganização de redes neuronais de alta plasticidade, num processo que se beneficia de drogas ou estímulos que aumentam o nível de transmissores, de métodos que auxiliam na reavaliação de idéias e emoções, de mudanças no dia-a-dia que envolvem a diminuição do stress. ■

Beatriz Helena de Assis Pereira é bióloga e jornalista.