

A INFLUÊNCIA DA DOPAMINA NOS TRANSTORNOS DE DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 03/07/2023

Aceito em: 01/08/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i8.2023-002

Denise Pavei¹
Denise Caroline Feitosa²
Danielle Morais Miranda³
Conrado Amaral Gurgel Corrêa de Oliveira⁴
Emily Cristine Von Heimburg⁵
Gabriel Monteiro Prado⁶
João Pedro Moreira Botelho Prudencio⁷
Lucas Bernardo de Carvalho Padovez⁸
Murilo Faleiros Pivetta⁹
Pedro Henrique Barreto de Sampaio Alves¹⁰
Victoria de Azevedo Gai¹¹

RESUMO: A depressão é definida como um distúrbio que provoca alterações de ordem social, psicológica, fisiológica e biológica. Pessoas diagnosticadas como depressivas apresentam impactos no funcionamento psicossocial, saúde física, mortalidade e qualidade de vida. Por esta razão, este estudo teve como objetivo demonstrar os mecanismos fisiológicos envolvidos nos transtornos de depressão e sua relação com o neurotransmissor dopamina. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada no período de março a maio de 2023, através de pesquisas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed via Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Scholar. Através desta revisão foi possível evidenciar a importância no conhecimento acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos transtornos de depressão, sendo essencial para o entendimento e aplicação em tratamentos de pacientes diagnosticados com este transtorno.

PALAVRAS-CHAVE: Neurofisiologia; Transtornos de Humor; Depressão, Inibidores do Transportador de Neurotransmissor.

¹ Mestre em Genética. Universidade Estadual de Maringá (UEM). Universidade Brasil (UB).

E-mail: dennisepavei@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9295-222X>

² Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia e Saúde da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). E-mail: denise.feitosa@ub.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7510-6529>

³ Graduanda de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: dani.medicina2019@gmail.com

⁴ Graduando de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: conradorox@gmail.com

⁵ Graduanda de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: emily_heimburg@icloud.com

⁶ Graduando de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: gabrielmprdo@gmail.com

⁷ Graduando de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: joapedromoreirabotelho@hotmail.com

⁸ Graduando de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: lucaspadovez@gmail.com

⁹ Graduando de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: murilofaleiros@gmail.com

¹⁰ Graduando de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: pedro.sccp01@gmail.com

¹¹ Graduanda de Medicina. Universidade Brasil (UB). E-mail: victoriaazevedogai@gmail.com

THE INFLUENCE OF DOPAMINE ON DEPRESSION DISORDERS: REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT: Depression is defined as a disorder that causes social, psychological, physiological and biological changes. People diagnosed as depressive have an impact on psychosocial functioning, physical health, mortality, and quality of life. For this reason, this study aimed to demonstrate the physiological mechanisms involved in depression disorders and their relationship with the neurotransmitter dopamine. It is a narrative bibliographic review conducted in the period from March to May 2023, through searches in the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed via Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Google Scholar. Through this review it was possible to highlight the importance in the knowledge about the physiopathological mechanisms involved in depression disorders, being essential for the understanding and application in treatments of patients diagnosed with this disorder.

KEYWORDS: Neurophysiology; Mood Disorders; Depression, Neurotransmitter Transporter Inhibitors.

LA INFLUENCIA DE LA DOPAMINA EN LOS TRANSPORTES DE LA DEPRESIÓN: REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: La depresión se define como un trastorno que causa cambios sociales, psicológicos, fisiológicos y biológicos. Las personas diagnosticadas como depresivas tienen un impacto en el funcionamiento psicosocial, la salud física, la mortalidad y la calidad de vida. Por esta razón, este estudio tuvo como objetivo demostrar los mecanismos fisiológicos involucrados en los trastornos de la depresión y su relación con el neurotransmisor dopamina. Esta es una revisión bibliográfica narrativa realizada entre marzo y mayo de 2023, a través de la investigación en las bases de datos Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed via Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) y Google Scholar. A través de esta revisión, se pudo destacar la importancia en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en los trastornos de la depresión, y es esencial para entenderlos y aplicarlos al tratamiento de pacientes diagnosticados con este trastorno.

PALABRAS CLAVE: Neurofisiología; Trastornos del Humor; Depresión; Inhibidores del Transmisor de Neurotransmisores.

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos do humor são relativamente comuns, mas apenas a metade das pessoas que necessitam de tratamento é diagnosticada e tratada (NORRIS, 2021).

Hilal-Dandan & Brunton (2015) incluíram o transtorno de humor (depressão maior ou mania) entre as psicoses, composto por outras como a demência com características psicóticas, o delirium com aspectos psicóticos, transtorno psicótico breve, o transtorno delirante, o transtorno esquizoafetivo e a esquizofrenia.

A depressão é definida como um distúrbio que provoca alterações de ordem social, psicológica, fisiológica e biológica. Pessoas diagnosticadas como depressivas apresentam impactos no funcionamento psicossocial, saúde física, mortalidade e qualidade de vida (SANTOS e NASCIMENTO, 2023).

A seção do DSM-5 sobre os transtornos do humor inclui a depressão e o transtorno bipolar. As taxas de transtornos do humor são mais altas entre as pessoas que vivem na ou às margens da pobreza (NORRIS, 2021).

A teoria monoaminérgica supõe que a depleção de neurotransmissores entre as sinapses neuronais é a encarregada de alterações no humor (BOAS et al., 2019; PITSILLOU et al., 2020).

Conforme descrito em Norris (2021) os distúrbios neurológicos do sistema límbico e dos gânglios da base também estão envolvidos no desenvolvimento de transtornos do humor. A disfunção de neurotransmissores está relacionada à depressão por haver um desequilíbrio de 5-HT (receptor de serotonina) e/ou adrenalina. Ainda, ressalta que em pesquisas atuais também apontam um papel da dopamina nos transtornos depressivos.

A hipótese monoaminérgica da depressão implica a diminuição dos níveis desses neurotransmissores na fenda sináptica, seja pela diminuição da liberação pré-sináptica ou pela diminuição da sensibilidade pós-sináptica, como o processo patológico fundamental na depressão (NORRIS, 2021).

Segundo Oliveira *et al* (2021) o transportador de dopamina (DAT), proteína presente na membrana celular dos neurônios, tem como principal função regular os níveis de dopamina por meio da recaptação extracelular deste neurotransmissor para o interior do neurônio pré-sináptico. A dopamina, por sua vez, exerce influência sobre o sistema mesolímbico, determinando a sensação de prazer ao indivíduo

(Ferreira et al 2019) . Sendo assim, este neurotransmissor está diretamente envolvido na etiologia de vários transtornos neuropsiquiátricos, sendo alvo para a pesquisa de novos agentes farmacológicos (Oliveira, et al 2021).

De acordo com o Global Burden of Disease Study (2019), somente em 2016 os distúrbios neurológicos compreenderam cerca de 276 milhões dos casos estimados pelo cálculo referente aos anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês Disability Adjusted Life Years - DALYs), o que corresponde a 11,6% de todos os distúrbios globais que ocasionaram incapacidade. Além disso, tais transtornos foram responsáveis por cerca

de 9 milhões de mortes, representando 16,5% do total de mortes por outras doenças (GBD, 2019).

A falta de afinidade e seletividade de alguns compostos pelo DAT é um fator limitante para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas (OLIVEIRA *et al*, 2021).

Desta forma, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos transtornos de humor e à depressão, juntamente com o conhecimento sobre a eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento, desempenha um papel crucial na abordagem médica apropriada. Assim, a revisão de estudos científicos é crucial tanto para a formação acadêmica quanto para os profissionais médicos.

A importância deste estudo é melhorar a compreensão da saúde mental e abordar a falta de diagnóstico e tratamento adequado para muitas pessoas. O transtorno de humor, afeta a saúde física, a qualidade de vida e a mortalidade. Compreender os movimentos fisiopatológicos subjacentes, incluindo a disfunção dos neurotransmissores e distúrbios emocionais, é essencial para uma abordagem médica eficaz. Essa pesquisa contribui para o avanço do conhecimento, preenchendo lacunas de compreensão, oferecendo recomendações práticas e diretrizes para pesquisas futuras, visando o diagnóstico aprimorado, o tratamento e principalmente contribuir para o meio científico.

Este trabalho teve como objetivo principal demonstrar os mecanismos fisiológicos envolvidos nos transtornos de depressão e sua relação com o neurotransmissor dopamina e os principais tratamentos direcionados à patologia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Bibliográfica narrativa realizada no período de março a maio de 2023, através de pesquisas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed via Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Scholar. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Dopamina (Dopamine), Transtorno de Humor (Mood Disorder) Neurofisiologia (Neurophysiology), Psicoterapia (Psychotherapy) e Neurotransmissores (Neurotransmitters).

Os critérios de inclusão foram os artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2018 a 2023 e que tratavam as temáticas propostas nesta pesquisa, estudos característicos do tipo revisão sistemática.

Os critérios de exclusão foram: artigos científicos com mais de 05 anos de publicação, isto é publicados antes de 2018, artigos duplicados, disponibilizados com formato de resumo, que não versavam com a proposta de estudo e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 33 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Transtornos de Humor e Depressão; Causas da Depressão e Fatores de Risco Associados; Neurotransmissores, Sintomas e Diagnósticos; Tratamentos Farmacológicos; Tratamentos não Farmacológicos e Prevenção.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Transtornos de Humor e Depressão

Os transtornos de humor (TH) são doenças graves e com grande sobrecarga para o paciente e todos que o cercam. Os indicativos principais dos pacientes são as alterações sentimentais, comportamentais e nos pensamentos (DE SOUZA, et. al. 2019).

A OPAS/OMS (2023) estima que em todo o mundo mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofrem com depressão, sendo a principal causa de incapacidade em todo o mundo e contribui de forma importante para a carga global de doenças. Ainda afirma que as mulheres são mais afetadas que homens, ressalta que pode levar ao suicídio e que existem vários tratamentos medicamentosos e psicológicos eficazes para esta patologia.

Segundo o Ministério da Saúde, o TH é um problema médico altamente prevalente na população em geral. De acordo com estudo epidemiológico a prevalência de depressão ao longo da vida no Brasil está em torno de 15,5%. Para a OMS, a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico. De acordo com a OMS, a depressão situa-se em 4º lugar entre as principais causas de ônus, respondendo por 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida (BRASIL, 2023).

A depressão traz muitos problemas ao paciente como: psicológicos, nas interações psicossociais, no desempenho pessoal e até mesmo fisiológico, aumentando o risco de desenvolver outros problemas de saúde (ALBUQUERQUE, F.C.S., 2021).

3.2 Causas da Depressão e Fatores de Risco Associados

Com base na literatura, esta patologia pode apresentar como causas etiológicas os fatores genéticos, a bioquímica cerebral baseada na diminuição dos neurotransmissores e ainda, os eventos vitais como acontecimentos estressantes que agem como gatilhos e iniciam a depressão.

Conforme Sousa (2023) a depressão é desencadeada através da interação de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Dentre os fatores biológicos, a genética é um fator significativo que pode provocar o quadro depressivo (SANTOS, 2021).

Para Neves (2021), do ponto de vista neuroquímico, as descobertas mais influentes nas pesquisas sobre depressão estão relacionadas ao sistema neurotransmissor, com foco nas monoaminas (serotonina, norepinefrina e dopamina). Ainda segundo o autor, anatomicamente a doença está ligada às anormalidades estruturais localizada junto à substância cinzenta e substância branca, no hipocampo, córtex pré-frontal, córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior e área basal do cérebro e estrutura ganglionar e, afirma que a depressão está associada a várias anormalidades no processamento de informações e outras funções cognitivas, como percepção, atenção e memória.

Benetton, Schmitt & Andretta (2021) cita o estresse como um agente desencadeador de quadro depressivo. Pode ser caracterizado por uma reação fisiológica e psicológica, diante de eventos internos ou externos, não programados, não esperados, que causam tensão, irritabilidade, agitação, tristeza, dificuldade em relaxar, impaciência, entre outros sintomas.

Há evidências de que a depressão pode elevar o risco do paciente em desenvolver outros problemas de saúde.

Segundo Albuquerque, (2021) a depressão pode causar muitos impactos à saúde do indivíduo, como alterações fisiológicas relacionadas ao sistema nervoso autônomo, dentre elas, desencadear complicações no sistema cardiovascular como o infarto agudo do miocárdio (IAM). Lucena (2019) inclui ainda o acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica, sendo também considerada um fator independente tão importante quanto os clássicos fatores de risco para as doenças crônicas, na maioria das vezes desencadeadas pelo sedentarismo, alcoolismo, tabagismo e maus hábitos alimentares.

3.3 Neurotransmissores

A queda na concentração dos neurotransmissores na fenda sináptica é considerada pelos autores como a origem dos sintomas que deprimem os pacientes.

De acordo com Araújo et al. (2020) a causa química da depressão se baseia na diminuição das aminas biogênicas cerebrais, dentre elas estão principalmente a Serotonina, responsável pelo estado ansioso, obsessivo e compulsões, a Noradrenalina, responsável pela perda de energia e interesse a vida, e a Dopamina, que reduz a atenção e motivação. Bastos (2020) aponta que estes neurotransmissores e o fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês brain-derived neurotrophic factor (BDNF) estão vinculados há neuroplasticidade, ao stress e a apoptose neuronal e que, os fármacos antidepressivos de primeira linha baseiam-se na Hipótese Monoaminérgica que seria uma depleção da densidade de receptores de neurotransmissores.

Conforme a literatura consultada, a dopamina é o principal neurotransmissor do cérebro relacionado à motivação para a realização diária nas atividades do ser humano e sua diminuição ocasionaria o embotamento e a perda do interesse do indivíduo.

Hubner (2021) explica que a dopamina (DA) é o principal neurotransmissor do cérebro relacionado à motivação para executar a tarefa e apresenta papel chave nos mecanismos fisiológicos de controle da fadiga. O tédio, gerado pela monotonia das tarefas e que causa a queda no desempenho, é originado pela falta de motivação. Portanto, variações nos níveis desse neurotransmissor podem explicar a desmotivação que origina a fadiga e que, segundo estudos é originada pelo acúmulo de adenosina causado pela atividade mental e que apresenta efeito inibitório sobre o sistema dopaminérgico.

De acordo com Kaufmann et al. (2021), a DA é a catecolamina predominante no cérebro e é sintetizada por neurônios mesencefálicos na substância nigra (SN) e na área tegmental ventral. A principal via dopaminérgica é chamada de mesolímbica e que impulsiona comportamentos gratificantes, ao ativarem o sistema de recompensa cerebral. Porém esta cascata de recompensa depende da efetiva inter-relação das vias dopaminérgica, serotoninérgica, endorfinérgica e GABAérgica.

Hubner (2021) cita a ação dos receptores dopaminérgicos que influenciam a motivação ao se ligarem aos receptores D1 e D2. Ao estimular receptores D1, a dopamina age de forma excitatória, e amplifica o sinal neuronal. Ao ligar a receptores D2, a dopamina apresenta um efeito inibitório, bloqueando a sinalização neuronal. O mecanismo de feedback acontece quando os níveis de dopamina estão mais altos e DA se

liga preferencialmente a receptores D2. Em níveis intermediários de dopamina, a preferência de ligação é com receptores D1.

3.4 Sintomas e Diagnósticos

A depressão apresenta muitos sintomas e que podem comprometer a capacidade funcional, física, psicológica e social do paciente. Ainda, estes são usados como critérios no reconhecimento e diagnóstico da doença segundo o Manual DMS-V.

Para Benetton, Schmitt & Andretta (2021) a depressão é reconhecida pela falta de vontade, tristeza, humor deprimido, desânimo, falta de energia, catastrofização, vitimização, indisponibilidade e pode ser vivenciada em diversos momentos da vida, variando a intensidade dos sintomas, o que a caracteriza como normal ou patológica.

Segundo a OPAS/OMS (2023) um episódio depressivo pode ser categorizado como leve, moderado ou grave, a depender da intensidade dos sintomas. Um indivíduo com um episódio depressivo leve terá alguma dificuldade em continuar um trabalho simples e atividades sociais, mas sem grande prejuízo ao funcionamento global. Durante um episódio depressivo grave, é improvável que a pessoa afetada possa continuar com atividades sociais, de trabalho ou domésticas.

De acordo com Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) para se diagnosticar depressão em um indivíduo, ele deve apresentar alguns dos seguintes sintomas: se sentir deprimido; anedonia; diminuição ou perda de interesse em atividades rotineiras; fadiga; distúrbio de sono, sensação de culpa ou inutilidade; entre outros (ALBUQUERQUE, 2021). Onofre et. al. (2022) citam que os transtornos de humor são diagnosticados, em sua maioria, quando a tristeza ou a euforia é excessivamente intensa, podendo ser acompanhada por determinados sintomas típicos, que comprometem a capacidade funcional, física, psicológica e social.

Conforme caracterizado no DSM-V (APA, 2014):

Os transtornos depressivos incluem transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. Ainda, a característica comum dos transtornos “depressivos, bipolares e transtornos relacionados” é a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida.

Para Onofre et. al. (2022), entender as manifestações de transtornos de humor atrelados às alterações neuropsicológicas é fundamental para identificar biomarcadores úteis no intuito de agilizar o diagnóstico precoce e melhorar a compreensão da progressão dos transtornos de humor e das diversas formas de alterações neuropsicológicas. Também, monitorar a resposta terapêutica ao tratamento e desenvolver intervenções modificadoras das doenças precoces, oferecendo aos pacientes o acompanhamento paralelo ao tratamento médico, a fim de minimizar os efeitos psicológicos e sociais.

3.5 Tratamentos Farmacológicos

A partir das descobertas da ação das monoaminas sobre o cérebro, foi possível desenvolver fármacos que agissem sobre as mesmas melhorando a sintomatologia dos pacientes. Sendo assim, os tratamentos farmacológicos usados para os transtornos depressivos são: IMAO (inibidores de monoaminoxidase); ADT (antidepressivos tricíclicos); ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina); IRSA (inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2), ISRN (inibidores seletivos de recaptação de norepinefrina), os ANES (antidepressivos noradrenérgicos e específico serotoninérgicos) e os ISRD (inibidores seletivos de recaptura de dopamina), sendo que os ISRS são os medicamentos prescritos inicialmente por apresentarem menores efeitos adversos.

Bastos (2020) relata que os fármacos promovem um aumento da concentração de neurotransmissores monoaminérgicos disponíveis nas sinapses, causando uma diminuição dos sintomas depressivos.

Hilal-Dandan & Brunton (2015) explica que os ISRS e os IRSN têm maior eficácia e segurança em relação aos fármacos de primeira geração, que incluem os IMAO e os ADT.

Parússulo et. al. (2021) descreve como o mecanismo de ação comum aos ADT, o bloqueio em nível pré-sináptico da recaptação de noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA), em menor proporção, causando um aumento na concentração na fenda sináptica. Os autores explicam que os efeitos colaterais para esta classe se dá pela atividade pós-sináptica que varia de acordo com o sistema neurotransmissor. Os ADT bloqueiam receptores colinérgicos muscarínicos, histamina tipo1 , a2 e b-adrenérgicos, serotoninérgicos e raramente dopaminérgicos. Essas ações não são semelhantes absolutamente com efeito antidepressivo, mas com efeitos colaterais e por isso não são os fármacos de primeira escolha no tratamento da depressão. Pertencem a este grupo os

fármacos imipramina, clomipramina, amitriptilina e nortriptilina.

Já os ISRS inibem de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, são tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos, com a vantagem de causar menores efeitos adversos. Os ISRS são medicamentos de escolha para a abordagem inicial, devido à sua eficácia, tolerabilidade e baixo índice de abandono do tratamento. São representantes desta família os fármacos fluoxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina e paroxetina (FRIOZI, et. al, 2018; KHOURI & SANTOS, 2019).

Khouri & Santos (2019) em seu trabalho observaram que os ISRS são medicamentos que contribuem para o tratamento de transtornos de depressão em idosos por possuírem menor efeito colateral, comparado a outros fármacos da classe de antidepressivos e por isso possuem boa aceitação médica.

Com relação aos IRSA, seu mecanismo de ação se dá por meio da inibição da captação neuronal de serotonina e noradrenalina. Ao inibir a recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e em seu metabólito ativo, em alguns casos, a recaptação da dopamina. Acredita-se que a ação antidepressiva possa estar ligada ao aumento da atividade neurotransmissora localizada no sistema nervoso central. Fazem parte desta classe a venlafaxina e a duloxetina (EVARISTO & OLIVEIRA, 2019).

Uzai, Borin & Carraro (2022) explicam que os ISRN agem bloqueando NET, responsáveis por fazer sua captação de volta ao citoplasma neuronal, aumentando a concentração de NA na fenda sináptica. Esses receptores possuem um mecanismo de controle quantitativo de NE na fenda sináptica muito eficaz, sendo realizado pelo NET. Representados pelo fármaco reboxetina, esta classe apresenta efeitos colaterais sobre o sistema nervoso simpático (FROZI, et. al, 2018).

Os ANES são fármacos cuja ação se dá pelo aumento da atividade noradrenérgica e serotoninérgica. Além disso é antagonista de receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos e 5-HT₂ e 5-HT₃ pós-sinápticos, e tem afinidade pelos receptores histamínicos H₁, o que explica seu efeito sedativo. A mirtazapina é o principal fármaco desta classe (TRIBÉSS, 2020).

A interação das vias dopaminérgica, serotoninérgica, endorfinérgica e GABAérgica com o neurotransmissor DA tem limitado a ação de fármacos não seletivos no tratamento da depressão. A falta de afinidade e seletividade de alguns compostos pelo DAT é um fator limitante para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

Oliveira (2022) relata que a busca por fármacos mais adequados ao tratamento de

transtornos neuropsiquiátricos, têm fundamentado suas pesquisas em uma classe de compostos conhecidos como inibidores atípicos do DAT. Segundo Freissmuth (2019) essa categoria de compostos impede a recaptação da dopamina por meio da inibição do transportador, sem gerar os mesmos efeitos psicoestimulantes observados em inibidores típicos do DAT, os quais compreendem algumas drogas ilícitas, tais como a cocaína, anteriormente relatada. São descritos como inibidores atípicos do DAT a bupropiona que apresenta um dos menores índices de descontinuação por intolerância, muito utilizada no tratamento de dependência nicotínica, também a benztropina e a vanoxerina.

Conforme descrito por Hilal-Dandan & Brunton (2015) a bupropiona melhora tanto a neurotransmissão noradrenérgica quanto dopaminérgica através da inibição da recaptação (por NET e também por DAT), ainda pode agir na liberação pré-sináptica de NE e DA e os efeitos em VMAT2, o transportador vesicular de monoamina. Este fármaco é largamente combinado com os ISRSs para obter uma resposta maior do antidepressivo.

Com relação ao uso de benzodiazepínicos no tratamento da depressão, não são indicados pois os mesmos agem nos receptores gabaérgicos que tem como função diminuir a atividade na célula alvo.

Um estudo realizado em Portugal avaliou o consumo de benzodiazepinas em idosos deprimidos, demonstrou que os idosos que consomem esta classe de medicamentos são os que apresentam níveis mais elevados de depressão. Face a estes resultados, os autores consideram necessária uma maior sensibilização por parte dos profissionais da área da saúde quanto à prescrição desta classe de fármacos. (PAPINI et. al, 2018).

3.5.1 Fases do tratamento

Conforme descrito por Frozi, et. al, (2018) o tratamento ocorre em quatro fases: inicial, de continuação, manutenção, descontinuação do tratamento farmacológico.

Fase inicial: O plano de tratamento inclui uma fase inicial de 2 a 3 semanas que objetiva a redução dos sintomas depressivos ou, preferencialmente, a remissão total desses. Os fármacos mais usados são inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos, bupropiona e venlafaxina. Fase de continuação: Corresponde às próximas 4 ou 6 semanas e visa sustentar a remissão ou atenuação alcançada. Em pacientes refratários à abordagem inicial, que não obtiveram nenhuma melhora dos sintomas em 6 a 8 semanas, podemos lançar mão de outras estratégias como o aumento da dose, associação de Lítio ou triiodotironina (t3) ao antidepressivo para potencializar o efeito, mudança de fármaco ou ainda o uso de eletroconvulsoterapia. Fase de manutenção: Visa evitar recidivas, já que um terço dos pacientes apresenta novo episódio em 1 ano. Geralmente dura 1 ano ou mais e é feita com os mesmos fármacos e doses usados inicialmente. Fase de descontinuação do tratamento farmacológico: Não existe uma data precisa para encerrar o

tratamento farmacológico, essa decisão deve considerar os fatores de risco para recidivas e as preferências do paciente. Para encerrar o tratamento farmacológico, é necessário reduzir a dose gradualmente, por no mínimo 4 semanas, principalmente em drogas com meia vida curta como a paroxetina e venlafaxina. Essa redução não é necessária para fluoxetina, devido a sua meia vida longa. O paciente deve ser alertado sobre a possibilidade de recidiva e necessidade de procurar tratamento logo nos sintomas iniciais.

Para Hilal-Dandan & Brunton (2015), o tratamento com fármacos antidepressivos geralmente tem uma “defasagem terapêutica” com duração de 3-4 semanas antes de uma resposta terapêutica mensurável tornar-se evidente.

É importante lembrar que, como todos os medicamentos, os antidepressivos devem ser utilizados de maneira racional, considerando seu uso seguro. O paciente precisa receber o fármaco de acordo com suas necessidades clínicas, na dose certa, posologia, quantidade e tempo correto (VALENÇA, GUIMARÃES & SIQUEIRA, 2020).

3.6 Tratamentos não Farmacológicos e Prevenção

Estudos têm demonstrado resultados positivos no tratamento da depressão quando, em paralelo, se faz uso de tratamentos farmacológicos, não farmacológicos de cuidados como: o suporte familiar e espiritualidade, a prática de meditação, a psicoterapia e preventivos como: hábitos alimentares saudáveis e a prática de atividade física.

Papini et. al. (2018) ressalta que o tratamento farmacológico sozinho não é capaz de resolver todos os aspectos envolvidos na depressão, sendo necessária a atuação de uma equipe multiprofissional disposta a recorrer a métodos específicos e não farmacológicos de cuidado. Estes, por sua vez, devem fazer com que a pessoa deprimida sinta-se útil e capaz de resolver minimamente os seus problemas, estabilizando assim sua autoestima e reduzindo, portanto, os sentimentos negativos.

Santos (2019) estudou sobre a relação significativa da atividade física como terapia não farmacológica à depressão e observou a redução nos sintomas e escores da mesma. Ele descreve que a associação entre exercício físico e saúde mental é positiva, pois pode reduzir as respostas emocionais frente ao estresse e comportamentos neuróticos, tendo impacto positivo individual, se tornando um método eficaz na atenuação dos riscos de desenvolvimento de doenças psicológicas. Aspectos neuroendócrinos, como mudança na atividade central de monoaminas, são responsáveis por efeitos antidepressivos no humor individual.

A atividade física eleva os níveis de endorfina do organismo, hormônio capaz de diminuir o nível de estresse e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos praticantes, reduzindo sintomas depressivos (PAPINI et. al. 2018).

Baptista et. al., (2018) realizaram um estudo que corrobora com achados anteriores, indicando que o suporte familiar e espiritualidade apresentam relação inversa com depressão, atuando como fatores protetivos para a amostra estudada. Cita ainda que, a prática de meditação ou psicoterapia focada na cognição, pode contribuir consideravelmente para redução de sintomas depressivos ou mesmo o humor negativo.

Evarista & Oliveira (2019) afirmam que além do efeito terapêutico dos psicofármacos (antidepressivos), a psicoterapia e mudanças nos hábitos são importantes no tratamento da depressão.

Neto, Soares & Mesquita Duarte (2023) ressaltam a necessidade de uma maior harmonia entre a psiquiatria biológica e a psicoterapia, colocando como uma opção viável e alvo de estudos futuros as terapias combinadas, que unam técnicas de psicoterapia e a farmacoterapia.

Por fim, a OPAS/OMS (2023) sugerem aos indivíduos que se sintam deprimidos adotarem hábitos que possam contribuir para a manutenção de sua saúde mental, como a prática regular de exercícios físicos, evitar ou restringir a ingestão de álcool, abster-se de usar drogas ilícitas, manter hábitos alimentares saudáveis e sono regular. Ainda, ficar atento aos pensamentos negativos persistentes, a autocrítica e procurar atendimento com profissional da saúde.

4. CONCLUSÕES

Com base nas evidências apresentadas, pôde-se concluir que a depressão é um distúrbio que causa alterações abrangentes nos níveis social, psicológico, fisiológico e biológico. Pessoas diagnosticadas com depressão enfrentam impactos significativos em seu funcionamento psicossocial, saúde física e qualidade de vida.

Dentre as causas que explicam a depressão, a bioquímica cerebral está associada à diminuição dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina. Este último desempenha papel relacionado à motivação diária, sua diminuição na fenda sináptica está relacionada aos sintomas depressivos.

O desenvolvimento de novas opções terapêuticas que atuem diretamente sobre a dopamina ainda é limitante devido a falta de afinidade e seletividade para o DAT, bem

como a atuação da dopamina em vários receptores pós sinápticos da via dopaminérgica e sua interação com as outras vias de neurotransmissores em diversas áreas do sistema nervoso.

Sendo assim, a escolha inicial no tratamento para depressão é feita com os ISRS que são seletivos para a serotonina e que apresentam menores efeitos adversos no organismo.

O uso de bupropiona combinada com ISRS tem sido recomendado pelos autores para que se possa obter melhores respostas do antidepressivo.

A bupropiona contribui com a neurotransmissão tanto dopaminérgica quanto noradrenérgica por meio da inibição da recaptção desses neurotransmissores, atuando tanto no transportador DAT, quanto em NET. Além disso, ela também pode agir na liberação pré-sináptica de noradrenalina e dopamina.

Apesar de se conhecer sobre a ação da dopamina na fenda sináptica e seus efeitos sobre a motivação dos indivíduos, ainda não é possível tratar os quadros depressivos com fármacos que agem seletivamente neste neurotransmissor, visto sua interação em outros receptores que são responsáveis pelos efeitos adversos. Sendo assim, se faz necessário a busca de conhecimento por novos mecanismos fisiopatológicos e farmacológicos na obtenção de tratamentos eficazes para a depressão.

A depressão é um transtorno que afeta diversos aspectos da vida das pessoas. A diminuição dos neurotransmissores: serotonina, noradrenalina e dopamina estão associadas aos sintomas depressivos. Atualmente, uma combinação de bupropiona com inibidores seletivos da recaptção de serotonina é recomendada para melhorar os resultados do tratamento. No entanto, ainda é preciso buscar novos mecanismos fisiopatológicos e farmacológicos para desenvolver abordagens mais eficazes e direcionadas para a depressão.

Em suma, o estudo em questão desempenha um papel fundamental ao aumentar a conscientização da comunidade e estimular uma reflexão crítica sobre a depressão. Com base nas descobertas apresentadas, recomenda-se a realização de pesquisas futuras para aprofundar o conhecimento nessa área e ampliar as abordagens terapêuticas disponíveis.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Fernanda Camila da Silva. Depressão e seus impactos na fisiologia e desempenho acadêmico de universitários. 2021.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ARAÚJO, A. S. F.; VIEIRA, I. N. U.; SILVA, J. N. F.; FÁRIA, S. P.; NUNES, G. L.; KHOURI, A. G.; SOUZA, A. P. S.; MORAIS, M. C.; SILVEIRA, A. A. Avaliação do consumo alimentar em pacientes com diagnóstico de depressão e/ou ansiedade. Revista Referencias em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás –RRS-FESGO. Goiás. Vol.03, n.1, pp. 18-26, jan./jul. 2020

BAPTISTA, MN; ZANON, C; LIMA LBV; RAMPASSO, LC. Depressão: fatores de proteção e de risco em paciente atendidos pelo CAPS. 2018 Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/psicologiaargumento/article/view/25848/23714>. Acesso em 24/04/23. Psicologia Argumento. doi:<http://dx.doi.org/10.7213/psicolargum.36.91.AO03>

BASTOS, SVB. Neuroquímica da depressão: uma revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)–Faculdade Nova Esperança de Mossoró, 2020.

BENETON, Emanuelli Ribeiro; SCHMITT, Marina; ANDRETTA, Ilana. Sintomas de depressão, ansiedade e estresse e uso de drogas em universitários da área da saúde. Rev. SPAGESP, Ribeirão Preto , v. 22, n. 1, p. 145-159, jun. 2021 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-2970202100010011&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 03 maio 2023

BHAT, S.; NEWMAN, A. H.; FREISSMUTH, M. How to rescue misfolded SERT, DAT and NET: targeting conformational intermediates with atypical inhibitors and partial releasers. Biochem Soc Trans., v. 47, n. 3, p. 861-874, 2019

BOAS, G.R.V. et al. Molecular aspects of depression: a review from neurobiology to treatment. European journal of pharmacology, v. 851, p. 99-121, 2019

Chen R, Ferris MJ, Wang S. Dopamine D2 autoreceptor interactome: Targeting the receptor complex as a strategy for treatment of substance use disorder. Pharmacology & Therapeutics.2020;213(107583):1-1

DE SOUZA DC, FÁRIA LS, COSTA LM, MARTINS AF, DIONELLO RF. Aspectos epidemiológicos e farmacológicos da prevalência de transtorno de humor na cidade de Pedralva, MG. RevistaSaúdeemFoco. 2019;11:327-38.

EVARISTA AP, OLIVEIRA FA. Avaliação comparativa da segurança e eficácia entre venlafaxina e fluoxetina no tratamento da depressão. Revista Expressão Da Estácio. 2019 Dec 13;2(1).

FERREIRA BA dM, BAÍA IV dM, de ALENCAR IP, BELO MH dL, de ALENCAR SMP, FERMOSELI AF dO. O uso e abuso de cocaína:efeitos neurofisiológicos. Ciên Biol e Saú Unit. 2017 Nov; 4(2). Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/fitsbiosauade/article/view/457>

FROZI, J; MONDRZAK, R; LEJDERMAN, B; SPANEMBERG, L. Tratamento Farmacológico da Depressão Unipolar. 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881108/tratamento-farmacologico-da-depressao-unipolar.pdf>. Acesso em 24/04/23. LILACS. ID: biblio-881108.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1222.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2015. E-book. ISBN 9788580555066. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>. Acesso em: 21 mar. 2023.

KAUFMANN G, DRESCH F, REHFELD SC, GENRO JP, CONTINI V. Dopamina e comportamento alimentar: polimorfismos em receptores dopaminérgicos e fenótipos relacionados à obesidade. *Clinical and Biomedical Research*. 2021 Oct 5;41(3).

KHOURI AG, SANTOS SO. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: uma opção segura no tratamento da depressão em idosos. *Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO*. 2019 Apr 22;2(1).

LUCENA, Carlos Yuri Ferreira. Depressão Compreendida como distúrbio e doença do século. 2019. 34f. Monografia (Bacharelado em Medicina) - Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba, Brasil, 2019.

MONTEIRO, Fernanda Castro et al. Factors associated with adherence to sports and exercise among outpatients with major depressive disorder. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, v. 43, p. 108-115, 2021.

NEVES, Lucas. Neurociência da Depressão. [S. l.], 10 set. 2021. Disponível em: <https://www.ufjf.br/lanc/2021/09/10/neurociencia-da-depressao/>. Acesso em: 24 nov. 2021. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Depressão. [S. l.], jun. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.

NETO, Miguel Seguin; SOARES, Evelise Aline; DE MESQUITA DUARTE, Gema Galgani. Alterações de sono em pacientes depressivos adultos: uma revisão integrativa. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 27, n. 4, p. 1704-1714, 2023.

NORRIS, Tommie L. Porth - Fisiopatologia. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788527737876. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737876/>. Acesso em: 25 mar. 2023.

OLIVEIRA, L.H.D.; MELO, E.B; BRUNI, A.T. O potencial uso dos inibidores da proteína transportadora de dopamina no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. 2021.12106f. *Brazilian Journal of Health Review* ISSN: 2595-6825. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Eduardo-De-Melo/publication/352929883_O_potencial_uso_dos_inibidores_da_proteina_transpo

[rtadora_de_dopamina_no_tratamento_de_transtornos_neuropsiquiatricos_The_potential_use_of_dopamine_transport_inhibitors_in_the_treatment_of_neuropsychi/links/](https://www.researchgate.net/profile/Eduardo-De-Melo/publication/352929883_O_potencial_uso_dos_inibidores_da_proteina_transpo)

616044cee7993f536ca69150/O-potencial-uso-dos-inibidores-da-proteina-transportadora-de-dopamina-notratamento-de-transtornos-neuropsiquiatricos-The-potential-use-of-dopamine-transport-inhibitors-in-the-treatment-of-neuropsych.pdf

OLIVEIRA, LHD, Aplicação de técnicas computacionais na identificação de potenciais inibidores da proteína transportadora de dopamina. 125 f. Dissertação(Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel (2022).

OPAS - Organização Pan-americana da Saúde Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS) (2023). Depressão. <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>

ONOFRE AD, CRUZ RM, ZANINI RS, LABIAK FP. Transtornos de humor em pacientes com alterações neuropsicológicas: uma revisão integrativa da literatura. Research, Society and Development. 2022 Jan 28;11(2):e37211225566-.

PAPINI, CRJ; JESUS, FQ; ALMEIDA, IO; COELHO, KR; KUZNIE, TP. Estratégias não Farmacológicas utilizadas na redução da depressão em Idosos. 2018;8:e2273. Disponível em: <http://seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/2273/2050>. Acesso em 24/04/23. Revista Sistemática. Revista de enfermagem do Centro-Oeste Mineiro. DOI:10.19175/recom.v8i0.2273

PARÚSSULO RM, de SENNA JUNIOR VA, da SILVA MS, PUGLIESE F, de ANDRADE LG. Os antidepressivos tricíclicos no tratamento de adolescentes com tendência ao suicídio. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2021 Sep 30;7(9):930-44.

PITSILLOU, E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. Molecular biology reports, v. 47, p. 753-770, 2020.

SANTOS, AA.; NASCIMENTO, FWÁ. Depressão e exercício físico. Open Science Research X - ISBN 978-65-5360-270-0 - Volume 10 - Ano 2023 - Editora Científica Digital (2023).

SANTOS MC MC. O exercício físico como auxiliar no tratamento da depressão. Revista brasileira de fisiologia do exercício. 2019;18(2):108-15.

SOUSA, Carolina Lourenço de. Análise dos fatores de risco associados à depressão no Brasil, no ano de 2019. 2023.

TRIBÉSS, Paula Melaine et al. Potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos. 2020.

VALENÇA, R. P. C.; GUIMARÃES, S. B.; SIRQUEIRA, L. P. Prescrição e uso de antidepressivos em crianças e adolescentes – uma revisão da literatura. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.6, n.12, p.94860-94875, 2020.