

Genes mais ligados a depressão e seu possível tratamento

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.025-008>

Eduardo Garcia Sodre

Kamile Maria Saboia Moreira

Graduada em Medicina
Instituição: UNIFACISA
E-mail: kamilesaboia@hotmail.com

Daniel Studart Corrêa Galvão

Grau de formação: Graduando de Medicina
Instituição: UniCEUB
E-mail: danielsc.galvao@gmail.com

Paulo Henrique Flores Dotto

Grau de formação mais alto: Graduando em Medicina
Instituição acadêmica: São Leopoldo Mandic - Araras
E-mail: paulo.dotto@live.com

Leticia dos Reis Nunes

Grau de formação mais alto: graduada em medicina
Instituição: UNICEPLAC
E-mail: letreiss07@gmail.com

Matheus Henrick Pereira de Almeida

Highest level of education: Graduating in Medicine
Academic institution: IMEPAC University Center
E-mail: matheus.henrick@aluno.imepac.edu.br

Thaylisson Davi Silva Fagundes

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: UNIVERSIDADE BRASIL
E-mail: tasson1998@gmail.com

Ycaro Martins de Paiva

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: Vale do Rio Doce University - Univale
E-mail: ycaromp@hotmail.com.br

Matheus Santos de Almeida

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: Federal University of Rio de Janeiro - UFRJ
E-mail: almeida.matheusmd@gmail.com

Laryssa Pixinine Bittencourt Fernandes

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
E-mail: laryssa.pixinine@gmail.com

Luiz José da Rocha Neto

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: UNIFENAS

Fernando Jyo Suguita

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: Unisa - Santo Amaro University
E-mail: suguitinha@gmail.com

Yasmin Luiza Peruzzo

Highest level of education: Graduating in Medicine
Academic institution: UNIVALE
E-mail: Yasluhpe900@gmail.com

Vitor Montanha da Silva

Highest level of education: Graduating in Medicine
Academic institution: UNICESUMAR
E-mail: vitormontanha123@gmail.com

Giovana Aleixo Klavdianos

Highest level of education: Graduating in Medicine
Academic institution: Euroamerican University Center
E-mail: gigi-nana@hotmail.com

Marcela Souza Carvalho da Costa Priscinotte

Highest level of education: Graduated in Medicine
Academic institution: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
E-mail: marcelascarvalhoc@gmail.com

Marcus Vinícius Tavares Fogaça

Highest level of education: Graduating in Medicine
Academic institution: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
E-mail: marcusvtfogaça@gmail.com

RESUMO

A depressão é considerada um dos transtornos psiquiátricos mais comuns e graves, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Ela se destaca como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. No Brasil, estudos epidemiológicos indicam que a prevalência de depressão ao longo da vida atinge cerca de 15,5% da população, um índice alarmante que evidencia a importância de se compreender melhor essa condição.



Palavras-chave: Depressão, Fatores genéticos, Terapias.



1 INTRODUÇÃO

A depressão é considerada um dos transtornos psiquiátricos mais comuns e graves, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Ela se destaca como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. No Brasil, estudos epidemiológicos indicam que a prevalência de depressão ao longo da vida atinge cerca de 15,5% da população, um índice alarmante que evidencia a importância de se compreender melhor essa condição.

A etiologia da depressão é complexa e multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores ambientais, psicológicos, biológicos, sociais e genéticos. A compreensão dessas múltiplas influências é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Entre os fatores identificados, a predisposição genética tem se mostrado particularmente relevante, contribuindo com cerca de 40% da suscetibilidade ao desenvolvimento da depressão.

Diante da alta prevalência e do impacto significativo da depressão, muitos estudos têm se concentrado em desvendar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à doença. A investigação científica tem avançado no sentido de identificar os genes envolvidos e compreender como suas variações podem influenciar a predisposição à depressão. Esse conhecimento é crucial não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para a criação de estratégias terapêuticas que possam ser ajustadas conforme o perfil genético de cada indivíduo.

A correta compreensão dos principais genes associados à depressão é, portanto, fundamental para a adequação do tratamento, permitindo intervenções mais direcionadas e potencialmente mais eficazes. À medida que a ciência avança na decodificação dos fatores genéticos e na integração desse conhecimento com outras áreas de estudo, espera-se que novas abordagens terapêuticas possam ser desenvolvidas, contribuindo para a melhoria dos resultados no tratamento da depressão.

2 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão de narrativa. A busca foi iniciada com a definição dos descritores e escolha e consulta das plataformas de pesquisa. Foi realizada pesquisa nas bases on-line PUBMED, LILACS e SCIELO no período de janeiro a julho de 2024. Foram utilizados os seguintes descritores: "Polipose adenomatosa"; "Conduta"; "Manejo" com o operador Booleano "AND", sendo estes obtidos por meio da plataforma Decs/MeSH descritores em saúde. Conduziu-se a análise dos dados de maneira padronizada, com base nos seguintes critérios de inclusão: recorte temporal de Janeiro de 2014 a Fevereiro de 2024; idioma inglês e português e texto completo disponível.

Os artigos foram selecionados a partir da análise de dois avaliadores, em que os estudos foram mapeados de forma independente, discutindo os resultados e atualizando continuamente o formulário

de gráfico de dados de forma elaborando um processo iterativo. Foram avaliados sequencialmente os títulos, e posteriormente resumos de todas as publicações identificadas pelas buscas por artigos potencialmente relevantes. As divergências em relação a seleção de artigos e extração de dados por consenso e discussão com um terceiro avaliador, se necessário. Ademais, foram incluídos trabalhos sendo realizadas pesquisas manuais de periódicos, com base em busca de citações, e buscas por literaturas cinzentas.

3 RESULTADOS

A busca resultou em 494 publicações, das quais apenas 18 publicações atenderam aos objetivos propostos no trabalho a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como a partir da leitura dos títulos e resumos.

Na plataforma Pubmed, usando os descritores presentes no título e resumo, foram encontrados 215 artigos de 1964 a 2024. Foi definido a restrição temporal de 10 anos (2014 a 2024) sendo encontrados 85 artigos. Com o critério de inclusão foram utilizados língua portuguesa e inglesa, foram excluídos 35 trabalhos, resultando em 50. Apenas trabalhos disponíveis na íntegra (FULL TEXT) foram selecionados, resultando em 115.

Na plataforma Lilacs, usando os descritores presentes no título e resumo, foram encontrados 115 artigos de 1964 a 2024. Foi definido a restrição temporal de 10 anos (2014 a 2024) sendo encontrados 75 artigos. Com o critério de inclusão foram utilizados língua portuguesa e inglesa, foram excluídos 22 trabalhos, resultando em 53.

Na plataforma Scielo, usando os descritores presentes no título e resumo, foram encontrados 215 artigos de 1964 a 2024. Foi definido a restrição temporal de 10 anos (2014 a 2024) sendo encontrados 80 artigos. Com o critério de inclusão foram utilizados língua portuguesa e inglesa, foram excluídos 52 trabalhos, resultando em 28. Apenas trabalhos disponíveis na íntegra (FULL TEXT) foram selecionados, resultando em 28.

Dentre os artigos selecionados, foi realizada a conferência de duplicidade de trabalhos, resultando em 196, com 52 duplicações. O critério de análise seguinte compreendeu a leitura dos títulos no formato duplo cego com dois avaliadores, em que os materiais selecionados foram somente os aprovados duplamente, resultando em 36 trabalhos. Em sequência, foi feita a leitura dos resumos pelos mesmos avaliadores resultando em 15 trabalhos.

4 DISCUSSÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade na atualidade, caracterizada por um transtorno de humor que afeta o comportamento dos indivíduos e o modo como se veem, é uma condição que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e teve um aumento na incidência depois da

pandemia do COVID-19, em casos graves, a depressão pode levar ao suicídio. Teve sua origem na Grécia no período antes de Cristo. Durante toda sua evolução, sofreu alterações nas descrições dos sintomas, nas causas e atualmente está incluída na Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID).{3}

O distúrbio emocional da depressão é considerado um problema de saúde pública e vem sendo estudado de forma mais frequente, tanto nos estudos clínicos como os estudos mais aprofundados como os estudos genéticos para essa doença. Os genes mais conhecidos e mais relevantes cientificamente são: transportador da serotonina, receptor da serotonina, codificadores da serotonina, fator neurotrófico, catecol, receptor da ocitocina, antígeno de diferenciação 38, proteína 5 ligadora de FK506, respectivamente expressos pelos genes SLC6A4, 5-HT, HTR1A/ 2A, COMT, OXTR, CD38, FKBP5. {4}

O gene SLC6A4 está envolvido na regulação da serotonina, um neurotransmissor que desempenha um papel importante no humor e na emoção e suas variações têm sido associadas à depressão. O gene COMT codifica uma enzima envolvida na decomposição de neurotransmissores como a dopamina, além disso pode afetar a regulação da dopamina e, por sua vez, a função cognitiva e o humor. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma proteína que desempenha um papel na sobrevivência e no crescimento das células nervosas, suas alterações foram associadas à depressão, pois o BDNF está envolvido na plasticidade cerebral e na regeneração neuronal. HTR1A e HTR2A são genes que codificam receptores de serotonina, mutações nesses genes podem afetar a resposta do cérebro à serotonina, o que tem implicações para o humor e a depressão. {3,4}

Já o gene OXTR desempenha um papel significativo no funcionamento do sistema de ocitocina no corpo humano. Trata-se de um hormônio que desempenha também papel como neurotransmissor envolvido na regulação de uma variedade de comportamentos e funções fisiológicas, como por exemplo relação materna com o filho de proteção e afeto, também tem papel no comportamento diante da sociedade em aspectos das interações sociais, como a promoção da confiança, empatia, cooperação e comportamento, além de ter efeitos sobre a ansiedade pois possui efeitos ansiolíticos, ou seja, pode reduzir a ansiedade. {4,5}

Os genes CD38 e FKBP5 desempenham papéis importantes em processos biológicos e sistemas que estão relacionados a vários aspectos da saúde, incluindo o funcionamento do sistema imunológico, resposta ao estresse e regulação do metabolismo. O CD38 é uma enzima que desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo do NAD + (nicotinamida adenina dinucleotídeo), uma enzima essencial envolvida em muitos processos celulares, incluindo a produção de energia. O CD38 está envolvido na sinalização intracelular e na regulação do sistema imunológico. O FKBP5 é uma proteína que atua como um co-ativador de receptores de glicocorticóides, que estão envolvidos na resposta ao estresse. Ele regula a sensibilidade das células aos hormônios do estresse, como o cortisol. O FKBP5

também é um importante regulador da resposta do sistema imunológico à inflamação, variantes genéticas do gene FKBP5 têm sido associadas a uma maior susceptibilidade ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e à depressão, especialmente em indivíduos que passaram por eventos traumáticos. {3,5}

É essencial destacar que a depressão é uma doença complexa e produto de múltiplos fatores, a qual muitos outros elementos fazem parte do seu desenvolvimento como o ambiente, a experiência e a genética como já foi mencionado. {6,7,8}

O tratamento para depressão ainda é objeto de muito estudo dentro da comunidade científica, de modo que, as medicações possuem mecanismos diversos e com propriedades que se comportam de maneira diferente nos indivíduos, além disso a terapia comportamental é fundamental para todos os indivíduos independente da classificação, e para qualquer tratamento o objetivo se baseia na remissão completa de todos os sintomas da depressão. {7}

É importante salientar que para a farmacoterapia fazer efeito é necessário um período de latência de pelo menos 2 semanas de tratamento e para a visualização da melhora dos sintomas de pelos menos quatro semanas, as principais classes de medicamento são os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoamina oxidase, os inibidores seletivos da Recaptação de serotonina, os inibidores da decaapitação de serotonina e noradrenalina e outros. {7}

Os ADT utilizados no Brasil são amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina. Esses medicamentos agem na redução da recaptação de 5-HT e NA, fazendo com que esses neurotransmissores fiquem por mais tempo na fenda sináptica. Os efeitos adversos incluem os anticolinérgicos que engloba constipação, xerostomia (boca seca), visão turva, sedação e retenção urinária, também podem causar ganho de peso, arritmias, hipotensão ortostática, redução do limiar convulsivo e alterações cognitivas. {8}

Os IMAO agem na inibição da enzima monoamina oxidase, responsável pela degradação de 5-HT, NA e DA. Essa classe possui efeitos adversos mais graves, sendo eles síncope, anticolinérgicos, taquicardia, disfunção sexual e edema periférico e no Brasil estão disponíveis a selegilina e tranilcipromina. [6,7,8]

Outra classe de medicamento são os ISRS, eles inibem a recaptação de 5-HT, na fenda sináptica o que aumenta a disponibilidade da monoamina e leva a ação serotoninérgica, possuem ação também anticolinérgicas, adrenérgicas e histaminérgicas que justificam os efeitos adversos das drogas desta categoria, além disso possuem pouco efeitos adversos em comparação às outras classes. Os principais representantes dessa classe são a fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram e os efeitos adversos principais são gastrointestinais, cefaleia, falta de coordenação, alterações de sono e nível de energia. Em alguns casos podem ocorrer disfunção sexual e hiponatremia. E por fim, os IRSN, representados pela venlafaxina e duloxetina, são inibidores de 5-HT e de NA,



dentre os efeitos adversos temos as náuseas, vômitos, insônia, vertigem e cefaléia além de constipação sangramento e disfunção sexual. {6,8}

5 CONCLUSÃO

Em síntese, é possível identificar que além dos fatores ambientais, sociais e pessoais há também alguns genes que podem estar envolvidos no desenvolvimento da depressão. Por isso é importante a história familiar para uma avaliação coerente para os casos, sendo necessário a combinação de medidas terapêuticas que permitam a resolução dos sintomas e que garantam a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, a busca por um completo estado de saúde deve ser desenvolvida.



REFERÊNCIAS

World Health Organization [WHO] Depression, 2022. Disponível em:<<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao#:~:text=A%20depress%C3%A3o%20%C3%A9%20um%20transtorno,%2C%20biol%C3%B3gicos%2C%20ambientais%20e%20psicol%C3%B3gicos.>>. Acesso em 12/09/2023.

Ministério da Saúde [MS] Depressão, 2022. Disponível em:<<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>>. Acesso em 12/09/2023.

ANTYPA, Niki; DRAGO, Antonio; SERRETTI, Alessandro. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 37, n. 8, p. 1597-1610, 2013.

DE MOURA NASCIMENTO, Matheus Victor; SILVA, Gustavo Oliveira; SANTOS, Mateus Silva. Fatores genéticos associados a depressão: uma revisão sistemática sobre os genes e polimorfismos associados Genetic factors associated with depression: a systematic review on genes and associated polymorphisms. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 84703-84718, 2021.

ALBERT, P. R.; BENKELFAT, C. DESCARRIES, L. The neurobiology of depression – revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philosophical Transactions of the royal society B: Biological Sciences*. v. 367, n.1, p.2378–81, 2012.

FLECK, Marcelo Pio de Almeida et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 25, p. 114-122, 2003.

PEREIRA, Marco Túlio Caria Guimarães; DE SOUZA, Felipe Augusto Morais; CARDOSO, Felipe. Tratamento medicamentoso para depressão e prevenção quaternária. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 16, n. 43, p. 2568-2568, 2021.

SILVA, M. T. et al. Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*. Ano VI, n. 18, 2012.

TAVARES, Mariana Miqueletti Gomes et al. Prevalência dos fatores de risco da doença coronariana em paciente submetidos a revascularização do miocárdio. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, n. 5, p. e3259-e3259, 2020

Romano IJ, Lenatti L, Franco N, Misuraca L, Morici N, Leuzzi C, et al. Menopause, atherosclerosis and cardiovascular risk: a puzzle with too few pieces. *Ital J Gender-Specific Med*. 2016[citado em 2017 ago. 09];3(2):110-6. Disponível em: http://www.gendermedjournal.it/r.php?v=2625&a=26993&l=330047&f=allegati/02625_2016_03/fulltext/110-116_Review_Savonitto.pdf. [Links]