

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Guilherme Souza Carvalho

**TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E EPIGENÉTICA: O PAPEL DO
FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) COMO
BIOMARCADOR**

**São Paulo
2019**

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Guilherme Souza Carvalho

**TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E EPIGENÉTICA: O
PAPEL DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO
CÉREBRO (BDNF) COMO BIOMARCADOR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Luciana Pugliese, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

**São Paulo
2019**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Carvalho, Guilherme Souza

Transtorno depressivo maior e epigenética: o papel do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) como biomarcador / Guilherme Souza Carvalho. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019. 66 p.

Orientação de Luciana Pugliese.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

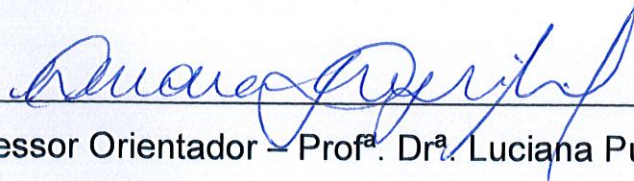
1. Repressão Epigenética 2. Fatores de crescimento neural 3. Transtorno depressivo I. Pugliese, Luciana II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 575.1

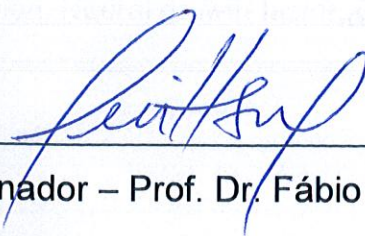
Guilherme Souza Carvalho

**TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E EPIGENÉTICA: O PAPEL DO
FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) COMO
BIOMARCADOR**

São Paulo, 23 de maio de 2019



Professor Orientador – Prof^ª. Dr^ª. Luciana Pugliese da Silva



Professor Examinador – Prof. Dr. Fábio Mitsuo Lima

CARVALHO, Guilherme. **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E EPIGENÉTICA: O PAPEL DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) COMO BIOMARCADOR**. 2019. 68f. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso em Biomedicina) – Centro universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

O transtorno depressivo maior é caracterizado pela presença de anedonia, distúrbios de sono, redução de apetite e energia, humor depressivo, concentração reduzida e pensamentos suicidas, dentre outros. Estes sinais e sintomas são relatados desde o antigo Egito, em diversos documentos históricos ao longo do desenvolvimento da história humana. O manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais tornou-se um marco, por abordar de forma mais acessível, os critérios para o diagnóstico de transtornos depressivos. Estima-se que 322 milhões de pessoas sofram deste transtorno ao redor do mundo, sendo mais prevalente em mulheres. A teoria da plasticidade neuronal busca presumir uma etiologia para os transtornos depressivos, associando mecanismos epigenéticos como modificações em histonas, micro-RNAs e metilação de DNA, à uma redução na concentração do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF é uma proteína, da família das neurotrofinas, responsável por induzir um aumento na sobrevivência celular e fortalecimento das sinapses. Inúmeros estudos evidenciam baixas concentrações de BDNF plasmático/sérico em pacientes com transtorno depressivo maior, podendo voltar a concentrações normais após tratamento. Desta forma, esta proteína tornou-se um dos principais candidatos a biomarcador, assim como, um possível fator para analisar a eficácia de tratamentos antidepressivos.

Palavras Chave: Repressão Epigenética, Fatores de crescimento neural, Transtorno depressivo.

CARVALHO, Guilherme. **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E EPIGENÉTICA: O PAPEL DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) COMO BIOMARCADOR**. 2019. 68f. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso em Biomedicina) – Centro universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Major depressive disorder is characterized by the presence of anhedonia, sleep disturbances, reduced appetite and energy, depressed mood, reduced concentration, and suicidal thoughts among others. These signs and symptoms are reported from the ancient Egypt, in various historical documents, through the development of human history. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders became a milestone, by approaching in a more accessible way, the criteria for the diagnosis of depressive disorders. It is estimated that 322 million people suffer from this disorder around the world, being more prevalent in women. The theory of neuronal plasticity seeks to presume an etiology for the depressive disorders, associating epigenetic mechanisms like modifications in histones, micro-RNAs and DNA methylation, to a reduction in the concentration of the Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF is a protein of the neurotrophin family, responsible for inducing an increase in cell survival and strengthening of synapses. Numerous studies have shown low concentrations of BDNF in plasma / serum of patients with major depressive disorder, returning to normal concentrations after treatment. In this way, this protein has become a major candidate for biomarker, as well as a possible factor to analyze effectiveness of antidepressant treatments.

Keywords: Epigenetic Repression, Neural growth factor, Depressive disorder.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVO.....	8
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
4 DESENVOLVIMENTO	10
4.1 A DEPRESSÃO NA HISTÓRIA	10
4.2 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS – TRANSTORNO DE DEPRESSÃO MAIOR.	14
4.2.1 Diagnósticos	15
4.2.2 Desenvolvimento e curso.....	17
4.3 EPIDEMIOLOGIA	19
4.4 EPIGENÉTICA.....	25
4.4.1 História.....	25
4.4.2 Mecanismos.....	26
4.4.2.1 Metilação e Desmetilação de DNA	27
4.4.2.2 Modificações de Histonas	31
4.4.2.3 Acetilação de Histonas	34
4.4.2.4 Metilação de Histonas.....	36
4.4.2.5 RNAs Não-Codificantes	37
4.5 A TEORIA DA PLASTICIDADE NEURONAL DA DEPRESSÃO.....	40
4.6 POSSÍVEIS MARCADORES.....	42
4.6.1 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).....	43
4.6.2 Estrutura do complexo gênico, expressão e sinalização	45
4.7 ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS	49
4.8 BIOMARCADOR	53
5 DISCUSSÃO	56
CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos são caracterizados há muito tempo na história humana, com relatos desde o antigo Egito, mudando seu conceito ao longo das eras, com colaboração de filósofos como Aristóteles, Hipócrates, Pitágoras e Empédocles. Estes dois últimos foram responsáveis por elaborar, a princípio, a teoria humoral, que serviu como base para o estudo da doença até o início da idade moderna. O uso do termo depressão, para caracterizar estes transtornos somente ocorreu em 1680, com o declínio de crenças e superstições que envolviam os sintomas (MENDES et al., 2014, QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

No final do século XIX, Kraepelin propôs o uso do termo *estados depressivos* e, posteriormente, consolidou-se o uso do termo depressão. Até então, estes transtornos eram caracterizados pelo uso do termo melancolia. Todavia, mesmo alterando-se o termo utilizado, para retratar a doença, os sintomas e sinais clássicos e bem estabelecidos, ainda se mantinha como principal pilar. Anedonia, fadiga, distúrbios do sono, falta de prazer, ideação suicida, isolamento social e outros, compunham características relatadas desde o antigo Egito e perduram atualmente como os principais sintomas relacionados a doença (BAN, 2014, HORWITZ; WAKEFIELD; LUACES, 2018). Atualmente, mesclando conceitos estabelecidos por Freud, Meyer e Feighner, este último em suas versões mais recentes, o manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM) tornou-se um grande expoente no campo psiquiátrico, uma vez que adotou critérios, mais claros para o diagnóstico de transtornos depressivos (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

De acordo com o DSM, os transtornos depressivos podem ser separados em quatro quadros diferentes, todavia, o transtorno depressivo maior (MDD), apresenta-se como um caso clássico da doença. Entre eles, os sintomas e sinais são, praticamente, os mesmos com alguns pontos divergentes como a duração, etiologia presumida e frequência dos sintomas. O transtorno depressivo maior pode ser caracterizado pela presença de anedonia, distúrbios de sono, redução de apetite e energia, humor depressivo, concentração reduzida e pensamentos suicidas dentre outros, onde seu diagnóstico deve ser correlacionado com os critérios estabelecidos pelo DSM (Quadro 2) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Segundo a organização mundial da saúde, em um relatório publicado em 2017, os transtornos depressivos afetam 322 milhões de pessoas no mundo todo, tendo a projeção de tornar-se a segunda causa de incapacitação mundial em 2020 (WHO, 2017). Sua prevalência é superior em mulheres, quando correlacionado com os valores de prevalência apresentados por homens (ALBERT, 2015). No Brasil, cerca de 11,5 milhões de pessoas sofrem de transtornos depressivos, sendo, aproximadamente, 5,8% da população (WHO, 2017).

A epigenética pode ser caracterizada por modificações na estrutura do material genético, sem alterar sequências de DNA, capazes de promover alterações na expressão gênica. Fatores ambientais ao longo da vida e vulnerabilidade à depressão são correlações bem estabelecidas. Portanto, o estudo desta correlação permite uma visão mais ampla e integrativa para a etiologia e desenvolvimento da doença (MENKE.; BINDER, 2014, SAAVEDRA et al., 2016). Isto se dá pela ação de mecanismos como metilação de DNA, modificações de histonas e micro-RNAs. A metilação de DNA, amplamente estudada em humanos, é uma modificação na região promotora dos genes, nas regiões CpG, catalisada por enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), causando silenciamento deste gene e, conseqüentemente, redução ou anulação da expressão gênica (SAAVEDRA et al., 2016, CHATTERJEE; BASAK, 2017). As modificações de histonas podem ser divididas em inúmeras variações, porém, seu padrão é a remodelação da estrutura da cromatina e regulação da expressão gênica (KAIDERY; TARANNUM; THOMAS, 2013). Já as modificações geradas pelos micro-RNAs baseiam-se na degradação enzimática de um RNA mensageiro alvo, impedindo sua tradução (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2014).

Correlacionando os mecanismos epigenéticos e etiologias para o transtorno depressivo maior, a hipótese neurotrófica propõe uma expressão reduzida do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), levando a um prejuízo da plasticidade neuronal, porém afirmando que terapias antidepressivas possam reverter as alterações epigenéticas e, conseqüentemente, aumentar a expressão de BDNF (BUS; MOLENDIJK, 2016). O BDNF é um polipeptídeo que, quando sintetizado, apresenta-se como uma proteína precursora (pre-pro-BDNF), sendo, posteriormente, convertido em uma proteína madura e ativa. O BDNF maduro pode ligar-se aos receptores p75^{NTR} e TrkB, tendo por este último maior afinidade. (IKEGAME et al., 2013). O gene

para o BDNF está localizado no cromossomo 11, possuindo uma estrutura complexa, caracterizada pela presença de onze exons e nove promotores, onde sua sequência codificante está presente o exon IX. Esta estrutura permite uma complexidade na transcrição gênica, correlacionando com diversos fatores essenciais para a regulação da plasticidade neuronal, promovida pelo BDNF (CATTANEO et al., 2016).

A metilação de DNA é o principal mecanismo epigenético responsável por alterar a plasticidade neuronal, devido a fatores ambientais. Sendo assim, uma alteração na expressão do BDNF está relacionada a diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos, incluindo o transtorno depressivo maior (NA et al., 2016). Portanto, inúmeros estudos evidenciam a possibilidade do BDNF como um possível biomarcador, uma vez que, resultados demonstraram a redução na concentração do BDNF sérico e plasmático em pacientes depressivos. Após terapia com antidepressivos ou eletroconvulsiva houve aumento na concentração de BDNF, evidenciando sua possibilidade de atuar como um biomarcador (CATTANEO et al., 2016, HACIMUSALAR; ESEL, 2017,).

2 OBJETIVO

Correlacionar informações, presentes na literatura, sobre o transtorno depressivo maior e mecanismos epigenéticos. Desta forma, abrangendo estudos realizados para avaliação do BDNF como um biomarcador válido.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Bireme e Google acadêmico. Utilizando-se de descritores como “Major Depressive Disorder”, “Brain-Derived Neurotrophic Factor” e “Epigenetic”, desta forma, coletando artigos publicados entre 2012 a 2019 no idioma inglês.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 A Depressão na História

O uso do termo *Depressão* somente ocorreu em 1680 com um declínio de crenças e superstições que caracterizavam, até então, os episódios depressivos. Todavia, a origem da depressão pode ser determinada a partir de documentos históricos descrevendo as alterações de humor, mais especificamente a melancolia. A melancolia ou transtorno depressivo são relatados desde o Antigo Egito e escritos bíblicos até os tempos atuais (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018). No antigo testamento, cerca de 900 a.C, Saul o “melancólico” rei de Israel, na *Ilíada* de Homero, cerca de 850 a.C, com o herói Belerofonte, são exemplos que demonstram características sobre o transtorno (TEIXEIRA; HASHIMOTO, 2005).

Sendo assim, é certamente um transtorno mental muito bem caracterizado ao longo da história humana, com cerca de 2.500 anos de descrições consistentes. Os principais sinais/sintomas dos transtornos depressivos são anedonia, fadiga, distúrbios do sono, falta de prazer, isolamento social, ideação suicida, desânimo, dentre outros. Estas características têm sido descritas em documentos desde a Grécia Antiga até a Era Moderna. Escritos literários de Aristóteles, já relatavam o uso do termo. Estes documentos datados do antigo Egito e, também, escritos bíblicos relacionam estes sinais e sintomas associados aos distúrbios depressivos como repercussão do desagrado de entidades divinas. Somente com Hipócrates (V a.C.), a melancolia foi atribuída à uma disfunção cerebral na obra *Corpus Hippocraticum*, geralmente associada com outras condições, especialmente medo e desolação. Sendo desta forma, classificado em dois grupos: medo e desânimo (TEIXEIRA; HASHIMOTO, 2005, HORWITZ; WAKEFIELD; LUACES, 2018, QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

A melancolia é apresentada nos escritos de Hipócrates de Cós, considerado o pai da medicina, sendo atribuído a ele a origem do termo como: “estado de tristeza e medo de longa duração” e posteriormente, sendo dividida em endógena e exógena, quando surge sem motivo aparente e quando surge resultante de um trauma, respectivamente. Somente com a elaboração da teoria humoral (Quadro 1), Hipócrates explica a melancolia (TEIXEIRA; HASHIMOTO, 2005).

A teoria humoral, formulada inicialmente por Pitágoras e Empédocles, relacionavam quatro tipos de humores (sangue, fleuma, bile amarela e bile negra) com as estações anuais, qualidades e temperamentos. Esta teoria foi muito utilizada até a Era moderna, demonstrando, assim, sua influência. (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018). A bile negra, também conhecida como melancolia, era relacionada com disfunções cerebrais, uma vez que, para que estas disfunções ocorressem, era necessário um desequilíbrio entre os humores, devido à um excesso de bile negra. Com base neste conceito, os diagnósticos na Antiguidade eram realizados, apoiando-se em uma etiologia multifatorial, que poderia predispor um indivíduo a sentir tristeza ou medo mais facilmente. Os episódios depressivos eram diferenciados de quadros não patológicos, devido à ausência de situações que desencadeasse tristeza. Diversos fatores poderiam promover um desequilíbrio entre os humores como dieta, estilo de vida, condições de vida e etc. (HORWITZ; WAKEFIELD; LUACES, 2018).

Quadro 1 – Elementos da teoria Humoral.

Elementos	Humor	Temperamento	Estação
Ar	Sangue (Coração)	Sanguíneo	Primavera
Água	Fleuma (Cérebro)	Fleumático	Inverno
Fogo	Bile Amarela (Fígado)	Colérico	Verão
Terra	Bile Negra (Baço)	Melancólico	Outono

Fonte: (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

Durante a Idade Média, com a intensa influência da Igreja Católica, o conceito dos transtornos depressivos foi alterando-se gradativamente. Com exceção de Bartholomeus Anglicus, que ainda perdurava com as ideias anteriores. Com a criação do conceito de pecados capitais (Gula, Ira, Ganância, Inveja, Luxúria, Orgulho, Preguiça), diversas características dos transtornos depressivos assemelhavam-se à Preguiça, como a apatia e indolência. Estes eventos seriam causados por intervenções demoníacas, desta forma, os “tratamentos” eram as confissões, trabalho compulsório ou a morte. Neste contexto, padres e médicos disputavam o tratamento destes distúrbios, criando-se uma miscelânea de conceitos difusos e divergentes que persistem até os dias atuais. Somente no século XVI que as crenças no sobrenatural e na bruxaria perderam força e foram substituídas por causas de transtornos mentais,

reforçado por John Weyer em seu livro *De praestigiis demonum* publicado em 1563 (GELDER; MAYOU; COWEN, 2006, QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

Já em um período conhecido como Idade moderna, mais precisamente durante o século XVI, uma abordagem mais científica à etiologia foi proposta. A obra *A anatomia da melancolia*, por Burton, surgiu como uma outra forma de conceituação, opondo-se as teorias outrora propostas. Na obra, Burton propõe três principais componentes dos transtornos depressivos, sendo eles, humor, cognição e sintomas físicos. Estes componentes ainda são considerados como manifestações primárias atualmente. Sua obra reafirmou a teoria humoral proposta por Hipócrates, entretanto, Burton encarava o excesso de bile negra como resultante de diversos fatores como, dieta pobre, consumo excessivo de álcool, alterações nos ritmos biológicos e perturbações nas paixões, que podem ser considerados como perturbações de amor e luto. A partir do início do século XVII, a teoria de Hipócrates perdeu espaço devido a mudança de pensamento à métodos empíricos e observacionais, assim como surgimentos do conceito de especificidade de doenças. Já no século XVIII, houve o surgimento das teorias hemodinâmicas da depressão, publicada por diversos autores. Estas teorias baseavam-se em alterações sanguíneas que, por sua vez, poderiam diminuir a circulação no cérebro, reduzindo um fluido específico dos nervos relacionado com o ânimo dos animais. Durante o século XIX, diversos questionamentos ao redor do termo *melancolia* foram levantados. Isto se deve justamente pela forma indiscriminada de seu uso para caracterizar quadros patológicos ou estados emocionais não patológicos. Concomitante, surgiu uma crescente classificação dos transtornos depressivos, em subtipos, propostas por diversos autores na época. Estes subtipos eram classificados como melancolia simples e complicada, com e sem estupor, ativa e passiva, com e sem delírio. Neste contexto, com diversas classificações e, corroboradas por diversos autores, cada escola definia o seu sistema classificatório (BAN, 2014, HORWITZ; WAKEFIELD; LUACES, 2018, QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

Todavia, o médico alemão W. Griesinger surgiu contrapondo a ideia vigente com a hipótese da psicose unitária. Nesta teoria os processos patológicos cerebrais possuem diversos estágios diferentes, sendo a melancolia apenas o estágio inicial de processos patológicos mais agravantes, podendo avançar até o estágio de total

insanidade. Além disso, também propôs, pela primeira vez, que alguns quadros são tratáveis, enquanto outros são curáveis (TEIXEIRA; HASHIMOTO, 2005).

Kraepelin propôs, no final do século XIX, contribuições através de observações do curso de diversas doenças psiquiátricas, que diferenciavam os transtornos de humor com a esquizofrenia. Estas contribuições foram fundamentais para o diagnóstico psiquiátrico na época e iam em contraponto com a influente teoria da psicose unitária proposta por Griesinger. Em suas contribuições, Kraepelin propôs o uso do termo “estados depressivos” que, posteriormente, tornara-se depressão. O conceito de melancolia para Kraepelin mudou com base em suas observações. A princípio, via-se a melancolia como um transtorno não relacionado à psicose maníaco-depressiva, posteriormente, o uso do termo “insanidade maníaco-depressiva” resultaria da combinação de todos os quadros depressivos e maníaco depressivos englobando um conjunto de manifestações clínicas diferentes. Sua origem baseava-se na mesma hipótese de processos fisiopatológicos que a “insanidade circular ou periódica” e a melancolia (CLARA et al., 2009, BAN, 2014, HORWITZ; WAKEFIELD; LUACES, 2018).

Sigmund Freud dedicou-se às “doenças nervosas” na comunidade. Procurava distinguir os estados depressivos de transtornos emocionais relacionados ao luto e perda e destacar a importância dos sintomas de ansiedade em sintomas neuróticos. Sendo assim, segundo Sigmund Freud, a intervenção médica, em processos de luto, era uma perturbação no processo natural de sua resolução e, portanto, sendo capaz de causar mais danos. Desta forma, relacionar o luto à um estado natural, é necessário à condição humana. Foi durante o início do século XX que uma divisão ocorreu na depressão, em um lado havia a depressão neurótica e, do outro, as condições melancólicas. Sigmund Freud e Adolf Meyer enfatizavam uma abordagem psicológica, permeando aspectos biológicos. Para Freud a resultante de eventos passados, geralmente durante a infância, perda e amor era a depressão. Já para Meyer, a individualidade era um fator importante e relacionava a depressão à uma reação ao estresse e problemas de reconciliação do passado (TEIXEIRA; HASHIMOTO, 2005, MENDES et al., 2014, QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

As primeiras duas versões do manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, lançadas em 1952 e 1968 respectivamente, foram intensamente

influenciadas pelas ideias de Meyer e Freud, porém mantendo um conceito krapeliano da depressão. Já o DSM III, sofreu grande influência de Feighner, que estabelecia os chamados “critérios de Feighner”, que incluíam três domínios diferentes de sintomas e sinais para os transtornos depressivos e seu diagnóstico. Seguramente, o DSM III significou um grande marco na história da psiquiatria, adotando critérios de diagnóstico claros. Consequentemente, estudos pré-clínicos, epidemiológicos e clínicos acumularam um grande conhecimento, através dos critérios estabelecidos pelo DSM III. Desta forma, com pequenas mudanças, os critérios de diagnóstico operacionais dos transtornos depressivos mantiveram-se intactos nas edições posteriores, DSM III-R, DSM-IV-TR e DSM V (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2018).

4.2 Transtornos depressivos – Transtorno de depressão maior.

Os transtornos depressivos incluem diversos quadros que podem ou não ser semelhantes. Dentre estes, podemos citar o Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor, Transtorno Depressivo Maior (MDD), Transtorno Depressivo Persistente, Transtorno Disfórico Pré-Menstrual, Transtorno Depressivo Medicamento/Substância Induzida, Transtorno Depressivo devido à outra condição clínica, outros transtornos depressivos específicos e transtornos depressivos não especificados. Todos estes transtornos possuem características em comum, sendo elas a presença de tristeza, vazio, irritabilidade, alterações somáticas e cognitivas que podem afetar, de forma significativa, a capacidade funcional do indivíduo. O maior ponto de divergência entre os distúrbios citados são a duração, etiologia presumida e frequência dos sintomas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Estes transtornos são definidos, pela quinta edição do DSM, como uma síndrome complexa e heterogênea que abrange um grande espectro de sintomas que podem incluir, anedonia, distúrbios do sono, redução de apetite e energia, humor depressivo, concentração reduzida e pensamentos suicidas, além de outros possíveis sintomas (SAAVEDRA, 2016). Entre as variações dos transtornos depressivos, o transtorno depressivo maior é uma doença psicológica caracterizada por humor baixo acompanhado por baixa autoestima, perda de interesse e prazer em atividades que outrora fossem prazerosas, podendo incluir outros sintomas (OH et al., 2015).

Desta forma, esta variação representa a forma clássica destes transtornos, podendo ter episódios discretos, que podem durar, geralmente duas semanas,

envolvendo mudanças bem definidas no afeto, cognição e em função neurovegetativas e remissões entre os episódios. Todavia, a maioria dos episódios possuem uma duração mais longa (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

4.2.1 Diagnósticos

Um diagnóstico baseado em um único episódio é possível, embora o distúrbio seja recorrente na maioria dos casos. Considerações cautelosas devem ser tomadas a fim de diferenciar tristeza normal e luto dos episódios de transtorno depressivo maior. O luto pode induzir grande sofrimento, porém, geralmente, não induz a um episódio de MDD. Quando ocorrem concomitantemente, os sintomas do MDD e luto, o comprometimento funcional tende a ser mais severo e, conseqüentemente, a um prognóstico pior quando comparado com luto que não está associado ao MDD. Desta forma, esta associação tem inclinação a ocorrer em pessoas com vulnerabilidades a transtornos depressivos e a recuperação é facilitada por tratamento antidepressivo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A principal característica do MDD é o período de, pelo menos, duas semanas com humor depressivo ou perda de interesse e prazer em praticamente todas as atividades. Em crianças e adolescentes, o humor pode ser mais irritable do que triste. Além disso, o indivíduo deve apresentar quatro critérios. Para supor um episódio de transtorno depressivo maior, um sintoma deve estar recentemente presente ou ter piorado, quando comparado com o status inicial do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Os critérios A-C (Quadro 2) representam um episódio de MDD. A avaliação dos sintomas é especialmente difícil, quando ocorrem em indivíduos que também possuem outras condições médicas como: câncer, diabetes, gravidez, infarto do miocárdio e etc. Alguns dos critérios de diagnóstico da doença podem ser idênticos a de algumas condições médicas (perda de peso, fadiga, hipersonia e insônia). Tais sintomas podem ser especulativos ao diagnóstico de transtorno depressivo maior, a menos que, ocorram de maneira clara e totalmente atribuída a estas outras condições clínicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Quadro 2 – Critérios de Diagnóstico do transtorno depressivo maior.

Critérios de Diagnósticos	
	Cinco ou mais dos seguintes sintomas presentes por duas semanas, sendo pelo menos um dos sintomas humor depressivo ou perda de interesse ou prazer.
A.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Humor depressivo na maior parte do dia, quase todos os dias. Indicado por subjetividade ou por terceiros. 2. Grande perda de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, atividades. Sendo na maior parte do dia ou quase todos os dias. Indicado por subjetividade ou por terceiros. 3. Alterações de peso (acima de 5% em um mês), sem dietas. Alterações de apetite praticamente todos os dias. 4. Insônia ou hipersonia praticamente todos os dias. 5. Agitação ou retardo psicomotor praticamente todos os dias. Observado por terceiros. 6. Fadiga ou perda de energia aproximadamente todos os dias. 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva/inapropriada. Aproximadamente todos os dias. 8. Diminuição na capacidade de pensar e se concentrar e sentimentos de indecisão. Aproximadamente todos os dias. Indicado por subjetividade ou por terceiros. 9. Pensamentos recorrentes de morte, suicídio (com ou sem planos especificado), tentativa de suicídio ou plano especificado de suicídio.
B.	Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas como social, ocupacional e etc.
C.	Os episódios não são atribuídos aos efeitos de alguma substância ou de outra condição médica.
D.	A ocorrência de um episódio de transtorno depressivo maior não é explicada por qualquer espectro da esquizofrenia ou qualquer outro distúrbio psicótico.
E.	Nunca ter tido um episódio maníaco ou hipomaníaco.

Fonte: (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Ainda que o diagnóstico de depressão seja feito por detecção de sintomas clínicos, pesquisas recentes almejam a identificação de biomarcadores que possam facilitar seu diagnóstico. Todavia, estes esforços não foram sucedidos, parcialmente porque a base neurobiológica dos distúrbios de depressão e a fisiopatologia ainda continuam pouco elucidadas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

4.2.2 Desenvolvimento e curso

O transtorno depressivo maior (MDD) pode se desenvolver em qualquer idade, todavia, a probabilidade de desenvolvimento da doença ocorre durante a puberdade. O curso da doença pode ser extremamente variável, sendo possível que indivíduos com a doença possam raramente ou nunca passar por remissões (um período de dois ou mais meses sem sintomas ou somente com um ou dois em grau moderado), enquanto outros podem passar anos com poucos ou nenhum sintoma entre episódios discretos. A cronicidade dos sintomas aumenta a probabilidade de desenvolvimento de personalidade adjacente, ansiedade, abuso de substâncias e diminui a probabilidade de o tratamento ser seguido completamente até os desaparecimentos dos sintomas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

A recuperação começa, geralmente, dentro de três meses a partir do aparecimento dos sintomas, para dois em cada cinco indivíduos e dentro de um ano para quatro de cinco indivíduos. Um forte determinante para a probabilidade de recuperação a curto prazo é recenticidade do início da doença, onde muitos indivíduos que passaram por episódios depressivos por alguns meses, podem se curar espontaneamente. O risco de recorrências torna-se, ao longo do tempo, progressivamente menor, em contrapartida, a duração da remissão aumenta. Sendo assim, o risco torna-se maior em indivíduos jovens que sofreram episódios mais severos, e que já sofreram inúmeros episódios. O aparecimento recorrente de sintomas moderados durante a remissão é um forte indicativo de regresso (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Embora existam diferenças entre os sinais característicos e a idade do indivíduo, a probabilidade de tentativas de suicídio em indivíduos de meia idade ou mais idosos, é menor. Todavia, o risco de suicídio efetuado não é. Depressão em indivíduos mais jovens são mais familiares e mais prováveis de envolver distúrbios de personalidade, embora, o curso da doença, geralmente, não se altera de acordo com

o envelhecimento. Os tempos médios de recuperação, em longos períodos, se tornam estáveis e a probabilidade de sofrer um episódio não aumenta ou diminui com o tempo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

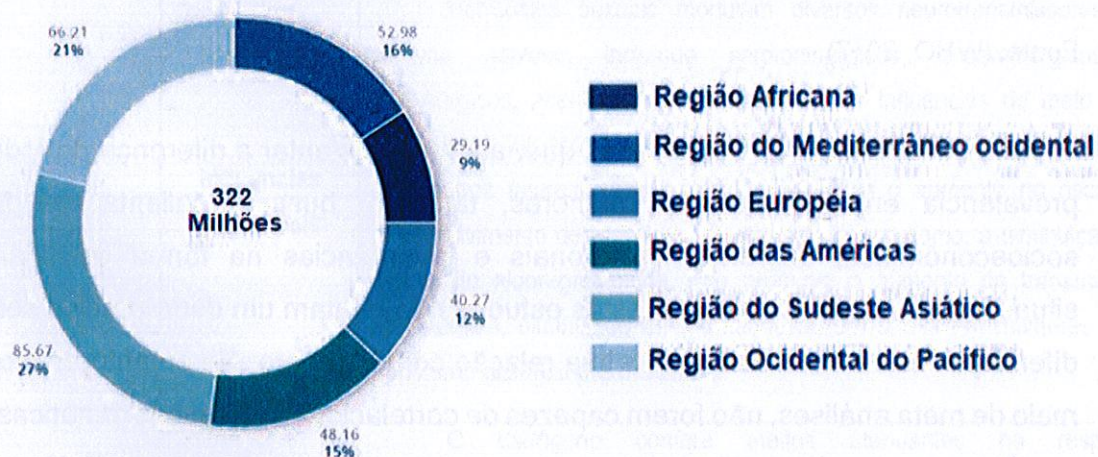
Nos transtornos mentais existem alguns fatores de risco e prognóstico que podem ser de importância ao avaliar a etiologia e desenvolvimento da doença. Estes fatores são classificados em quatro categorias: temperamental, ambiental, genético e fisiológico e modificadores de curso. Fatores de temperamento podem influenciar no aparecimento e desenvolvimento da doença. Indivíduos com afetividade negativa têm tendência a desenvolver casos de MDD em resposta à eventos estressantes durante a vida. Ambientalmente, experiências adversas durante a infância, são um potencial risco para o desenvolvimento da doença. Sendo estes eventos, reconhecidos como fatores precipitantes do distúrbio. Todavia, a presença ou ausência destes eventos adversos, próximo do aparecimento de episódios depressivos não demonstram um uso válido para avaliação de prognóstico ou tratamento. Já os chamados fatores genéticos e fisiológicos correlacionam indivíduos, que possuem parentes de primeiro grau com o MDD, com um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolvimento da doença, sendo sua hereditariedade cerca de 40%. Os modificadores de curso são fatores relacionados ao desenvolvimento do MDD adjacente há outras doenças como abuso de substâncias, ansiedade e distúrbio de personalidade borderline, onde estes são os mais comuns. Sendo assim, os sintomas e sinais do MDD podem ser obscurecidos, dificultando a sua observação. Além disso, outras condições clínicas podem influenciar no desenvolvimento dos episódios como: diabetes, obesidade mórbida e problemas cardiovasculares. Desta forma, indivíduos com estas condições tendem a cronicidade dos episódios, quando comparado com indivíduos sem estas condições clínicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

As consequências funcionais que o MDD apresenta, geralmente, derivam dos sintomas e sinais relacionados. O dano pode ser moderado, sendo, algumas vezes, imperceptível a terceiros. Entretanto, o dano pode variar até a total incapacitação do indivíduo, de forma a negligenciar necessidades básicas, podendo estar em estado catatônico ou calado. Sendo assim, indivíduos com o transtorno depressivo maior podem apresentar mais dor e doenças físicas e maior decréscimo nas esferas sociais, física e de desempenhar funções (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

4.3 Epidemiologia

O transtorno depressivo maior (MDD) afeta um em cada sete indivíduos e tem projeções de ser tornar a segunda causa de incapacidade ao redor do mundo em 2020 (OH et al., 2015). O total de pessoas vivendo com transtornos depressivos, em todo mundo, é de 322 milhões. Praticamente, metade deste número está presente em regiões como China e Índia, devido à sua grande densidade demográfica (Figura 1). O número total, estimado, de pessoas vivendo com depressão aumentou 18,4% entre os anos de 2005 a 2015, refletindo assim, um aumento na população global e, proporcionalmente, nos grupos de idade onde a prevalência é maior. A proporção da população mundial com transtornos depressivos, em estudo realizado em 2015, é de aproximadamente 4,4%. (WHO, 2017).

Figura 1 – Casos de transtornos depressivos divididos por regiões.

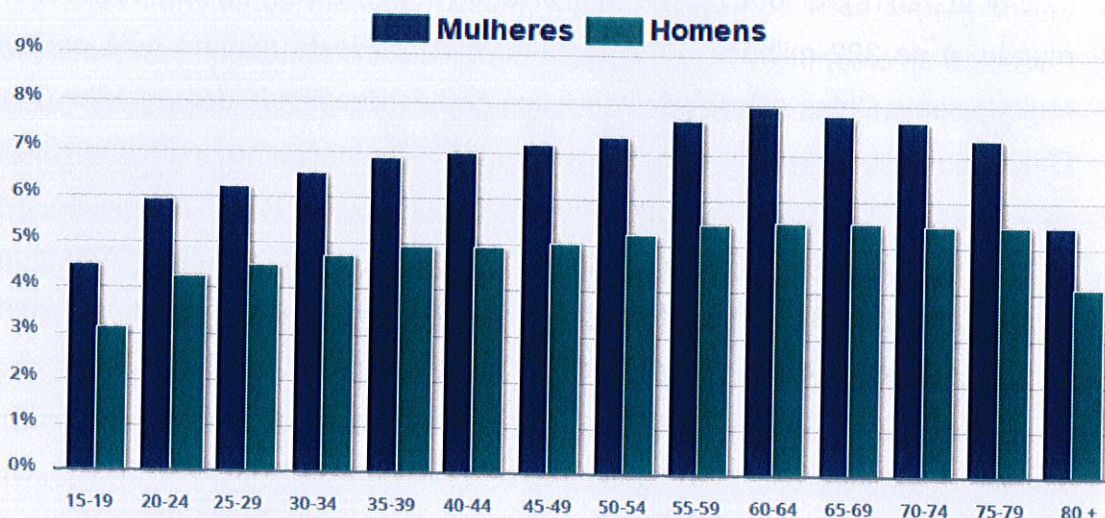


Fonte: (WHO, 2017).

A prevalência do MDD em mulheres é superior quando comparado aos números de prevalência em homens (Figuras 2 e 3). Alguns fatores sócios econômicos como abuso, educação e renda podem influenciar para o aumento de casos separados por gênero, mais especificamente em mulheres. Todavia, a descoberta de índices de prevalência similares em alguns países desenvolvidos sugere que o risco pode derivar, principalmente, por diferenças biológicas entre os gêneros e baseia-se, com menor ênfase, em etnia, cultura, dieta, educação e outros fatores socioeconômicos. Não há evidências que confirmam que o índice de MDD é superior em países onde as mulheres possuem menor condição socioeconômica do

que os homens, quando relacionados com países onde as condições são, relativamente, próximas (ALBERT, 2015).

Figura 2 – Prevalência de transtorno depressivo mundialmente, dividido por gênero e idade (%).



Fonte: (WHO, 2017).

Em contrapartida, há estudos que, além de sustentar a diferença do índice de prevalência entre homens e mulheres, também, buscam salientar os fatores socioeconômicos, diferenças hormonais e divergências na forma de lidar com situações de estresse. Todavia estes estudos não relatam um dado preciso sobre as diferenças no número de casos e sua relação com o gênero. No entanto, muitos, por meio de meta análises, não foram capazes de correlacionar diferenças genéticas entre os gêneros ou qualquer alteração em genes presentes no cromossomo X. Usando-se da teoria monoaminérgica, onde a etiologia da depressão se dá por diminuição de monoaminas, muitos pesquisadores seguiram por esta vertente, buscando correlacionar gênero e alteração hormonal com os transtornos depressivos, visto que, mulheres sofrem flutuações hormonais em diversos períodos da vida (puberdade, menopausa e condições de pós-parto) (MAJI, 2018).

Aproximadamente 70% dos antidepressivos prescritos são destinados a mulheres. Visto isso, é questionável se este número é devido à fatores ambientais, sociais ou hormonais. Através da observação, uma causa endócrina foi sugerida para explicar estes eventos depressivos, tais como: depressão pré-menstrual (síndrome pré-menstrual ou transtorno disfórico pré-menstrual), depressão pós-parto e

depressão climatérica, sendo estes distúrbios depressivos um subgrupo intitulado de depressão reprodutiva. Estes distúrbios podem ser cíclicos, apresentando-se em momentos específicos e, geralmente, agravam-se com a idade. Muitas vezes, recebem tratamento sem sucesso com antidepressivos, evoluindo a paciente para um problema mais recorrente de depressão (STUDD, 2015). Teorias são elaboradas para explicar esta diferença apresentada entre os gêneros (Quadro 3):

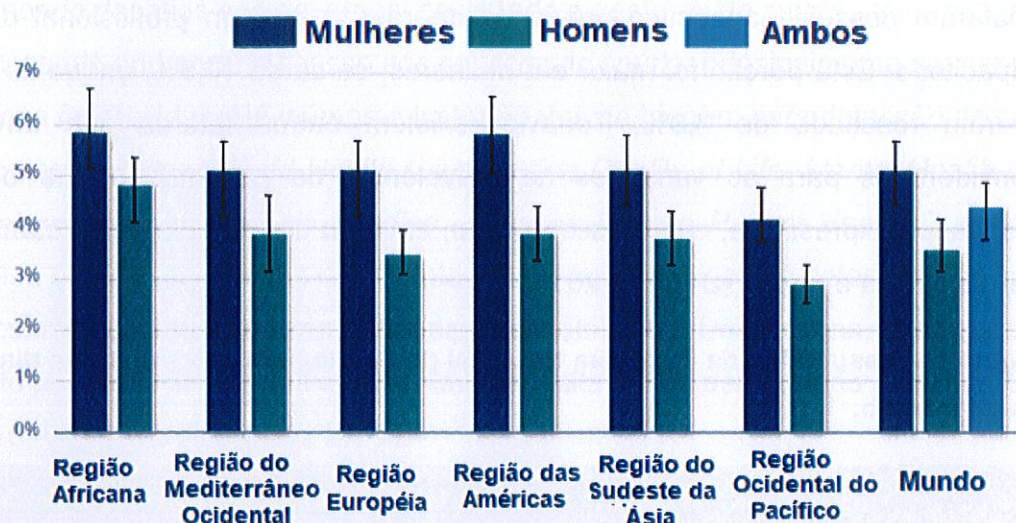
Quadro 3 – Hipóteses da discrepância da prevalência entre gêneros.

Hipótese dos artefatos	Postula que os transtornos depressivos são igualmente comuns em ambos os gêneros, porém, com menor uso de tratamento e reconhecimento em pacientes do gênero masculino, resultando em um aumento na prevalência entre as mulheres.	
Fatores biológicos	Genéticos	Estudos realizados sobre polimorfismos na região polimórfica do transportador de serotonina (5-HTTLPR), no gene FKBP5, variantes do gene CRHR1, demonstraram uma maior suscetibilidade em mulheres.
	Influências Hormonais	Hormônios sexuais modulam diversos neurotransmissores no sistema nervoso, incluindo serotonérgicos, dopaminérgicos e GABAérgicos, acentuando a sensibilidade as influências do meio. Por exemplo, as flutuações hormonais durante o avanço da puberdade, adjunto com outros fatores, são correlacionadas com o aumento no risco de desenvolvimento de transtorno depressivo. Assim como, a diminuição do metabólito alopregnanolona, não promove o aumento da transmissão GABAérgica, diminuindo efeitos sedativos em stress em mulheres com transtorno disfórico pré-menstrual.
	Resposta à estresse fisiológico	O estrógeno confere efeitos atenuantes na resposta simpatoadrenal, exercendo efeito de ativação ou atenuação na resposta do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (HPA). Sendo assim, uma resposta atenuada do eixo HPA pode conferir risco de desenvolvimento da doença.
Fatores psicológicos	Transtornos de ansiedade anteriores	Ansiedade anterior aumenta o risco de depressão em ambos os gêneros, todavia, a prevalência de transtornos de ansiedade em mulheres é maior. A cronicidade de transtornos de ansiedade, geralmente, desenvolve transtornos depressivos.
	Temperamento, personalidade e estilos de enfrentamento	Estudos evidenciam perfis, durante a infância, diferentes na demonstração de temperamento entre os gêneros, sendo menor nas mulheres. Isto, em alguns casos, pode evoluir e agravar o neuroticismo durante a adolescência, que é estabelecido como fator de risco para desenvolvimento de depressão.

Fatores ambientais	Micro	Violência contra mulheres e meninas	Diversas formas de violência contra mulher são relatadas mundialmente, como: abuso sexual infantil (ASI), estupro, tráfico sexual, mutilação de genitália, casamento infantil, além de outras formas de abuso, tem efeitos na saúde mental, reprodutiva e física do indivíduo. Devido a um número crescente de abusos acometendo o gênero feminino. Diversos estudos são realizados utilizando vítimas de ASI e violência por parceiro íntimo, correlacionando com desenvolvimento de transtornos depressivos.
		Abuso sexual infantil	Estimativas mundiais indicam que a prevalência de ASI em meninos e meninas são, respectivamente, 8% e 18%. Esta evidencia corrobora, com a hipótese que a maior exposição à ASI, favorece a discrepância entre os gêneros e o desenvolvimento de transtornos depressivos.
		Exposição e suscetibilidade ao estresse	Adolescentes do gênero feminino possuem maior número de estressores que o sexo oposto. Sendo mais suscetíveis a depressão relacionada ao estresse. Durante a fase adulta, o trabalho remunerado está relacionado a diminuição da prevalência de depressão em ambos os gêneros, porém em mulheres, este fator pode ser negado quando há competição com outros papéis sociais (Exemplo: mulheres com filhos).
		Outras formas de abuso	30% das mulheres da população mundial já foram vítimas de violência física e sexual, de acordo com dados da OMS. Mulheres que sofreram violência possuem duas vezes mais probabilidade de desenvolverem transtornos depressivos.
Fatores ambientais	Macro	Social	Fatores como posição econômica, acesso a recursos e status social são relacionados com saúde mental. Estudos relacionados com discriminação de gênero, sugeriam aumento em transtornos de humor e ansiedade.

Fonte: (KUEHNER, 2016).

Figura 3 – Prevalência de transtornos depressivos por Região, dividido por gênero.



Fonte: (WHO, 2017).

Segundo dados da OMS, os casos de depressão, no Brasil, atingem números de 11,5 milhões de pessoas (Figura 4), sendo, aproximadamente, 5,8% da população (WHO, 2017).

Figura 4 – Prevalência de transtorno depressivos no Brasil.

País	PREVALÊNCIA		PERDA DE SAÚDE / CARGA DE DOENÇA	
	Transtornos Depressivos		Transtornos Depressivos	
	Total de Casos	% da População	Total de Anos Vividos com Incapacidade (YLD)	% do total de YLD
Brasil	11 548 577	5,8%	2 129 960	10,3%

Fonte: (WHO, 2017).

No Brasil, pesquisas de base populacional sobre transtornos depressivos são escassos. Todavia, iniciativas são tomadas como o projeto São Paulo *Megacity*, que visa o estudo da adaptação de pessoas a eventos estressantes, desenvolvida pelo hospital das Clínicas da faculdade de medicina da USP, abrangendo 39 municípios da região metropolitana de São Paulo. Segundo levantamento realizado em todo o Brasil pela pesquisa nacional de saúde (Figura 5), para casos de autorrelato de

diagnóstico de depressão, aproximadamente, 7,6% dos adultos entrevistados relataram possuir diagnóstico prévio de depressão por um profissional da saúde capacitado. Esta porção foi maior em mulheres, cerca de 10,9%, enquanto homens tiveram resultado de 3,9%. Todavia, existem outros fatores que devem ser considerados para as variações de prevalência da pesquisa e que obtiveram resultados expressivos, como escolaridade, etnia ou cor da pele, faixa etária e local de residência e região (STOPA, 2015).

Figura 5 – Resultados da Pesquisa Nacional de Saúde para autorrelato de diagnóstico de depressão.

Variáveis	Autorrelato de depressão	
	n*	% (IC95%)
Sexo		
Masculino	2.714	3,9 (3,3 – 4,4)
Feminino	8.465	10,9 (10,3 – 11,6)
Faixa etária (anos)		
18 – 29	1.484	3,9 (3,3 – 4,5)
30 – 59	7.177	8,8 (8,2 – 9,4)
60 – 64	937	11,1 (9,1 – 13,1)
65 – 74	1.119	9,9 (8,3 – 11,5)
75 +	462	6,9 (5,3 – 8,5)
Nível de escolaridade		
Sem instrução e fundamental incompleto	4.907	8,6 (7,9 – 9,3)
Fundamental completo e médio incompleto	1.578	6,9 (5,9 – 8,0)
Médio completo e superior incompleto	3.071	6,4 (5,8 – 7,0)
Superior completo	1.623	8,7 (7,5 – 9,9)
Raça/cor da pele		
Branca	6.229	9,0 (8,3 – 9,6)
Preta	726	5,4 (4,4 – 6,4)
Parda	4.121	6,7 (6,1 – 7,3)
Local de residência		
Urbana	10.048	8,0 (7,5 – 8,4)
Rural	1.131	5,6 (4,9 – 6,3)
Regiões		
Norte	336	3,1 (2,7 – 3,5)
Nordeste	1.951	5,0 (4,5 – 5,5)
Sudeste	5.404	8,4 (7,6 – 9,2)
Sul	2.716	12,6 (11,2 – 13,9)
Centro-Oeste	772	7,2 (6,4 – 8,0)
Brasil	11.179	7,6 (7,2 – 8,1)

Fonte: (STOPA, 2015).

Diversos problemas são encontrados ao se realizar pesquisas de prevalência, propondo desafios aos governos, sociedade e gestores de saúde, desta forma, vê-se necessário aprimorar o acesso aos serviços de saúde, principalmente em populações menos favorecidas. Há inúmeros instrumentos de triagem para detecção de casos de depressão, como: *World Health Organization Quality of Life, Mental Health Index 5, Centers for Epidemiologic Studies – Depression* e o *Patient Health Questionnaire*. Todos estes instrumentos representam um grande avanço na detecção dos casos na população devido à sua sensibilidade e confiabilidade. Desta forma, pode ser utilizado tanto por profissionais que apresentam capacitação ou pelo próprio paciente (STOPA, 2015, GONÇALVES et al., 2017).

4.4 Epigenética

4.4.1 História

Devido ao seu interesse em comum, Waddington, Nanney e outros, mesmo com diferentes focos, sendo Waddington mais focado em regulação gênica e interações genótípicas-fenótípicas e Nanney e Lederberg estando mais focados na estabilidade da expressão e hereditariedade celular, começaram a usar o termo epigenética. Portanto, com base neste interesse, em aspectos diferentes, voltado a um mesmo campo, houve uma divisão que pode ser relacionada ao problema de definição que a epigenética enfrenta atualmente. Entre 1980 a 1990 a definição mudou dos processos de desenvolvimento e se tornou mais generalizada, tornando o termo mais disponível e aplicável a outros campos, por enfatizar a importância de fatores genéticos e não genéticos no controle da expressão gênica, enquanto minimizava a conexão com o desenvolvimento. Já em 1970 e 1980, outras pesquisas eram feitas na relação entre a metilação de DNA, diferenciação celular e expressão genética. Isto permitiu uma maior aproximação com a epigenética. Sua primeira definição foi postulada como “o estudo de mudanças em expressão gênica, que ocorrem em organismos com células diferenciadas, e herança mitótica de determinados padrões de expressão gênica”. A segunda definição foi estabelecida como “herança nuclear, não baseada em diferenças nas sequências de DNA”. Devido a diversas mudanças em sua definição, a adição de conceitos de hereditariedade em conceitos mais antigos, ou até mesmo, junção de conceitos que, separadamente não poderiam ter tanto significado, porém juntos, enriquecessem o campo de estudo, permitiu que a

epigenética se tornasse uma forma de estudar fenômenos perplexos que não se enquadravam em outros campos de estudos genéticos. Apesar de diversas ressalvas, esta inabilidade de esclarecer estes eventos com simples explicações, se concretizou como um dos elementos da epigenética (HOLLIDAY,2006, DEANS; MAGGERT, 2015).

Ainda que os mecanismos regulatórios de RNA fossem desconhecidos e o conhecimento de metilação de DNA e modificações de histonas ainda estivessem em estados iniciais, a ideia de desvincular o genótipo e fenótipo, levantada pela epigenética, promoveu uma linguagem metafórica para descrever a desconexão entre um gene e suas propriedades fenotípicas. Esta emoção e carisma de uma possível nova genética iniciou um grande interesse no campo de estudo em um curto período de tempo (DEANS; MAGGERT, 2015).

Apesar do grande número de estudos realizados, relacionando os mecanismos epigenéticos e transtornos depressivos, há limitações a serem observadas e consideradas ao verificar os dados apresentados. Estas limitações são aplicadas, também, há um campo mais amplo da epidemiologia da epigenética (JANUAR; SAFFERY; RYAN, 2015).

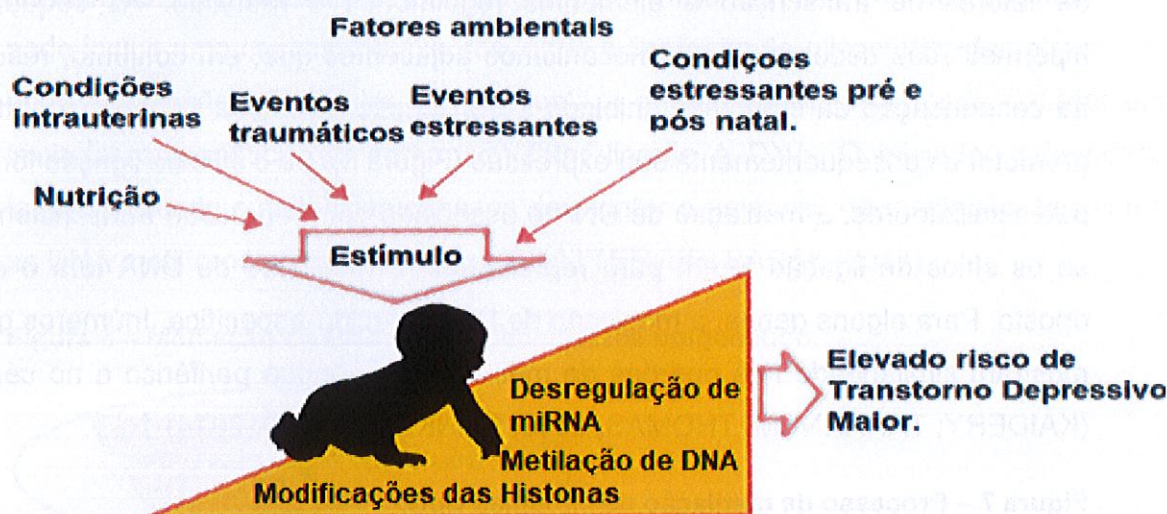
4.4.2 Mecanismos

Epigenética refere-se a modificações na estrutura da cromatina que estão relacionadas com as mudanças na expressão gênica, não relacionadas com alterações nas sequências de DNA (MENKE.; BINDER, 2014). Diversos tipos de modificações epigenéticas já foram identificadas e envolvem alterações químicas e, conseqüentemente, regulação da estrutura da cromatina e acessibilidade ao DNA. Isso permite alterar a atividade transcricional, em diferentes tipos celulares e tecidos, sendo três mecanismos, metilação de DNA, alterações de histonas e RNA não-codificantes, os mais cruciais (SCHROEDER et al., 2010).

Os fatores genéticos e sua relação com fatores ambientais ao longo da vida são fatores muito bem estabelecidos e correlacionados com a vulnerabilidade aos transtornos depressivos (Figura 6). Até o momento, nenhuma variação genética específica foi identificada como contribuinte marcante para o transtorno depressivo maior. Variações genéticas e exposição ao meio têm demonstrado influências em

fatores epigenéticos e, assim, interações de genes com o meio podem ser mediadas por tais mudanças. Investigar fatores genéticos nos transtornos depressivos permite uma visão mais holística e integrativa de como os fatores ambientais podem alterar o risco de desenvolvimento da doença (SAAVEDRA et al., 2016).

Figura 6 – Fatores de risco para desenvolvimento de Transtorno depressivo maior.



Fonte: (SAAVEDRA et al., 2016).

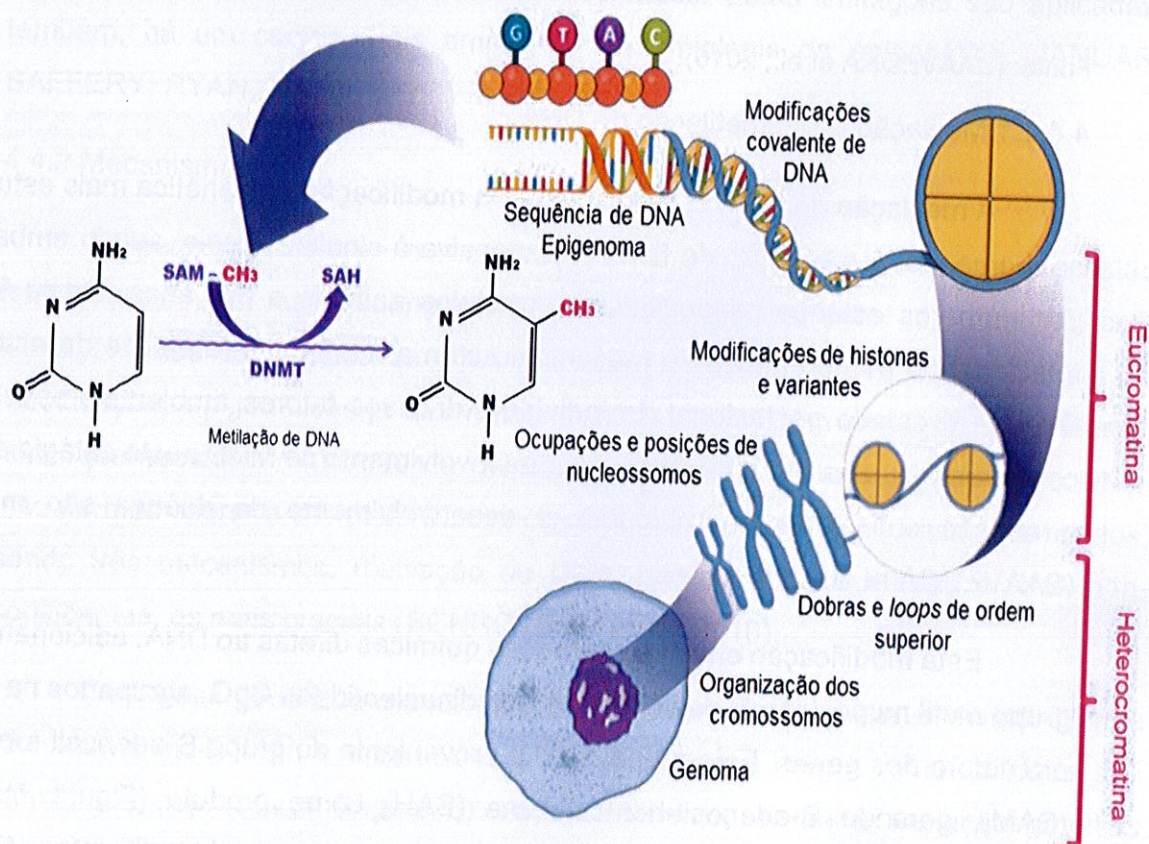
4.4.2.1 Metilação e Desmetilação de DNA

A metilação de DNA é, amplamente, a modificação epigenética mais estudada em humanos. A metilação de DNA é responsiva à sinais do meio, sendo embasada por inúmeros estudos conduzidos em modelos animais e humanos. Desta forma, relacionando a importância do mecanismo com a mediação de efeitos de estresse. Durante o estado gestacional do indivíduo, diversos fatores ambientais devem ser considerados, uma vez que, o risco do desenvolvimento do MDD neste estágio é onde a relação entre fatores ambientais e desenvolvimento da doença são maiores (SAAVEDRA et al., 2016).

Esta modificação envolve alterações químicas diretas ao DNA, adicionando um grupo metil na posição 5' das citosinas nos dinucleotídeos CpG, agrupados na região promotora dos genes. Este grupo metil é proveniente do grupo S-adenosil-metionina (SAM), gerando S-adenosil-homocisteína (SAH) como produto (Figura 7). Toda metilação produz SAH, que é metabolizada e convertida em homocisteína. Como a SAH demonstra inibir reações de metilação dependentes, a relação de SAM e SAH é

usada como indicativo para o status de metilação. Já as citosinas não CpG, como os dinucleotídeos CpA, CpC ou CpT também podem ser modificadas, em menor grau. A metilação da citosina é a modificação epigenética mais estudada. 5-metil-citosina (5MeC) representa cerca de 2-5% de toda a citosina presentes no genoma de mamíferos, sendo encontrada nas ilhas CpG. Após a metilação da citosina, o acesso de fatores de transcrição à elementos regulatórios é reduzido. As sequências hipermetiladas desencadearão mecanismos adjacentes que, em conjunto, resultam na condensação da cromatina, inibindo a transcrição da região do gene a partir do promotor e consequentemente sua expressão (Figura 8). Se o sítio de ligação for para potencializadores, a metilação de DNA é associada com repressão transcricional, já se os sítios de ligação forem para repressores, a metilação de DNA terá o efeito oposto. Para alguns genes, a metilação de DNA é tecido-específica. Inúmeros genes mostram similaridade nos padrões de metilação no sangue periférico e no cérebro (KAIDERY; TARANNUM; THOMAS, 2013, MENKE; BINDER, 2014).

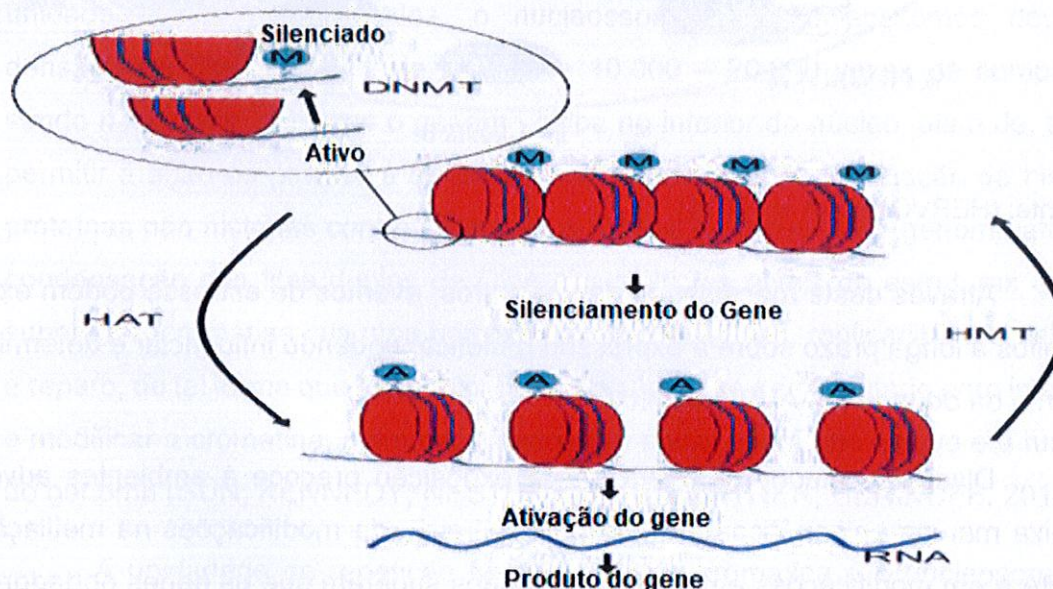
Figura 7 – Processo de metilação de citosinas CpG.



Fonte: (CANTELMO, 2017).

Em mamíferos, a metilação em sítios potencializadores no promotor de genes causa o silenciamento deste gene de duas maneiras possíveis. Na primeira, grupos metil interferem na ligação de fatores de transcrição nas regiões regulatórias e bloqueiam a transcrição do gene. Na segunda, proteína 2 ligante à metil CpG (MeCP2) pode reconhecer e ligar-se ao DNA metilado do promotor e, assim, suprimir a transcrição. Este processo de metilação pode iniciar-se com um fator iniciador, que pode incluir uma cascata de eventos, onde a liberação de glicocorticoides através de uma sinalização intracelular, em resposta a estresse ambiental, pode recrutar um iniciador epigenético, tal como, um fator ligante à DNA. O iniciador epigenético também recruta substâncias capazes de manter o processo de metilação, tais como as DNA metiltransferases (DNMTs) (CHATTERJEE; BASAK, 2017).

Figura 8 – Metilação de DNA como mecanismos epigenético.

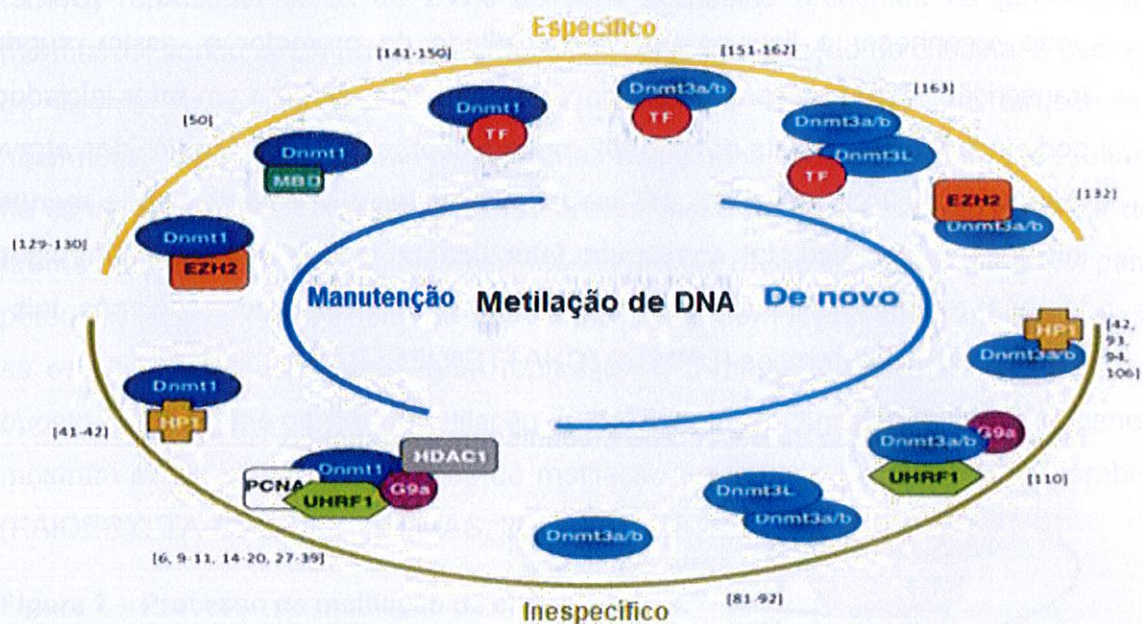


Fonte: (MENKE; KLENGEL; BINDER, 2012).

A metilação de DNA é catalisada por uma família de enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), que pode ser dividida em 2 classes a DNMT1 e DNMT3A/3B/3L. Em mamíferos, estas enzimas citadas são necessárias para o processo. A enzima DNMT1 preserva os padrões de metilação durante a replicação do DNA após cada divisão celular. Já as enzimas DNMT3a e DNMT3b são responsáveis por promover um tipo de metilação de DNA classificada como *de novo*, durante o desenvolvimento e diferenciação (Figura 9). A atividade de metilação de DNA chamada de *de novo* é essencial durante o desenvolvimento embrionário e/ou

gametogênese, porém é, frequentemente, associada a repressão anômala dos genes em diversas doenças (HERVOUET et al., 2018).

Figura 9 – Diferenciação das enzimas DNA Metiltransferases.



Fonte: (HERVOUET et al., 2018).

Através deste mecanismo, dentre outros, eventos de estresse podem exercer efeitos a longa prazo sobre a expressão genética, podendo influenciar e determinar o curso da doença (SAAVEDRA, 2016).

Diversos estudos mostram que a exposição precoce à ambientes adversos deixa marcas epigenéticas a longo prazo através de modificações na metilação do DNA e em modificações em histonas. Estudos sugerem que os genes portadores de alterações epigenéticas, associadas a fatores de risco ambientais, são, frequentemente, afetados com a doença, porém nem sempre nos mesmos locais CpG ou na mesma direção. Todavia, para algumas mudanças específicas, essas alterações podem ser encontradas tanto no tecido cerebral quanto no sangue periférico. Estes fatores de risco ambientais podem afetar os genes de regulação epigenética dentro de sistemas que se mostram desregulados no MDD, como o sistema de hormônio do estresse, o sistema de monoaminas e o sistema neurotrófico. Sendo assim, estes efeitos epigenéticos de longo prazo podem ser a causa subjacente das desregulações observadas nesses sistemas, já que as mudanças epigenéticas se traduzem na expressão de mRNAs, proteínas alteradas e disfunções

de circuitos que são dependentes destes genes. Alguns estudos realizados em animais evidenciaram que essas alterações epigenéticas relacionadas ao estresse podem ser reversíveis, porém, isso não foi demonstrado ainda em humanos (MENKE; BINDER, 2014).

4.4.2.2 Modificações de Histonas

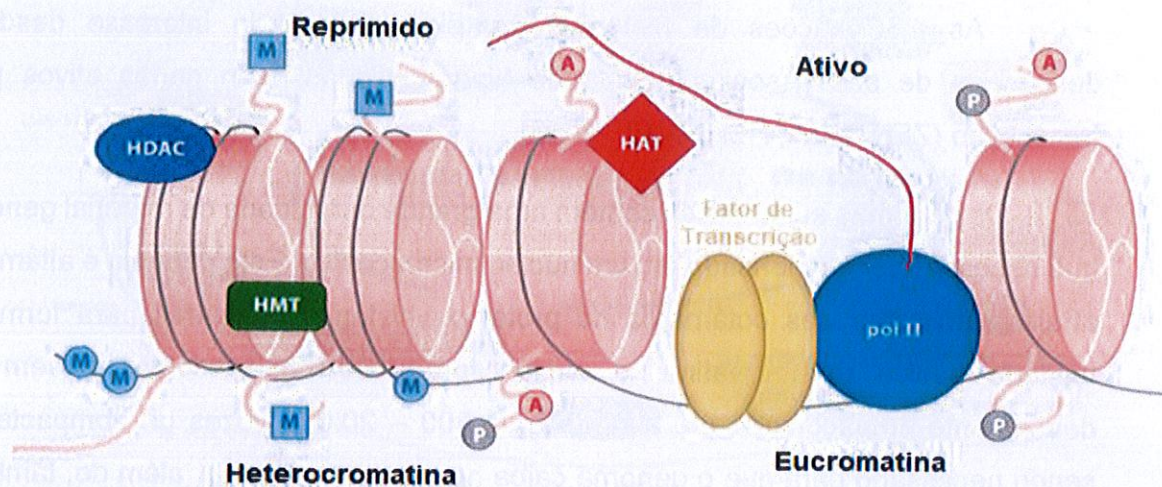
As modificações de histonas têm sido de grande interesse desde a descoberta de sua associação, quando hiperacetiladas, com genes ativos para transcrição (ZENTNER; HENIKOFF, 2013).

Os genomas eucarióticos contêm uma grande quantidade de material genético que necessita ser condensado em um núcleo microscópico. Este genoma é altamente atrelado ao redor dos octâmeros de proteínas histonas nucleares para formar a unidade básica da cromatina, o nucleossomo. Os nucleossomos devem ser densamente empacotados até atingir de 10.000 – 20.000 vezes de compactação, sendo necessário para que o genoma caiba no interior do núcleo, além de, também, permitir a ação de proteínas envolvidas na transcrição. A associação de histonas e proteínas não histonas com o DNA, tem a função de organizar o genoma através da condensação das fitas duplas de DNA em múltiplos níveis de estruturas de ordem superior. A cromatina cria uma barreira para a transcrição, replicação, recombinação, e reparo, de tal forma que o maquinário molecular deve ser recrutado para interromper e modificar a cromatina, a fim de, balancear o armazenamento efetivo e a função útil do genoma (SUN; KENNEDY; NESTLER, 2013, ZENTNER; HENIKOFF, 2013).

A unidade de repetição fundamental da cromatina é o nucleossomo que é composto por um octâmero de proteínas histonas do núcleo e o DNA nelas associado. Modificações pós-traducionais da amina, nas caudas N-terminais das histonas, e a densidade dessas proteínas, por unidade de comprimento de DNA, pode, significativamente, afetar a estrutura da cromatina. Cada proteína histona possui uma cauda N-terminal que se projeta do DNA, criando cadeias lineares de aminoácidos acessíveis à modificações pós-traducionais. As caudas podem ligar-se a diferentes grupamentos químicos, que alteram sua carga elétrica e, desta forma, modulam a atração DNA-histona e histona-histona, modificando, assim, sua conformação. O DNA possui carga negativa enquanto as caudas da histona possuem carga positiva, o que proporciona aderência do DNA às histonas. Estas modificações causam alterações

na compactação da cromatina (Figura 10), que está relacionada com estados mais “abertos” (eucromatina – transcricionalmente acessível) ou “fechados” (heterocromatina – transcricionalmente reprimido) (VIALOU et al., 2012, KAIDERY; TARANNUM; THOMAS, 2013).

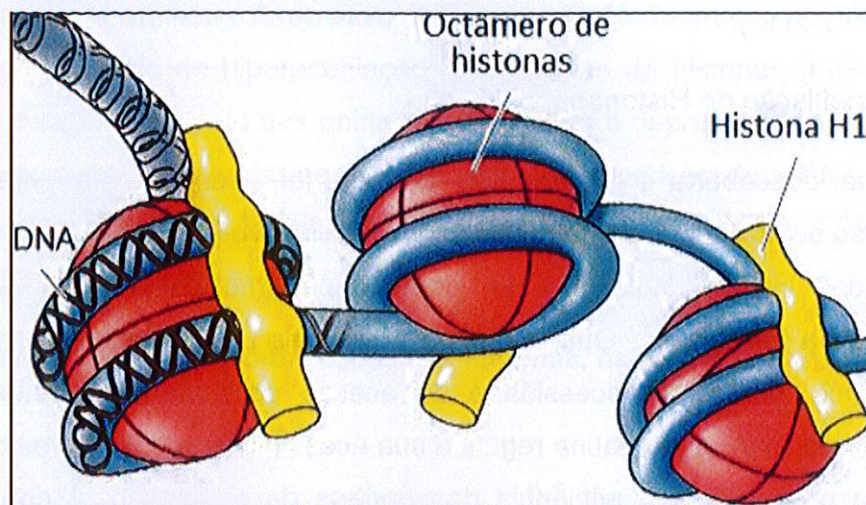
Figura 10 – Diferenças entre eucromatina e heterocromatina.



Fonte: (VIALOU et al., 2012).

Existem mais de cem modificações de histonas, tais como: acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, sumoilação, nitrilação, glicosilação que podem ser, reversivelmente, adicionadas e removidas. O padrão dinâmico dessas modificações químicas é essencial para remodelação da cromatina e regulação da expressão gênica. Estas modificações são importantes para a estrutura e função da cromatina, e pode funcionar por dois mecanismos não exclusivos. A princípio, a estrutura e compactação da cromatina pode ser alterada devido à cargas introduzidas durante estas modificações. Posteriormente, estas modificações pós-traducionais servem como sítios de reconhecimento que recrutam maquinário com domínios de leitura para estas modificações, tais como o complexo de transcrição, outros modificadores de histonas, enzimas de remodelação ATP dependente, servindo para quebrar, rearranjar ou reunir cromatina (KAIDERY; TARANNUM; THOMAS, 2013, ZHANG; COOPER; BROCKDORFF, 2015).

Figura 11 – Representação do Nucleossomo.



Fonte: (VARELA, 2018).

As histonas que compõem o nucleossomo possuem papel chave na epigenética. As subunidades de histonas nucleares são H2A, H2B, H3 e H4, em torno das quais, 147 pb de DNA são enrolados de forma helicoidal em 1,65 voltas. O DNA é enrolado ao redor do octâmero de histona feito por dois dímeros de H2A e H2B e um tetrâmero de H3 (2) e H4 (2). Uma quinta molécula de histona, conhecida como H1, serve como um elo, ligando-se ao octâmero pelo lado externo ao nucleossomo, assim ajudando a compatar os nucleossomos em estruturas de ordem superior e servindo para sua estabilização (Figura 11). Cada uma das moléculas de histonas H2A, H2B, H3 e H4 tem um domínio de histona globular que conta, aproximadamente, como 75% de sua massa e contribui para o núcleo do nucleossomo, enquanto os 25% restantes contribuem para as caudas N-terminais que se projetam do nucleossomo. Nucleossomos vizinhos são separados por aproximadamente 50bp de DNA livre. (CHEUNG; LAU, 2005, SUN; KENNEDY; NESTLER, 2013, ZHANG; COOPER; BROCKDORFF, 2015).

Devido à grande quantidade de modificações que as histonas podem sofrer, há uma grande complexidade, que resultam em uma multiplicidade de possíveis combinações, o que pode ser constituído em um “código de histonas”. Grande parte das marcas epigenéticas conhecidas não possuem, totalmente, os seus mecanismos completamente esclarecidos. Todavia, o papel das modificações de acetilação e

metilação de lisina, possuem grande evidência na ativação e repressão gênicas (OLIVEIRA, 2012).

4.4.2.3 Acetilação de Histonas

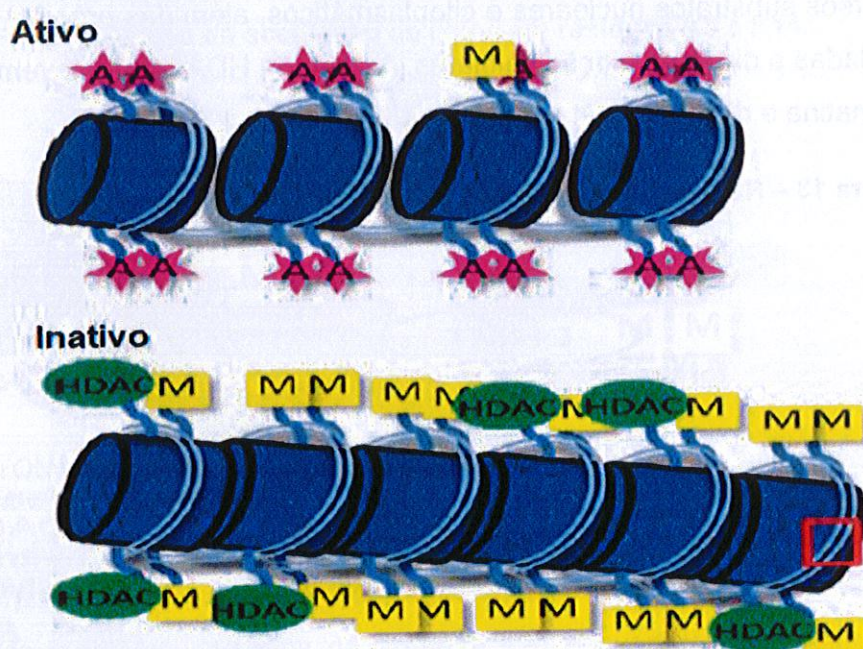
Sua descoberta foi em 1961, quando foi descrita pela primeira vez. A associação de histonas hiperacetiladas com genes ativos para transcrição foi revelada em estudos iniciais, indicando um papel importante desta modificação para a facilitação da transcrição. Outras funções celulares podem ser associadas a estes mecanismos, devido a necessidade de acesso ao material genético. Antes da replicação do DNA, a cromatina regula a sua acessibilidade aos fatores de replicação e modula o disparo e a eficiência das origens de replicação. A configuração de cromatina hipersensível à DNase, com a diminuição de nucleossomos, conduz ao disparo específico das origens. Sendo demonstrada uma relação entre a ativação das origens produtivas com histonas acetiladas, sugerindo que a neutralização das lisinas é um mecanismo importante, não somente para transcrição, mas, também, para eficiência da replicação do DNA, através do relaxamento do contato entre histona-DNA. Além disso, a acetilação de histonas também ocorre nas quebras das duplas fitas de DNA e pode ser usada para aumentar o acesso dos fatores de reparo (ZENTNER; HENIKOFF, 2013).

Uma das hipóteses para o mecanismo que envolve a ativação transcricional através da acetilação é devido a neutralização de cargas positivas nas moléculas de histonas, interrompendo assim, a interação com o DNA carregado negativamente, levando a uma cromatina mais relaxada e acessível. Os estados de acetilação das histonas são altamente dinâmicos, com tempos de meia vida estimados em minutos, para diversos eventos, em cromatinas transcricionalmente ativas. Os resíduos de lisina são acetilados pela enzima lisina acetiltransferase, que geralmente possui baixa especificidade à substratos (SUN; KENNEDY; NESTLER, 2013).

A acetilação de histonas está relacionada a ativação transcricional, visto que, neutraliza a carga positiva dos resíduos de lisina presentes nas caudas. Os processos de ativação gênica, que são dependentes da carga negativa das lisinas, é mais provavelmente associado ao enfraquecimento da interação com as fitas de DNA, interação dependente de carga, com histonas adjacentes e conseqüentemente permite maior acessibilidade do maquinário de transcrição. Contrapondo este fator, a

escassez de acetilação de histonas está correlacionada com repressão gênica. A cromatina entra em seu estado ativo depois da adição de grupos acetil, processo que pode ser chamado de hiperacetilação, nas caudas de histonas (FIGURA 12). Isso permite o desdobramento das unidades de histona e descondensação da cromatina, permitindo o acesso dos fatores iniciadores da transcrição de mRNA ao genoma e promovendo a expressão gênica (VIALOU et al., 2012, DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2013).

Figura 12 – Padrões de modificações das histonas, na cromatina, em seu estado ativo e inativo.

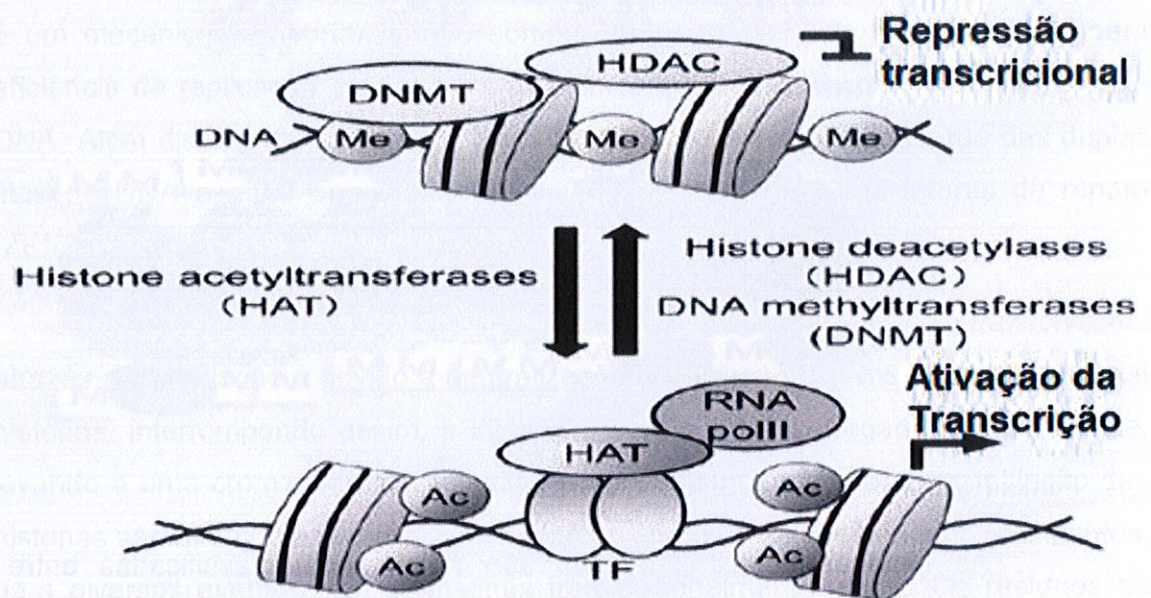


Fonte: (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2013).

As histonas acetiltransferases são amplamente classificadas entre duas categorias baseadas em suas localizações funcionais, sendo no núcleo ou no citoplasma. As histonas acetiltransferases do tipo A são divididas em cinco classes baseadas na estrutura e diferenças funcionais (SUN; KENNEDY; NESTLER, 2013). As histonas acetiladas sofreram ação das acetiltransferases (HATs), que utilizam uma coenzima A como co-substrato e são desacetiladas pelas histonas desacetilases (HDACs) (FIGURA 13). As HATs compõem uma grande família de proteínas que atuam acetilando múltiplos resíduos de lisina nas caudas de ambas H3 e H4 (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2013). Já as HDACs são, principalmente, divididas em quatro classes. A classe 1 inclui HDACs 1-3 e 8, que estão localizadas

no núcleo e estão principalmente envolvidas em regulações epigenéticas. As de classe 2 compreendem HDACs 4-7, 9 e 10. As de classe 3 são, também, conhecidas como sirtuins, sendo distinguidas por sua dependência ao NAD, e são reguladores importantes do metabolismo e transcrição através da desacetilação de numerosas histonas e substratos não-histonas. As de classe 4 referem-se a HDAC 11 que ainda pouco se sabe. Há uma especificidade residual para HATs e HDACs, embora a segmentação seja bastante ampla em comparação com ao maquinário de metilação de histonas (SUN; KENNEDY; NESTLER, 2013). No cérebro, as classes I e II regulam a desacetilação das histonas na maioria dos genes, enquanto as classe III desacetilam diversos substratos nucleares e citoplasmáticos, além das próprias histonas, e estão atreladas a diversas função celulares. A ação da HDACs promovem condensação da cromatina e diminui a síntese proteica (VIALOU et al., 2012).

Figura 13 – Regulação epigenética da transcrição gênica.



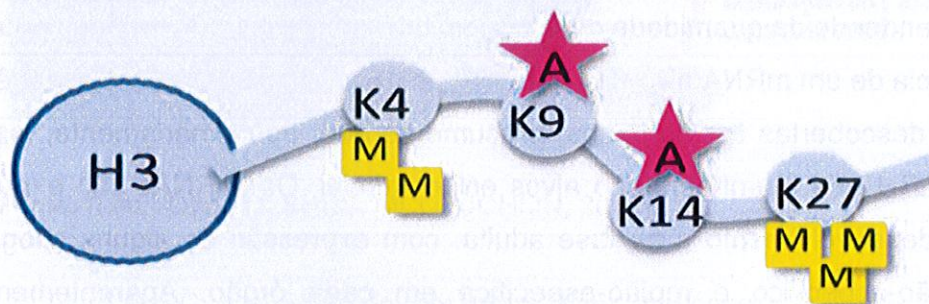
Fonte: (UCHIDA et al., 2018).

4.4.2.4 Metilação de Histonas

Contrapondo a correlação de acetilação de histonas e sua função de ativação transcripcional, a metilação de histonas pode estar envolvida em ambas funções, tanto ativação quanto repressão da transcrição. Este fato depende do resíduo modificado e a extensão da metilação (VIALOU et al., 2012).

Como alternativa aos grupos acetil, grupos metil podem ser adicionados aos resíduos de lisina presentes nas caudas das histonas (Figura 14). O status de ativação da cromatina vai depender especificamente do resíduo de lisina metilado assim como o número de grupos metil adicionados ao resíduo. A adição de três grupos metil na lisina-27, na cauda de aminoácidos da histona 3, está associada com o silenciamento da transcrição gênica em pacientes depressivos. Já a adição de dois grupos metil na lisina-4 da mesma histona mostrou promover a expressão gênica em pacientes depressivos em tratamento com antidepressivos (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2013).

Figura 14 – Representação da acetilação de lisina em resíduos K9 e K14.



Fonte: (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2013).

Tanto os resíduos de lisina e arginina podem ser metilados por diversas metiltransferases de histonas (HMTs), que utilizam a S-adenosilmetionina como substrato. Os resíduos metilados de arginina são convertidos para citrulina pelas desaminases, enquanto as lisinas são desmetiladas por lisinas desmetilases. Diferente da acetilação, a metilação não altera a carga dos resíduos alvos. Entretanto, isto pode mudar drasticamente o perfil estérico e as potenciais interações moleculares através de adições multivalentes de grupos mono, di ou trimetil (VIALOU et al., 2012).

4.4.2.5 RNAs Não-Codificantes

RNAs não-codificantes (ncRNAs) podem ser caracterizados como diferentes classes de RNA, que não possuem a capacidade de serem traduzidos em proteínas, porém, ainda exercem um papel funcional. Atualmente, existem cinco classes de RNAs não-codificantes: micro-RNA (miRNA), pequenos RNAs nucleares (snoRNAs), RNAs não-codificadores longos intergênicos (lincRNAs), RNAs associados a

proteínas da subfamília Piwi (piRNA) e regiões ultra conservadas transcritas (T-UCRs). Entretanto, a classe mais estudada de RNAs não-codificantes são os miRNAs. Esta classe de ncRNAs, está envolvida em diversos tipos diferentes de regulação, proliferação, apoptose, diferenciação e desenvolvimento, sendo capaz de regular um único alvo ou a expressão de inúmeros genes concomitantemente (SAAVEDRA, 2016).

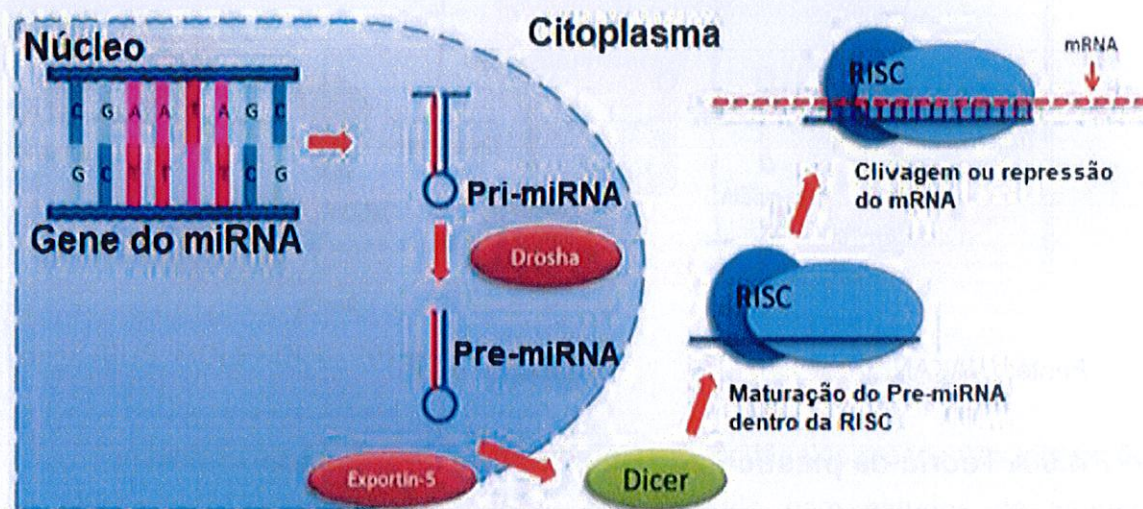
4.4.2.5.1 Micro-RNA

São pequenas moléculas endógenas de RNA de 22 nucleotídeos que podem mediar o silenciamento gênico pós-transcricional, através do controle de tradução de RNA mensageiro (mRNA). Estas moléculas são capazes de modular a expressão de mRNA dependendo da quantidade de incompatibilidades entre sua própria sequência e a sequência de um mRNA alvo (SAAVEDRA, 2016). Com mais de 1500 sequências de miRNA descobertas em humanos, presume-se que, aproximadamente, mais de 50% dos mRNA de mamíferos são alvos em potencial. Os miRNAs são expressos durante o desenvolvimento e na fase adulta, com expressão de alguns subgrupos sendo órgão-específico e região-específica em cada órgão. Aparentemente, a desregulação na sua expressão está relacionada com diversas doenças humanas, tais como o MDD, esquizofrenia e câncer (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2014).

A síntese dos miRNAs podem ocorrer através de diversas formas diferentes. Esta transcrição ocorre por vias alternativas, sendo transcrito diretamente dos íntrons e nomeados de mirtrons (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2014). Entretanto, em sua forma mais clássica (Figura 15), miRNAs primários (pri-miRNA) são enzimaticamente transcritos de genes de miRNAs localizados no DNA, através da DNA polimerase II. Um complexo de proteínas, RNase III Drosha e a proteína de ligação ao RNA dupla-fita DGCR8/Pasha, remove as regiões do miRNA primário, gerando o miRNA precursor de fita dupla. Este miRNA precursor possui, geralmente, entre 70 a 110 nucleotídeos de comprimento e é exportado do núcleo para o citoplasma, através da proteína Exportina 5-RAN-GTP, onde é clivado pela proteína Dicer, dando origem a uma molécula de 22 nucleotídeos, com duas fitas de RNA complementares. Uma das fitas é transformada em um complexo proteico chamado

de complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2014, NAKANISHI, 2016, MORALES; MONZO; NAVARRO, 2017).

Figura 15 – Síntese de microRNAs.

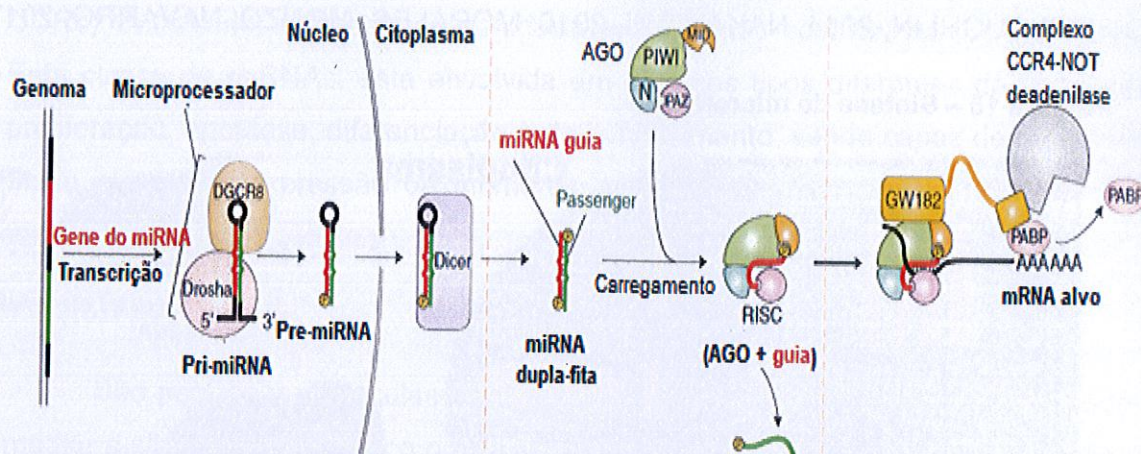


Fonte: (DALTON; KOLSHUS; MCLOUGHLIN, 2014).

O RISC é constituído por uma Dicer, helicases, proteína argonata 2 e a proteína TRBP de ligação ao RNA dupla-fita. As proteínas argonautas são pilares essenciais deste complexo, pois são capazes de interagir com as moléculas de RNA e são responsáveis por promover esta estrutura do complexo, assim como, promovem o desenovelamento das duplas fitas de miRNA e a quebra de suas pontes de hidrogênio. Desta forma, uma destas fitas, agora livre, pode se associar ao RISC dependendo de sua estabilidade termodinâmica, sendo que a fita que possuir, em sua extremidade 5,' menor estabilidade termodinâmica é a escolhida (COSTA; PACHECO, 2012). Para maior eficiência para a degradação, o RISC associa-se à proteína glicina-triptofano (GW182), de 182 kDa, que facilita a repressão da tradução, enquanto desencadeia o decaimento do mRNA, por recrutar o complexo CCR4-NOT desadenilase (Figura 16) (NAKANISHI, 2016).

A interação do miRNA com o mRNA alvo, ocorre por pareamento nas regiões não codificantes (UTR) na extremidade 3' dos mRNAs, com complementariedade perfeita ou quase perfeita. O mRNA é incorporado ao RISC, onde uma proteína argonata atua como uma endonuclease induzindo a clivagem deste mRNA entre o 10º e o 11º par de base pareado com o miRNA (CAI et al., 2009).

Figura 16 – Resumo de síntese e mecanismo de ação dos microRNA.



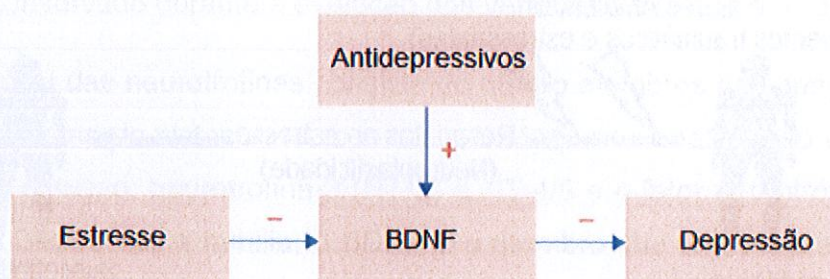
Fonte: (NAKANISHI, 2016).

4.5 A Teoria da plasticidade neuronal da depressão.

A hipótese neurotrófica (Figura 17) baseia-se em uma expressão reduzida do Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), podendo levar a um prejuízo na plasticidade neuronal e, conseqüentemente, a transtornos depressivos, decorrente de uma exposição a eventos de estresse (Figura 18). A plasticidade neuronal pode ser definida como a capacidade dos neurônios em formar conexões ao longo do desenvolvimento e/ou novos eventos durante a vida. Além disso, também, afirma-se que o tratamento antidepressivo possa ser eficaz, uma vez que, é capaz de aumentar a expressão do gene BDNF. Sendo assim, pesquisas mostraram que a expressão do BDNF pode ser regulada pela atividade neuronal e pela metilação de DNA (BUS; MOLENDIJK, 2016).

O BDNF é secretado pela ativação de receptores de glutamato, sendo assim, eventos de estresse estão associados a indução da desregulação das cascatas BDNF-ERK1/2 e CREB-Bcl2, produzindo atrofia de neurônios e dendritos vulneráveis. O estresse leva a uma redução da expressão do BDNF, supondo um prejuízo na plasticidade neuronal, podendo contribuir para o desenvolvimento dos transtornos depressivos (LOLAK; SUWANNARAT; LIPSKY, 2014).

Figura 17 – Modelo representativo da hipótese neurotrófica.

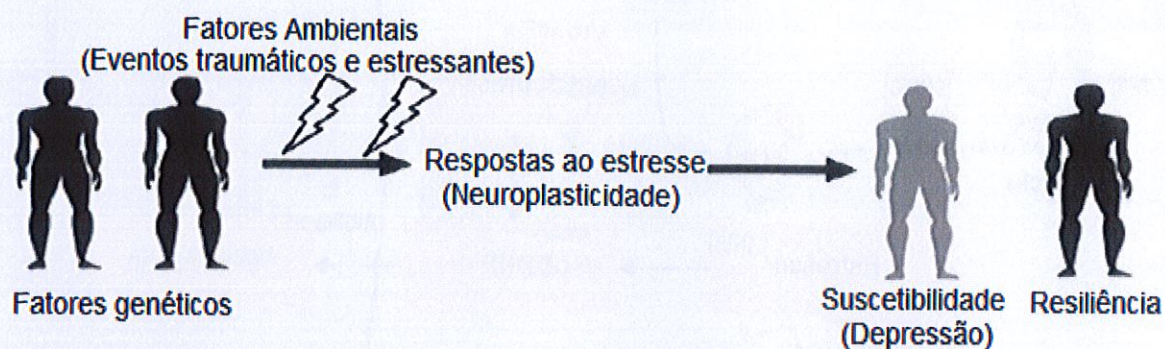


Fonte: (BUS; MOLENDIJK, 2016).

Pacientes com MDD têm demonstrado, com evidências crescentes, alterações na plasticidade neuronal e estrutural, corroborando com estudos de imagens realizados nas regiões cortical e límbica, onde, nestes casos, demonstraram-se atrofiadas e, também, com diminuição de volume do córtex pré-frontal e hipocampo. Estudos pré-clínicos, concomitantes com estudos em humanos, têm sugerido que uma desregulação na plasticidade neuronal e sináptica é a causa na fisiopatologia do MDD. Desta forma, caso os mecanismos responsáveis por manter a homeostase destas conexões sinápticas sofram alterações, estas conexões podem ser perdidas ou desestabilizadas, promovendo um desenvolvimento e progressão da doença (UCHIDA et al., 2018)

Todavia, a regulação da fração BDNF/pro-BDNF também é alvo de pesquisas, relacionando eventos de estresse com plasticidade neuronal e desenvolvimento de transtornos depressivos, visto que, eventos estressantes podem levar a reduções na concentração de BDNF, sem alterar, significativamente as concentrações de pró-BDNF. Esta fração pro-BDNF/BDNF tem um papel importante nas pesquisas, uma vez que pacientes com MDD apresentam menor concentração de BDNF em relação a pacientes saudáveis, entretanto, as concentrações de pro-BDNF não apresentam alterações significativas em ambos os grupos (QIAO et al., 2017).

Figura 18 – Efeitos de eventos de estresse sobre a neuroplasticidade e suscetibilidade à depressão.



Fonte: (UCHIDA et al., 2018).

4.6 Possíveis marcadores

Considera-se, atualmente, que a predisposição à depressão é causada por inúmeros fatores concomitantes como, influência genética e ambiental, que pode contribuir com, aproximadamente, 30 a 40% da hereditariedade, sendo este último complementado por eventos adversos durante a vida. O achado mais consistente veio de estudos que investigaram a relação entre estresse, depressão e efeitos epigenéticos no gene BDNF (HACIMUSALAR; ESEL, 2017).

Como sendo de suma importância para a plasticidade neuronal, o BDNF é alvo de investigações como um possível candidato gênico para a pré-disposição do desenvolvimento de transtornos depressivos, sendo a metilação de DNA, o mecanismo epigenético contribuinte para sua regulação transcricional (D'ADDARIO et al., 2013). Todavia, uma ligação entre o BDNF periférico e central ainda é difícil de estabelecer, porém, é clara a importância do BDNF na fisiopatologia dos transtornos depressivos e sua representatividade como um candidato importante para evidenciar as diferenças na vulnerabilidade dos transtornos depressivos e tratamento (DUCLOT; KABBAJ, 2015)

4.6.1 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

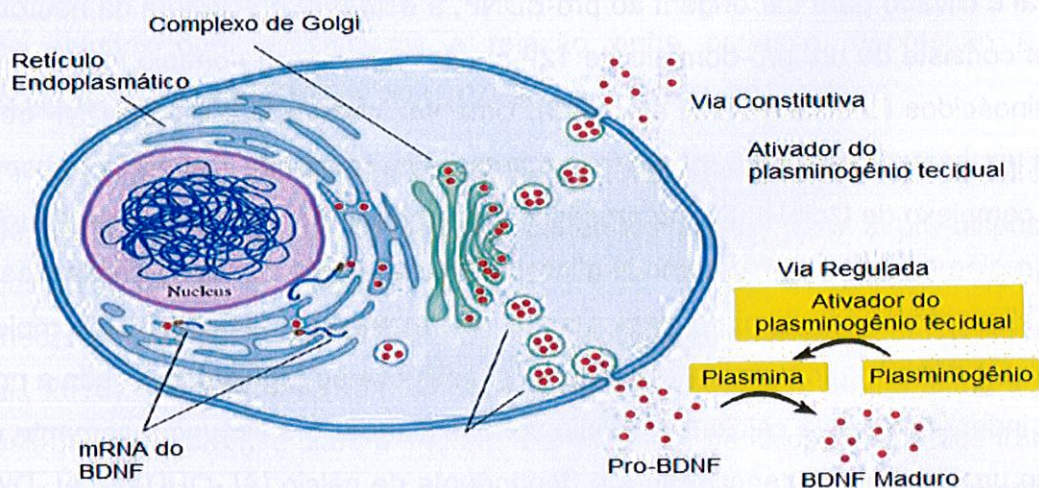
A sequência de aminoácidos do BDNF humano é idêntica ao de suínos, ratos e camundongos e é 90% similar ao de peixes. Isto indica que o gene BDNF foi altamente conservado durante a evolução dos vertebrados (IKEGAME et al., 2013).

A família das neurotrofinas consiste de quatro membros com funções durante o desenvolvimento do sistema nervoso e plasticidade neuronal, sendo eles, fator de crescimento nervoso, neurotrofina-3 (NT-3) e NT-4/5 e o fator neurotrófico derivado do cérebro. Dentro desta família, o BDNF é o membro que tem mais abundância e expressão nos tecidos nervosos de mamíferos (MITCHELMORE, GEDE, 2014). O BDNF maduro é um polipeptídeo de 13 kDa, sintetizado como uma proteína precursora (pre-pro-BDNF), no retículo endoplasmático e, só posteriormente, é convertido em BDNF maduro por proteases (HASHIMOTO, 2014). Vários estudos verificaram que o BDNF pode estar relacionado com uma grande variedade de transtornos psiquiátricos, como o MDD (IKEGAME et al., 2013).

O BDNF é, inicialmente, sintetizado no retículo endoplasmático rugoso, como uma proteína precursora (pre-pro-BDNF) com aproximadamente 27 kDa. O peptídeo sinal é clivado para dar origem ao pró-BDNF, a estrutura precursora da neurotrofina, que consiste de um pró-domínio de 129 aminoácidos e um domínio maduro de 118 aminoácidos (CATTANEO et al., 2016). Uma vez clivado, o pre-pro-BDNF deixa de ser um homodímero para tornar-se um heterodímero menor. Depois, é transportado ao complexo de Golgi onde, no processo, pode sofrer modificações pós-traducionais, na região do pró-domínio como N-glicosilação, sulfatação destas glicosilações, além da clivagem do pró-domínio, para garantir sua maturação. Uma vez no complexo de Golgi, é direcionado para vias secretoras constitutiva ou regulatória, sendo a primeira via independente de cálcio e estímulo desencadeador e a segunda, somente ocorre com um estímulo desencadeador e dependente de cálcio (AL-QUDAH; AL-DWAIRI, 2016). O pro-BDNF vesicular é clivado, por enzimas proteolíticas, no meio intracelular, endoproteases como a furin e, dentro das vesículas, por pro-convertases, desta forma sintetizando o BDNF maduro. Além disso, pode ser secretado como pro-BDNF e então clivado no meio extracelular para gerar o BDNF (IKEGAME et al., 2013, CATTANEO et al., 2016). No meio extracelular, o pro-BDNF pode ser clivado por outros fatores como plasmina e metaloproteinases de matriz (Figura 19) (LITWACK, 2017).

A secreção do BDNF, em qualquer um dos dois modos, depende de inúmeros fatores como localização das convertases (PCs), pH ótimo nos diferentes compartimentos das células, sequências conservadas nos domínios pro e maduro, modificações pós-traducionais e receptores de secreção. As PCs são uma família de endoproteases de serina, membros da superfamília subtilisina. Nesta família, incluem as proteínas PC1, PC2, PC3, PC4, PACE5, PC5/ PC6, PC7/LPC, PC8 e SK1-1/S1P (AL-QUDAH; AL-DWAIRI, 2016). A secreção das vesículas pode envolver ambas as formas do BDNF, dependendo do tipo e atividade das convertases (CATTANEO et al., 2016). Com diferentes eficiências, estas proteínas estão envolvidas nas duas vias de secreção do BDNF. As proteínas PC5-B, PC7, PC4, PACE4, PC5 e SKI-1 estão envolvidas na secreção constitutiva. Enquanto isso, PC1 e PC2 são as únicas encontradas nas vesículas secretadas pela via regulatória. A eficiência deste processamento depende da última metade das regiões de pró-domínio destas proteínas, onde a sequência de informação no pró-domínio tem importância para direcionar o BDNF para a via regulatória, sendo esta, a mais utilizada para secreção do BDNF (HING; SATHYAPUTRI; POTASH, 2017, LITWACK, 2017).

Figura 19 – Representação da secreção e tráfico intracelular do BDNF.



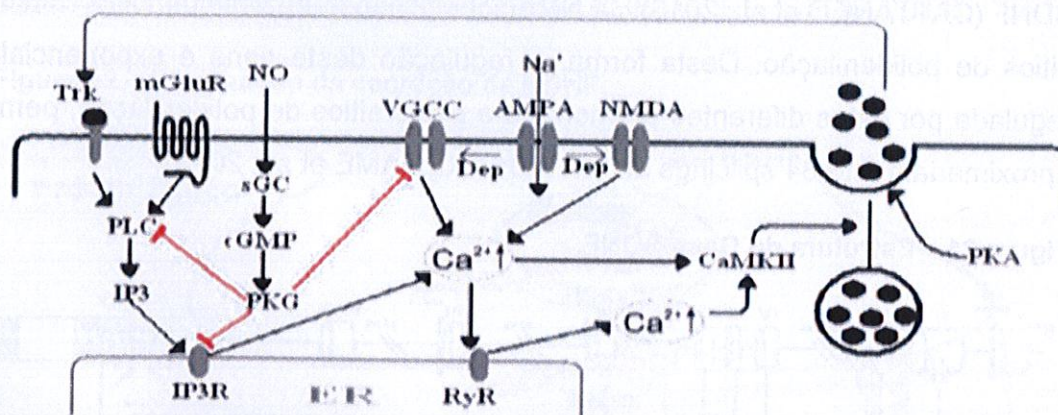
Fonte: (HING; SATHYAPUTRI; POTASH, 2017).

Esta via regulatória da secreção do BDNF está relacionada com a interação com glutamato (Figura 20). Na ausência de Ca^{++} extracelular, a ativação de receptores glutamato metabotrópicos levam a geração de inositol 1, 4, 5-trifosfato (IP3) ativando canais de cálcio do retículo endoplasmático. Esta ativação causa um aumento do Ca^{++}

intracelular e, eventualmente, liberação do BDNF. Inúmeros estudos associam a secreção do BDNF como sendo induzida pelo glutamato, todavia, também relacionam sua secreção com a ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), cainato e, na presença de K^+ , com ativação de receptores voltagem dependente (VGCC), promovendo influxo de Ca^{++} . A secreção mediada por glutamato, também pode ocorrer via receptor de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), ativando receptores ionotrópicos de glutamato e, conseqüentemente, causando depolarização induzida por influxo de Ca^{++} , por ativação dos VGCC. Desta forma, é possível relacionar a importância do Ca^{++} extracelular com a secreção do BDNF (AL-QUDAH; AL-DWAIRI, 2016).

Outras neurotrofinas, também podem estimular a secreção do BDNF por ativação de receptores TrK, sendo dependente de Ca^{++} intracelular. Esta ativação irá ocorrer devido ativação do TrK, mediando a ativação da fosfolipase C-gama 1 (PLC- γ 1), conseqüentemente induzindo a mobilização de Ca^{++} do retículo endoplasmático através da indução do IP3 (AL-QUDAH; AL-DWAIRI, 2016).

Figura 20 – Sinalização da secreção de BDNF.



Fonte: (AL-QUDAH; AL-DWAIRI, 2016).

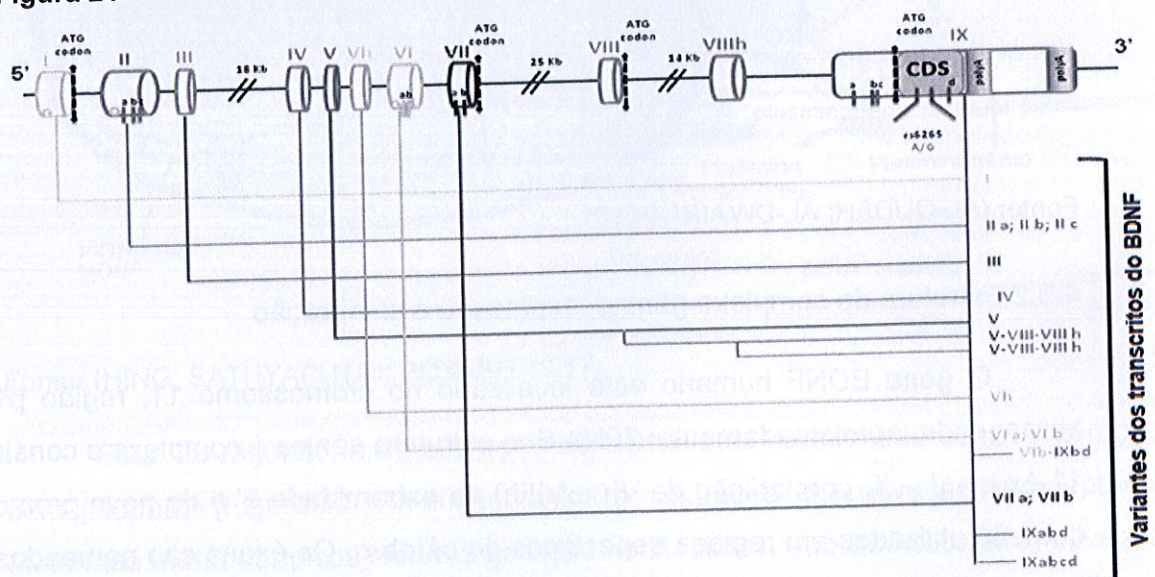
4.6.2 Estrutura do complexo gênico, expressão e sinalização

O gene BDNF humano está localizado no cromossomo 11, região p13-14, abrangendo, aproximadamente, 70kb. Sua estrutura gênica é complexa e consiste de 11 éxons (I – X, com adição de Vh e VIIIh) na extremidade 5' e de nove promotores que são utilizados em regiões específicas do cérebro. Os éxons são nomeados de I, II (com cópias IIa, IIb e IIc), III, IV, V (com cópias Va, Vb, Vc e V-VIII-VIIIh), VI (com

cópias VIb, VIb-IXabd e VIb-IXbd), VII (com cópias VIIa e VIIb) e IX. Embora o gene do BDNF contenha nove éxons, presente em todas as formas de splicing, a sequência codificante está no éxon IX na extremidade 3' (Figura 21), com oito éxons na extremidade 5', contendo promotores que regulam a expressão regional e célula-específica (CATTANEO et al., 2016). Entre estes, o éxon IV contém elementos promotores capazes de regular a expressão de BDNF dependente de atividade. Além disso, uma complexidade está presente devido aos sítios de splicing alternativo nos éxons II e IX, e dois sítios de poliadenilação no éxon IX (MITCHELMORE, GEDE, 2014). Este éxon IX irá codificar o pro-BDNF, assim como regiões sem tradução nas extremidades 5' e 3' (IKEGAME et al., 2013).

Cada éxon 5' pode gerar, através de splicing alternativo, uma cópia específica ou isoforma que é caracterizada pela presença de uma região codificadora comum na extremidade 3'. Esta região, localizada no éxon IX, contém a sequência capaz de codificar a proteína pró-BDNF. Sendo assim, esta estrutura permite uma complexa regulação da transcrição gênica de uma maneira tempo/ tecido/estímulo específico, sendo todos eles, parâmetros críticos para a regulação da plasticidade neuronal pelo BDNF (CATTANEO et al., 2016). Já as regiões 3' não traduzidas também contêm dois sítios de polidenação. Desta forma, a regulação deste gene é exponencialmente regulada por estes diferentes promotores e pelos sítios de polidenação, permitindo aproximadamente 34 splicings alternativos (IKEGAME et al., 2013).

Figura 21 – Estrutura do Gene BDNF.

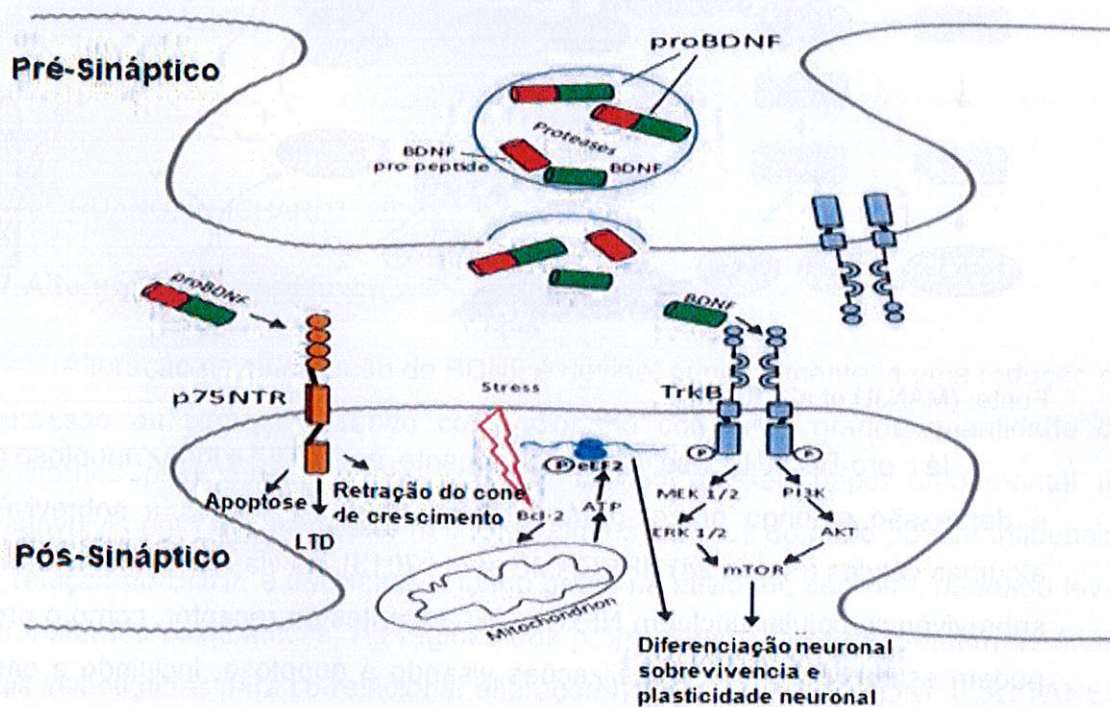


Fonte: (AL-QUDAH; AL-DWAIRI, 2016).

Este fator é secretado dos neurônios pré e pós-sinápticos, seja de forma constitutiva ou dependente de ativação. O BDNF secretado interage com os receptores transmembranares presentes em ambos neurônios pré e pós-sinápticos, de neurotrofina p75 ($p75^{NTR}$) e de tropomiosina quinase B (TrkB) (Figura 22). Sua sinalização depende da clivagem proteolítica de sua pre-forma para uma forma madura. Enquanto o pro-BDNF liga-se, preferencialmente, ao $p75^{NTR}$, mediando a apoptose e a depressão em longo prazo, o BDNF maduro se liga ao TrkB, estimulando as vias de sinalização de inúmeros efeitos: diferenciação neuronal, crescimento de neurites, aumento da sobrevivência celular e fortalecimento das sinapses (CATTANEO et al., 2016).

A ligação do BDNF com o receptor TrkB pode ser dividida pelo tempo. Cascatas de sinalização que ocorrem de minutos a horas e cascatas rápidas induzidas pelo BDNF. Devido à rapidez do aumento da concentração do BDNF nos neurônios, suas funções podem ser diferentes. O TrkB ao ser ativado, leva a uma dimerização e autofosforilação de dois resíduos de tirosina e serina, no domínio intracelular do Trkb, ativando cascatas de sinalização citoplasmáticas, que são essenciais para o desenvolvimento do tecido (Figura 23) (MITCHELMORE, GEDE, 2014).

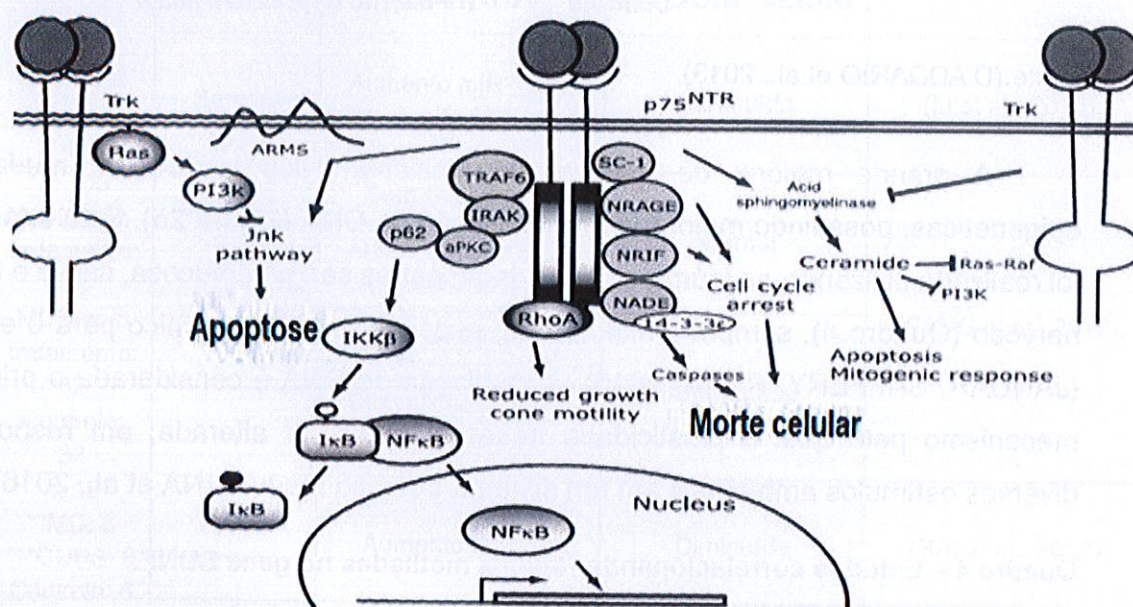
Figura 22 – Sinalização da secreção de BDNF.



Fonte: (LICZNERSKI; JONAS, 2018).

adaptadores como, NRAGE e NADE, que promovem diretamente a parada do ciclo celular e apoptose. O p75^{NTR} também promove ativação de pequenas proteínas G, Rac e Rho, afetando diretamente a motilidade do cone de crescimento. A sinalização de receptores TrkB podem modular a sinalização através de muitas cascatas mediadas do p75^{NTR}, alterando a natureza do sinal transmitido pelas neurotrofinas para os neurônios. Como consequência, na ausência da ativação de receptores TrkB, as neurotrofinas, através do p75^{NTR}, possuem efeito maior sobre a apoptose (HUANG; REICHARDT, 2003).

Figura 24 – Sinalização do receptor p75^{NTR} devido ao pro-BDNF.

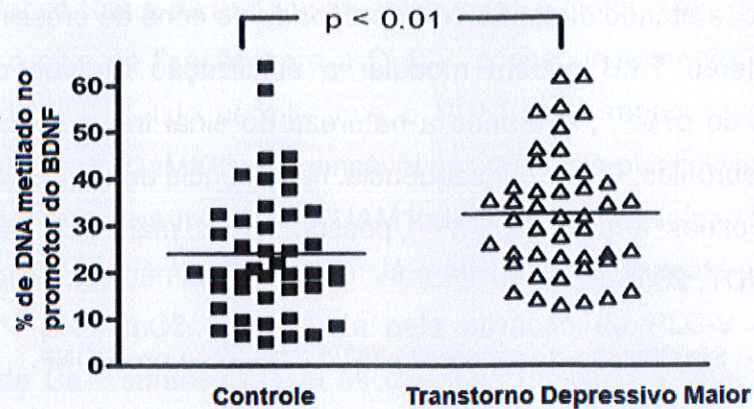


Fonte: (HUANG; REICHARDT, 2003).

4.7 Alterações Epigenéticas

Alteração na sinalização do BDNF é devido, principalmente, a uma redução na expressão ou secreção, sendo correlacionado com uma grande quantidade de transtornos psiquiátricos e neurológicos. Devido ao seu papel fundamental no desenvolvimento e plasticidade neuronal, alguns eventos do meio podem influenciar na relação do BDNF e ter efeitos a longo prazo na atividade cerebral, podendo levar a transtornos psiquiátricos. As regiões dos promotores I e IV representam as áreas mais investigadas para correlacionar alterações na expressão do BDNF (CATTANEO et al., 2016).

Figura 25 - Diferença entre a % de metilação de pacientes com depressão e saudáveis (controle).



Fonte:(D'ADDARIO et al., 2013).

A grande maioria de estudos correlacionam depressão com mudanças epigenéticas, possuindo maior foco na metilação de DNA (Figura 25). Esta análise já foi realizada utilizando-se inúmeros tipos de amostras sangue, mucosa, saliva e tecido nervoso (Quadro 4), sempre indicando um possível candidato gênico para o estudo (JANUAR; SAFFERY; RYAN, 2015). A metilação de DNA é considerada o principal mecanismo pelo qual a plasticidade neuronal pode ser alterada, em resposta a diversos estímulos ambientais em um sistema nervoso maduro (NA et al., 2016).

Quadro 4 – Estudos correlacionando regiões metiladas no gene BDNF.

Amostra	Amostra Biológica	Região	Concentração de BDNF sérico	Referência
n= 130 *MDD=65 Controle=65	Sangue	Promotor IX	Diminuída	(Na et al., 2016).
n = 1024 *MDD: 251 Controle= 773	Mucosa oral	Promotor I e Promotor IV	Diminuída	(JANUAR et al., 2015).
n= 143 *MDD: 49 BD: 37 Controle: 57	Sangue	Promotor I	Diminuída	(SCHROTER et al., 2019).
n=108 *MDD: 108	Sangue	Promotor IV	Diminuída	(KANG et al., 2013).

*MMD: Transtorno Depressivo Maior.

Fonte: (O AUTOR, 2019).

Existe uma relação complexa entre os genes e expressão de proteínas, em especial, genes codificantes de mRNAs em transtornos depressivos (SERAFINI et al., 2014). Inúmeros estudos evidenciam os micro-RNAs como um mecanismo responsável por unir eventos de estresse e regulação da expressão gênica (Quadro 5). Muitos micro-RNAs já foram identificados e possuem a capacidade de regular a expressão pós-transcricional (BAI et al., 2012).

Quadro 5 – Estudos evidenciando a relação entre microRNAs e concentração de BDNF.

Amostra	Amostra Biológica	Alterações no micro-RNAs	Concentração de BDNF sérico	Referência
n: 80 MDD: 40 Controle: 40	Sangue	Aumento miR-132 e miR-182	Diminuída	(LI et al., 2013).
n: 109 MDD sem tratamento: 45 MDD com tratamento: 32 Controle: 32	Sangue	Sem tratamento	Normal	(FANG et al., 2017).
		Aumento miR-132 e miR-124		
		Com tratamento	Aumentada	
		Diminuição do miR-132		
n: 18 **MD: 6 ***CUPS: 6 Controle: 6	Tecido nervoso	Aumento miR-16	Diminuída	(BAI et al., 2012).

*MDD: Transtorno Depressivo Maior.

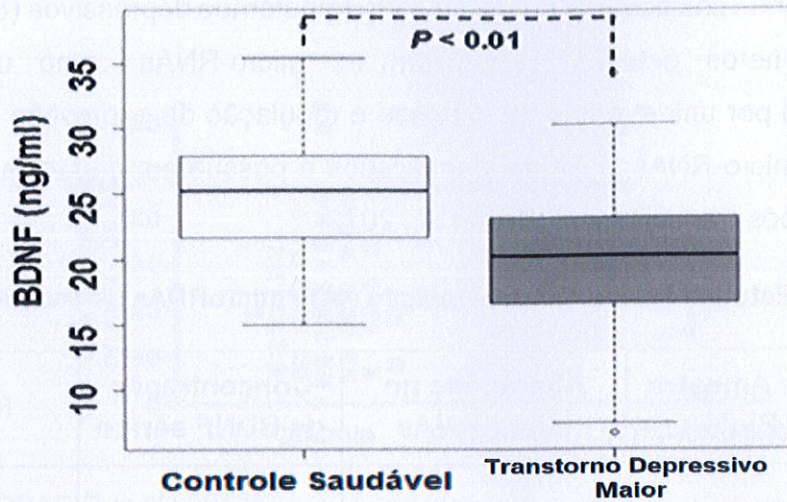
**MD: Privação Maternal

***CUPS: Estresse imprevisível crônico.

Fonte: (O AUTOR, 2019).

Os estudos sobre micro-RNA recebem grande atenção, uma vez que, também podem ser responsáveis por modular a concentração de BDNF (Figura 26) e possuir grande importância na etiologia de transtornos psiquiátricos como o MDD (LI et al., 2013).

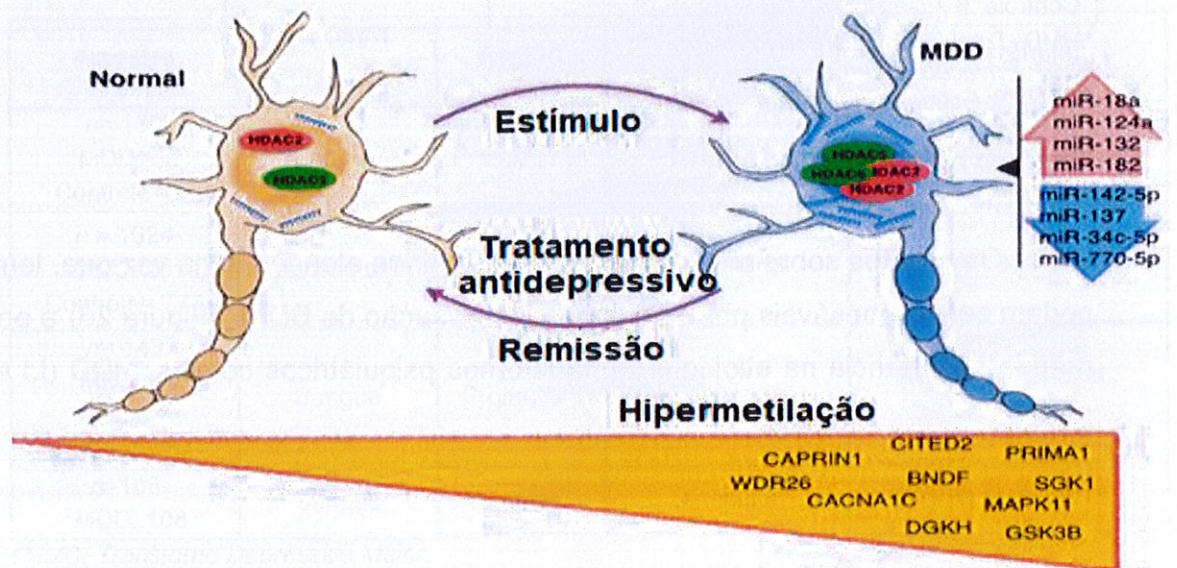
Figura 26 – Concentração de BDNF sérico.



Fonte: (D'ADDARIO et al., 2013).

O BDNF contribui para inúmeros processos reguladores (Figura 27), incluindo aqueles que envolvem o miR-132. Este micro-RNA pode regular a neuroplasticidade dependente de atividade assim como a modulação dos ciclos de sono/vigília, ambos possuindo efeitos potenciais sobre a neurofisiologia da depressão (HANSEN; OBRIETAN, 2013).

Figura 27 – Outras alterações epigenéticas relacionada ao Transtorno Depressivo Maior.



Fonte: (SAAVEDRA, 2016).

4.8 Biomarcador

Marcadores podem ser definidos como moléculas específicas, que possuem valor diagnóstico ou preditivo em relação a doença, desta forma, permitindo uma estimativa da responsividade do paciente ao tratamento. A identificação de marcadores biológicos pode facilitar a classificação de subtipos das doenças e controle da resposta a terapia medicamentosa (CATTANEO et al., 2016). A sua importância na resposta ao estresse é bem estabelecida, evidenciando efeitos de proteção ao cérebro devido ao estresse, sendo capaz de reverter a plasticidade estrutural e sináptica no cérebro adulto, aumentando a flexibilidade de cognição e adaptando-se ao ambiente (HACIMUSALAR, ESEL; 2017).

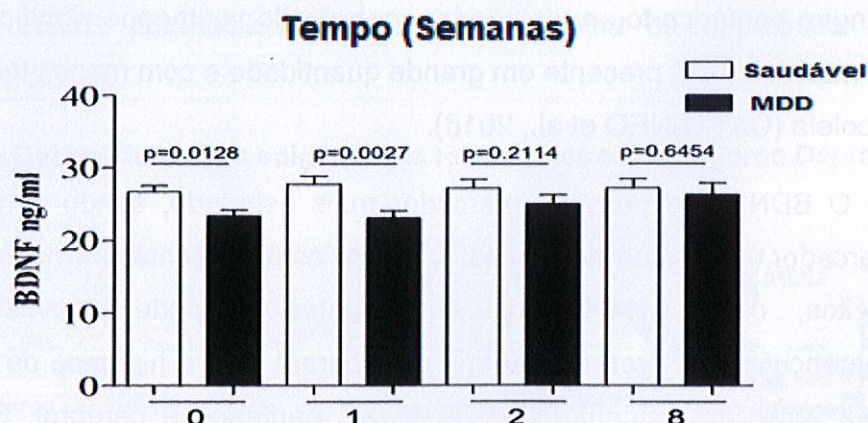
Todavia, no fluido cerebrospinal, a concentração de BDNF está no limite de detecção em indivíduo saudáveis, apesar da sensibilidade dos métodos analíticos. Além disso, a análise do BDNF em tecido cerebral é restrita a autopsias e a análise está sujeita a diversos tipos de artefatos. Desta forma, para ter a possibilidade de investigar o BDNF in vivo, a expressão gênica e concentração de proteínas do BDNF no sangue periférico foram estudadas, permitindo vantagens significativas, uma vez que a molécula está presente em grande quantidade e com menos técnicas invasivas para coleta (CATTANEO et al., 2016).

O BDNF é o possível marcador mais estudado, sendo sugerido como um biomarcador. Além dos neurônios, também está presente em outras células como leucócitos, células endoteliais e plaquetas, e pode atravessar a barreira hematoencefálica. Diversos estudos corroboram com a hipótese de uma correlação positiva entre as concentrações de BDNF periférico e cerebral. Entretanto, altas concentrações de BDNF no sangue podem não ter origem, exclusivamente, do cérebro. No sangue periférico, o BDNF pode ser armazenado nas plaquetas, isto pode ser a explicação da diferença entre concentrações de BDNF presentes no soro e plasma de pacientes depressivos (STRAWBRIDGE; YOUNG; CLEARE, 2017).

Diversos estudos meta-analíticos evidenciam a redução da concentração de BDNF, sérico e plasmático, em pacientes depressivos. Entretanto, mesmo que este dado seja refletido em diversos estudos, a diminuição do BDNF no plasma/soro não é uma característica específica dos transtornos depressivos. Este mesmo evento pode

ser observado em pacientes com distúrbios bipolares e esquizofrenia crônica. Desta forma, uma relação entre o BDNF e distúrbios psiquiátricos torna-se mais evidente. (CATTANEO et al., 2016). A concentração diminuída do BDNF no plasma/soro pode ser revertida por terapia antidepressiva ou eletroconvulsiva, aumentando a expressão do BDNF no hipocampo (Figura 28). Já o pro-BDNF tem sido menos estudado, entretanto, ambos parecem possuir diferenças funcionais, evidenciando que, enquanto o BDNF pode se apresentar reduzido em pacientes com depressão, o pró-BDNF apresente-se em concentrações acima do normal (HACIMUSALAR; ESEL, 2017, STRAWBRIDGE; YOUNG; CLEARE, 2017). Inicialmente, pensava-se que somente o BDNF maduro secretado era biologicamente ativo, sendo o pro-BDNF, localizado intracelular, apenas um precursor inativo. Todavia, evidências demonstram que ambas as moléculas são ativas e provocam efeitos opostos através dos receptores $p75^{NTR}$ e TrkB. Desta forma, ambas as formas são importantes para inúmeras funções fisiológicas (HASHIMOTO, 2014).

Figura 28 – Aumento na concentração de BDNF sérico em paciente com MDD após receber tratamento antidepressivo.



Fonte: (KREININ et al., 2015).

Inicialmente, pacientes com MDD realizando terapia antidepressiva, demonstravam concentrações de BDNF maiores. Sendo possível prever, a utilidade do BDNF para verificar eficácia do tratamento, uma vez que pacientes sem resposta ao tratamento, geralmente, não apresentam aumentos nas concentrações de BDNF (HACIMUSALAR, ESEL; 2017).

Alguns fatores podem ser determinantes e influenciar a concentração de BDNF no soro/plasma. Estes fatores são divididos em oito tópicos: tempo de retirada de

sangue, tempo de armazenamento, ingestão de alimentos antes da coleta, urbanicidade, idade, gênero, tabagismo e etilismo. Além disso, uma variante sazonal também altera a concentração de BDNF em paciente saudáveis e com transtornos depressivos. No verão e primavera houve um aumento na concentração de BDNF, em contrapartida, no inverno e outono houve uma diminuição nas concentrações (CATTANEO et al., 2016).

Portanto, em suma, a metilação de DNA do gene BDNF, assim como a concentração plasmática/sérica desta proteína, podem predizer alterações epigenéticas no cérebro, devido à vulnerabilidade comportamental induzida por adversidades no início da vida. Na psiquiatria, a identificação destes possíveis biomarcadores é de extrema importância, uma vez que, a exposição a eventos de adversidade/estresse deixa marcas epigenéticas no material genético de diversos tecidos, sendo possível a detecção antes do desenvolvimento completo da doença (KUNDAKOVIC et al., 2015).

5 DISCUSSÃO

NA et al. (2016) propõe, em seu estudo, diferenças na metilação do promotor do BDNF e espessura cortical, em uma amostra com pacientes diagnosticados com MDD e um grupo controle. Nesta amostra, foram analisadas quatro regiões CpGs específicas no promotor IX, como possível alvo para metilações. Desta forma, foi evidenciado uma maior taxa de metilação do gene BDNF em pacientes com MDD, quando comparado com o grupo controle. Além disso, é reafirmado a utilidade da análise da metilação de BDNF periférico como um substituído para a metilação de BDNF central. Todavia, em resultados que correlacionam a concentração de BDNF sérico e taxas de metilação do BDNF, não foi observado correlações entre as regiões pesquisadas e diminuição na concentração de BDNF em pacientes com MDD.

Já a pesquisa realizada por JANUAR et al. (2015) utilizou, pioneiramente, de DNA proveniente da mucosa oral. Apesar de terem seu foco em transtornos depressivos que ocorrem mais tardiamente, também obtiveram resultados que corroboram com a observação de que a metilação de regiões CpG específicas, nos promotores I e IV, estão relacionadas com redução do BDNF plasmático, por uma redução na expressão gênica. Apesar da dificuldade de comparações diretas de metilação, uma vez que os padrões de metilação podem ser tecidos-específicos, seus resultados, ainda corroboram com uma correlação negativa apresentada entre metilação do BDNF e concentração plasmática, utilizando-se de amostras de sangue periférico.

Propondo uma abordagem multinível de diferentes variantes genéticas comuns do BDNF, alterações na metilação no gene BDNF e sua correlação com a concentração de BDNF em amostras de sangue total. A amostra de SCHROTER et al. (2019) foi composta por pacientes com MDD, distúrbio bipolar (BD) e controle saudável, podendo, desta forma, avaliar alterações na metilação e concentração do BDNF destes dois transtornos psiquiátricos. Foram observadas alterações significativas no promotor I do BDNF em três regiões diferentes, principalmente entre pacientes diagnosticados com MDD e o controle saudável, assim como foram observadas diferenças marcantes na concentração de BDNF periférico entre os grupos. Desta forma, os resultados apresentados convergem com outros

apresentados por pesquisas anteriores, que propõem uma maior taxa de metilação do promotor do gene BDNF em pacientes diagnosticados com MDD. Já o grupo BD apresentou menor taxa de metilação do gene BDNF, em pelo menos uma região de estudo, quando comparado com o grupo de MDD. Sendo assim, podendo sugerir diferenças significativas entre grupos com MDD e controle, porém, menos expressivas entre MDD e BD. O BDNF sérico apresentou-se maior em pacientes do grupo controle do que nos outros dois grupos, onde, por sua vez, o grupo MDD e BD não apresentaram diferenças significativas entre a concentração de BDNF sérico, podendo sugerir que BDNF não possa atuar como um biomarcador específico para o transtorno depressivo maior.

KANG et al. (2013) propõem um aumento da metilação do gene BDNF, na região do promotor IV, em pacientes com MDD com episódio anterior de tentativa de suicídio. Desta forma, sugerem uma possível correlação positiva entre metilação do promotor de BDNF e comportamento suicida. Os achados do estudo corroboram com a associação entre a diminuição da concentração de BDNF sérico e, também, da expressão de mRNA do BDNF.

A princípio, LI et al. (2013) identificaram e validaram a regulação negativa dos miR-182 e miR-132 na expressão do BDNF, em modelos de células neuronais humanas e, posteriormente, em humanos diagnosticados com MDD e em um grupo controle. Em seus resultados, não houveram diferenças de outros estudos, no que se refere a concentração menor de BDNF sérico em pacientes com MDD, quando comparado com o grupo controle. Todavia, também foi possível avaliar que as concentrações séricas de miR-132 e miR-182 estavam altas em pacientes com MDD, evidenciando uma necessidade de combinar os resultados de BDNF sérico com concentração de miRNAs relacionados com o BDNF, para uma maior especificidade, uma vez que o BDNF sérico pode apresentar-se em menor concentração em diversos distúrbios psiquiátricos.

Contraditoriamente, FANG et al. (2017) apresentam resultados ligeiramente divergentes de outros estudos. Nesta pesquisa, foram utilizados três grupos controles de pacientes com MDD com e sem tratamento e um grupo controle, tendo como foco, a avaliação de miR-132 e miR-124 e sua relação com tratamento antidepressivo com citalopram. Em seus resultados, foram observados que pacientes com MDD, com e

sem tratamento, apresentavam concentrações séricas de BDNF maiores que o grupo controle, desta forma, contrariando diversos resultados de outros pesquisadores. Todavia, após início do tratamento com citalopram, pacientes do grupo sem tratamento, apresentaram um aumento em suas concentrações de BDNF e diminuições da concentração de miR-132. Apesar de possuir poucas pesquisas que corroboram com alguns resultados apresentados, a relação entre concentrações de BDNF, miR-132 e tratamento antidepressivo condiz com o pilar da hipótese neurotrófica.

BAI et al. (2012) correlaciona diferenças na diminuição da concentração de BDNF e aumento no miR-16 em ratos divididos em três grupos: Privação Maternal (MD), Estresse imprevisível crônico (CUPS) e controle saudável. Em seus resultados, os grupos MD e CUPS apresentaram comportamentos depressivos como perda de interesse e anedonia, porém em diferentes proporções. Desta forma, foi possível sugerir que eventos ocorridos no início da vida têm maior influência no aparecimento e gravidades destes sinais. Além disso, uma correlação negativa entre concentração de BDNF e miR-16 foi observada somente no grupo MD, sugerindo que outros sintomas apresentados pelo grupo CUPS tenham origem em outros mecanismos patológicos. Portanto, foi observado que diferentes fenótipos depressivos induzidos por estressores diferentes podem ser resultados de bases moleculares de diferentes tipos.

CONCLUSÃO

O transtorno depressivo maior apresenta-se como um quadro clássico de transtorno depressivo, possuindo sinais e sintomas bem estabelecidos ao longo do desenvolvimento da sociedade, mesmo com as diversas diferenças nos conceitos dos transtornos psiquiátricos. De suma importância, o DSM torna-se um grande auxiliador para diagnóstico deste transtorno, servindo como referência para diversos estudos e na prática clínica. Não obstante, diversos esforços são realizados para o auxílio no diagnóstico e tratamento da doença, uma vez que, os números de casos diagnosticados ao redor do mundo equivalem, aproximadamente, a 5% da população mundial, e possui a projeção de tornar-se a segunda maior causa de incapacitação não letal mundial, refletindo assim um problema de saúde pública emergente.

Desta forma, utilizando-se de conceitos estabelecidos pela epigenética e da hipótese neurotrófica, o BDNF surge como um possível candidato a biomarcador para o MDD. Inúmeros estudos apresentados relatam que a metilação no promotor do gene BDNF, principalmente I e IV, promove uma diminuição na proteína BDNF, responsável por promover a plasticidade neuronal. Com poucos resultados demonstrando o contrário, as concentrações séricas de BDNF apresentam-se em menor concentração em pacientes com MDD, quando comparado com controles saudáveis. Além disso, moléculas de miRNA, especificamente o miR-132, parecem ter papel importante e possuir uma correlação negativa com a concentração do BDNF sérico. Tanto o aumento da metilação do gene BDNF quanto o aumento de miRNAs, mostram-se boas opções de estudo para o auxílio do diagnóstico do MDD. Todavia, estes fatores, a princípio, não devem ser usados como único fator para diagnóstico, uma vez que, alterações nas concentrações de BDNF e de miRNA também podem se estar presentes em outros transtornos psiquiátricos, demonstrando assim, uma inespecificidade que deve ser avaliada com cautela. Todavia, além de auxiliar no possível diagnóstico, estes possíveis biomarcadores podem auxiliar na avaliação da resposta do paciente ao tratamento antidepressivo, já que resultados apontam um aumento significativo do BDNF após terapia antidepressiva. Desta forma, ainda se faz necessário mais pesquisas para validar o BDNF como um biomarcador, visto que, seu potencial em relação a MDD, pode ser de grande avanço no diagnóstico e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, R. Albert. Why is depression more prevalent in women? **J Psychiatry neurosci.** v.40, n.4, 219-221 p, jun.2015.

AL-QUDAH. A. Mohammad; AL-DWAIRI, Ahmed. Mechanisms and regulation of neurotrophin synthesis and secretion. **Neurosciences.** v.21, n.4, 306-313 p, sep.2016.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V)**. 5.ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. 970 p.

BAI et al. Abnormal Hippocampal BDNF and miR-16 Expression Is Associated with Depression-Like Behaviors Induced by Stress during Early Life. **PLOS ONE.** v.7, n.10, 1-11 p, oct.2012.

BAN, A. Thomas. From melancholia to depression – a history of diagnosis and treatment. **International Network for the History of Neuropsychopharmacology.** v.1, n.3, 1-55 p, nov.2014.

BAYDYUK, Maryna; XU, Baoji. BDNF signaling and survival of striatal neurons. **Frontiers in Cellular Neuroscience.** v.8, n.285, 1-10 p, aug.2014.

BUS, B.A.A; MOLENDIJK, M.L. De neurotrofe hypothese van depressie. **TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE.** v.58, n.3, 215-222 p, mar.2016.

CAI et al. A Brief Review on the Mechanisms of miRNA Regulation. **Genomics Proteomics Bioinformatics.** v.7, n.4, 147-154 p, dec.2009.

CANTELMO, Rebeca Araújo. **Efeito de inibidores da metilação de DNA sobre a neurotoxicidade induzida por iodeto de 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+) em modelo de células neuronais.** 2017. 34f. Dissertação (Graduação em Farmácia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

CATTANEO et al. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. **Translational Psychiatry.** v.6, n.958, 1-10 p, nov.2016.

CHATTERJEE, Tridip; BASAK, A. Kumar. DNA Methylation: The Essential Link between Environmental Adversities and Major Depressive Disorder. **Global Journal of Intellectual & Developmental Disabilities**. v.3, n.5, 1-6 p, dec.2017.

CHEUNG, Peter; LAU, Priscilla. Epigenetic Regulation by Histone Methylation and Histone Variants. **Molecular Endocrinology**. v.19, n.3, 563-573 p, jan.2005.

CLARA, S. S. J. Carlos. Melancolia: Da Antiguidade à Modernidade. Uma breve análise histórica. **Mental**. v.7, n.13, 1-11 p, dez.2009.

COSTA, B. O. Everton; PACHECO, Cristiane. Micro-RNAs: Perspectivas atuais da regulação da expressão gênica em eucariotos. **Biosaúde**. v.14, n.2, 81-93 p, jun.2012.

DALTON, S. Victoria; KOLSHUS, Erik; MCLOUGHLIN, M. Declan. Epigenetics and depression: return of the repressed. **Journal of Affective Disorders**. v.155, n.1, 1-12 p, oct.2013.

D'ADDARIO et al. Epigenetic Modulation of BDNF Gene in Patients with Major Depressive Disorder. **Society of Biological Psychiatry**. v.73, n.2, 6-7 p, jun.2013.

DEANS, Carrie; A. MAGGERT, A. Keith. What Do You Mean, "Epigenetic"? **Genetics Society of America**. v.199, n.4, 887-896 p, apr.2015.

DUCLOT, Florian; KABBAJ, Mohamed. Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants. **The Journal of Experimental Biology**. v.218, n.1, 21-31 p, feb.2015.

FANG et al. Changes in miRNA-132 and miR-124 levels in non-treated and citalopram-treated patients with depression. **Journal of Affective Disorders**. v.227, n.5, 745-751 p, nov.2017.

GELDER, Michael; MAYOU, Richard; COWEN, Philip. **Tratado de Psiquiatria**. 4.ed. Porto Alegre: Guanabara Koogan, 2006. 834 p.

GONÇALVES et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia da Saúde da Família. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v.2, n.67, 101-109 p, dez.2017.

HACIMUSALAR, Yunus; ESEL, Ertugrul. Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder. **Association of Neuropsychiatry**. v.55, n.3, 280-290 p, jun.2017.

HANSEN, F. Katelin; OBRIETAN, Karl. MicroRNA as therapeutic targets for treatment of depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v.9, n.2, 1011–1021 p, nov.2013.

HASHIMOTO, Kenji. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as diagnostic biomarkers for major depressive disorder and bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**. v.265, n.1, 83-84 p, nov.2014.

HING, Benjamin; SATHYAPUTRI, Leela; POTASH, B. James. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. **Wiley Periodicals, Inc**. v.177, n.2, 143-167 p, apr.2017.

HOLLIDAY, L. Rand. Epigenetics: A Historical Overview. **Epigenetics**. v.1, n.2, 76-80 p, jun.2006.

HORWITZ, V. Allan; WAKEFIELD, C. Jerome; LUACES, L. Lorenzo. History of depression. **Oxford University Press**. v.1, n.3, 1-25 p, apr.2018.

HUANG, J. Eric; REICHARDT, F. Louis. Trk receptors: Roles in neuronal signal transduction. **Annual Review of Biochemistry**. v.72, n.1, 609-642 p, mar.2003.

HUANG, Tiao-Lai; LIN, Chin-Chuen. Advances in Biomarkers of Major Depressive Disorder. **Advances in Clinical Chemistry**. v.68, n.1, 177-204 p, feb.2015.

IKEGAME et al. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders. **Journal of Human Genetics**. v.58, n.7, 434-438 p, jun.2013.

JANUAR et al. BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression. **Translational Psychiatry**. v.5, n.8, 1-7 p, jun.2015.

JANUAR, Vania; SAFFERY, Richard; RYAN, Joanne. Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions. **International Journal of Epidemiology**. v.44, n.4, 1364-1387 p, feb.2015.

KAIDERY, A. Navneet; TARANNUM, Shaista; THOMAS, Bobby. Epigenetic Landscape of Parkinson's Disease: Emerging Role in Disease Mechanisms and Therapeutic Modalities. **Neurotherapeutics**. v.10, n.4, 698-708 p, dec.2013.

KANG et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. **Journal of Affective Disorders**. v.151, n.2, 679-685 p, jul.2013.

KREININ et al. Blood BDNF Level Is Gender Specific in Severe Depression. **PLOS ONE**. v.10, n.5, 1-11 p, may.2015.

KUEHNER, Christine. Why is depression more common among women than men?. **Women's mental health**. v.4, n.2, 146-158 p, nov.2016.

KUNDAKOVIC et al. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v.112, n.22, 6807-6813 p, jun.2015.

LI et al. Alterations of Serum Levels of BDNF-Related miRNAs in Patients with Depression. **PLOS ONE**. v.8, n.5, 1-7 p, may.2013.

LICZNERSKI, Pawel; JONAS, A. Elizabeth. A BDNF signaling: Harnessing stress to battle mood disorder. **PNAS Latest Articles**. v.115, n.15, 3742-3744 p, mar.2018.

LITWACK, Gerald. **Vitamins and hormones - Neurotrophins**. 1.ed. Califórnia: Elsevier, 2017. 248 p.

LOLAK, Sermsak.; SUWANNARAT, Pim.; LIPSKY, H. Robert. Epigenetics of Depression. Progress in molecular. **Biology and Translational Science**,. ???, v.128, n.11, 103-137 p, mar.2014.

MAJI, Sucharita. Society and "good woman": A critical review of gender difference in depression. **International Journal of Psychiatry**. v.64, n.4, 396-405 p, mar.2018.

MANJU et al. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**. v.469, n.6, 593-610 p, jun.2017.

MENDES et al. Melancolia e Depressão: Um estudo psicanalítico. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**. v.30, n.4, 423-431 p, dez.2014.

MENKE, Andreas; BINDER, B. ELISABETH. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. **Dialogues in Clinical Neurosciences**. v.18, n.36, 395-404 p, aug.2014.

MENKE, Andreas; KLENGEL, Torsten; BINDER, B. ELISABETH. Epigenetics, Depression and Antidepressant Treatment. **Current Pharmaceutical Design**. v.18, n.3, 5879-5889 p, aug.2012.

MITCHELMORE, Cathy; GEDE, Lene. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Brain research**. v.1586, n.1, 162-172 p, sep.2014.

MORALES, Sara; MONZO, Mariano; NAVARRO, Alfons. Epigenetic regulation mechanisms of microRNA expression. **BioMol Concepts**. v.8, n.5, 1-10 p, aug.2017.

NA et al. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. **Scientific Reports**. v.6, n.1, 1-10 p, feb.2016.

NAKANISHI, Kotaro. Anatomy of RISC: how do small RNAs and chaperones activate Argonaute proteins?. **Wiley Periodicals**. v.7, n.5, 637-660 p, oct.2016.

OH et al. DNA Modification Study of Major Depressive Disorder: Beyond Locus-by-Locus Comparisons. **Society of Biological Psychiatry**. v.77, n.3, 246-255 p, fev.2015.

OLIVEIRA, C. Jaqueline. Epigenetics and human diseases. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v.33, n.1, 1-34 p, jun.2012.

QIAO et al. Role of proBDNF and BDNF in Dendritic Spine Plasticity and Depressive-like Behaviors induced by an Animal Model of Depression. **Brain Research**. v.1663, n.1, 29-37 p, feb.2017.

QUEVEDO, João; NARDI, A.E; SILVA, A.G. **Depressão: Teoria e Clínica**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 248 p.

SAAVEDRA et al. DNA Epigenetic Modifications of Major Depressive Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**. v.17, n.8, 1-20 p, aug.2016.

SCHROEDER et al. Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. **Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins**. v.23, n.6, 589-592 p, dec.2010.

SCHROTER et al. Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**. v.58, n.4, 1-13 p, mar.2019.

SERAFINI et al. The Involvement of MicroRNAs in Major Depression, Suicidal Behavior, and Related Disorders: A Focus on miR-185 and miR-491-3p. **Cell Mol Neurobiol**. v.34, n.1, 17-30 p, jan.2014.

STOPA, et al. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.18, n.2, 170-180 p, dec.2015.

STRAWBRIDGE, Rebecca; YOUNG, H. Allan; CLEARE, J. Anthony. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. ???, v.13, n.1, 1245-1262 p, jun.2017.

STUDD, J. Personal view: hormones and depression in women. **International Menopause Society**. v.18, n.1, 3-5 p, apr.2015.

SUN, HaoSheng; KENNEDY, J. Pamela; NESTLER, J. Eric. Epigenetics of the depressed Brain: Role of histone Acetylation and Methylation. **Neuropsychopharmacology**. v.38, n.1, 124-137 p, jun.2013.

TEIXEIRA, R. A. Marco. Melancolia e depressão: um resgate histórico e conceitual na psicanálise e na psiquiatria. **Revista de Psicologia da UNESP**. 1, v.4, n.77, 41-56 p, fev.2005.

TEIXEIRA, R. A. Marco; HASHIMOTO, Francisco. Da Melancolia à Depressão: Genialidade Versus Loucura. **J Psychiatry neurosci**. v.4, n.40, 219-221 p, jun.2015

UCHIDA et al. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. v.72, n.4, 212-227p, jun.2018.

VARELA, ROGER BITENCOURT. **Efeitos dos inibidores de histonas desacetilase sobre enzimas epigenéticas no cérebro de animais submetidos a modelos de mania e de depressão**. 2018. 101f. Dissertação (Doutorado em Ciência da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2018.

