

Fatores neurotróficos e transtornos de humor: Como esta relação influencia pacientes com depressão e ansiedade?

Neurotrophic factors and mood disorders: How does this relationship influence patients with depression and anxiety?

Maria Eduarda de Paula¹, Ana Carolina Nuss², Ana Paula Dalmagro³

¹ Graduação em Biomedicina pela Universidade Regional de Blumenau, Blumenau/SC. E-mail: mepaula@furb.br

² Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade Regional de Blumenau, Blumenau/SC. E-mail: acnuss@furb.br

³ Docente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Regional de Blumenau, Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela UNIVALI/SC, Blumenau/SC. E-mail: anap.dalmagro@gmail.com.

Resumo: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) e o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) são duas das desordens mentais que mais afetam a população mundial, sobretudo após a pandemia. Os pacientes com TDM costumam apresentar humor deprimido, perda de interesse e prazer; enquanto o TAG inquietação, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono. A fisiopatologia ainda é controversa e o tratamento farmacológico não é totalmente eficaz. Desta forma, o objetivo do trabalho é discutir sobre o papel dos fatores neurotróficos e suas alterações nestes transtornos. A estratégia metodológica foi organizada a partir de uma revisão integrativa da literatura científica em bases de dados PubMed, ScienceDirect e LILACS, englobando estudos pré-clínicos e clínicos publicados entre 2018 e 2024. Utilizou-se as palavras-chave "transtorno depressivo maior", "transtorno de ansiedade generalizada" e "fatores neurotróficos" conectadas pelo termo "e", em português, inglês e/ou espanhol. Enquadraram-se 12 artigos nas estratégias de busca e os resultados demonstraram que a diminuição dos fatores neurotróficos, especialmente do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), estão associados com os quadros de depressão e ansiedade. Entretanto, alguns estudos contrariam a teoria neurotrófica, tendo encontrado níveis de BDNF e GDNF aumentados nos indivíduos acometidos. Com base na discussão, destaca-se a importância das pesquisas a respeito do assunto, com a finalidade de compreender melhor a fisiopatologia do TDM e do TAG e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior. Transtorno de Ansiedade Generalizada. Fatores neurotróficos. BDNF.

Abstract: Major Depressive Disorder (MDD) and Generalized Anxiety Disorder (GAD) are two of the mental disorders that most affect the world's population, especially after the pandemic. Patients with MDD often present with depressed mood, loss of interest and pleasure; while TAG restlessness, irritability, muscle tension and sleep disturbance. Their pathophysiology is still controversial, and pharmacological treatment is not completely effective. Therefore, the objective of the work is to discuss the role of neurotrophic factors and their changes in these disorders. The methodological strategy was organized based on an integrative review of scientific literature available in PubMed, ScienceDirect and LILACS databases, encompassing pre-clinical and clinical studies published between 2018 and 2024. The keywords "major depressive disorder", "generalized anxiety disorder" and "neurotrophic factors" connected by the term "e" were used, in Portuguese, English and/or Spanish. 12 articles were included in the search strategies and the results demonstrated that the decrease in neurotrophic factors, especially brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial-derived neurotrophic factor (GDNF), are associated with depression and anxiety. However, some studies contradict the neurotrophic theory, finding increased levels of BDNF and GDNF in affected individuals. Based on the discussion, the importance of research on the subject is highlighted, with the aim of better understanding the pathophysiology of MDD and GAD and improving patients' quality of life.

Keywords: Major Depressive Disorder. Generalized Anxiety Disorder. Neurotrophic factors. BDNF.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma das condições mentais que mais afeta a população mundial, sendo uma das mais incapacitantes e de grande impacto na vida das pessoas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou que aproximadamente 3% da população mundial sofre com depressão, com um aumento de

episódios após a pandemia do COVID-19, enquanto o Brasil é o principal impactado entre as Américas, com mais de 11 milhões de pessoas acometidas. Alguns dos sintomas são representados por humor deprimido, perda de interesse e prazer, alteração de peso e/ou apetite, sentimentos de inutilidade e culpa excessiva, ideação suicida, entre outros (BRUZEGUINI et al., 2023; GUTIÉRREZ-ROJAS et al.,

2022; WHO, 2023b; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Já o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), caracterizada por preocupação excessiva, inquietação, dificuldade de concentração, insônia, entre outros, supera o TDM nas estatísticas e é líder entre os transtornos mentais no mundo. O Brasil também se encontra entre um dos mais afetados, especialmente após a pandemia. Ambos os transtornos são frequentemente associados, sendo comum uma pessoa ter depressão e ansiedade concomitantemente, particularmente devido às suas fisiopatologias possivelmente serem similares (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; WHO, 2023a; MUSSE et al., 2022; MARON et al., 2017).

Dentre as teorias que tentam explicar a fisiopatologia da depressão, a primeira a ser postulada foi a teoria monoaminérgica, que denota a diminuição das monoaminas (dopamina, noradrenalina, serotonina) na fenda sináptica e ocasiona o quadro depressivo. Já a teoria neurotrófica, bastante difundida atualmente na comunidade acadêmica, postula que a diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), aliada ao aumento de glicocorticoides como o cortisol, ocorre em pacientes com depressão e ansiedade. Relacionada à teoria do BDNF está a hipótese do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que seria ativado em momentos de estresse e aumentaria a produção de cortisol, de maneira a impedir feedback negativo e manter o cortisol elevado no organismo, gerando os sintomas depressivos e ansiosos no indivíduo (BASTOS, 2012; KUNUGI et al., 2010).

Algumas pesquisas mostram que pacientes com TDM e TAG demonstram aumento de estresse oxidativo, com consequentes alterações bioquímicas como desequilíbrio na homeostase de cálcio e no transporte de glicose, comprometimento da neurogênese e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs, respectivamente). A elevação da concentração de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α (Fator de necrose tumoral), junto à diminuição da capacidade antioxidante levam a processos danosos ao organismo como acúmulo de radicais livres (ABDEL-WAHAB et al., 2011; MINGOTI et al., 2022; ZAFIR et al., 2009; ZHANG et al., 2016).

A maioria dos fármacos utilizados no tratamento da depressão é baseada na teoria monoaminérgica. Nessa linha, destacam-se os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) e da norepinefrina (IRSN), além dos antidepressivos tricíclicos e atípicos, que aumentam a disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica. Já nos quadros de ansiedade, os fármacos de escolha costumam ser os benzodiazepínicos associados com ISRS. Todavia, os efeitos adversos desses medicamentos são excessivos, o que prejudica o bem-estar e o dia a dia daqueles que fazem uso. Sintomas gastrointestinais, perda

de libido, tontura, náuseas, insônia, sedação, risco de arritmia, tolerância e dependência são alguns dos efeitos causados. Além disso, em cerca de 30 a 50% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento e permanecem com os sintomas depressivos e ansiosos (RANG et al., 2016; WHALEN et al., 2016).

A complexidade que envolve os transtornos de humor segue sendo motivo de discussão na comunidade acadêmica. A fisiopatologia é bastante complexa, os medicamentos disponíveis para tratamento apresentam falhas terapêuticas importantes e grande parte dos pacientes não responde adequadamente a eles. Dessa forma, estudos que buscam entender o que acontece no organismo, sobretudo no cérebro, deve-se à necessidade de se melhorar a qualidade de vida da população e diminuir os riscos advindos dessas enfermidades (GIACOBBO, 2019; LIN; HUANG, 2020). Diante do supracitado, o presente trabalho objetiva evidenciar a contribuição da alteração de fatores neurotróficos para o surgimento e progressão dos transtornos de humor, especialmente depressão e ansiedade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa é baseada em uma abordagem de revisão integrativa da literatura científica a partir de estudos experimentais e não-experimentais (OPPA et al., 2023; SOUZA et al., 2010). Para atingir os objetivos do trabalho, elaborou-se a seguinte pergunta norteadora: "De que forma as alterações em fatores neurotróficos contribuem para o desencadeamento e o tratamento de pacientes com TDM e/ou TAG?". Posteriormente, buscou-se nas bases de dados PubMed (serviço disponível da *U. S. National Library of Medicine*), ScienceDirect e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) os seguintes termos: "transtorno depressivo maior", "transtorno de ansiedade generalizada" e "fatores neurotróficos" combinados pelo termo booleano "e". A busca foi realizada em inglês, português e espanhol e todas as palavras-chave estão contidas no DECs (Descritores em Ciências da Saúde).

Os dados foram coletados de artigos publicados entre 2018 e 2024, com evidências pré-clínicas e clínicas. Como critérios de exclusão, não se compilaram artigos com revisão de literatura (metanálises ou sistemáticas), oriundos de literatura cinzenta ou que não fossem adequados aos objetivos da presente pesquisa. As evidências foram inseridas no artigo conforme sua contribuição para o estudo em questão e à luz do exposto pelos autores, a discussão dos dados executada com rigor técnico e a apresentação da revisão integrativa da literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TDM e o TAG são dois dos transtornos mentais que mais afetam a população mundial atualmente e,

particularmente após a pandemia, as vidas das pessoas tornaram-se mais difíceis e com sintomas mais evidentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; GUTIÉRREZ-ROJAS et al., 2022; WHO, 2023a; WHO, 2023b). Ambos costumam estar associados, mas a relação fisiopatológica dessa associação não é totalmente conhecida: estima-se que a elevação exagerada de cortisol intermedeia esse emaranhado complexo de informações (BASTOS, 2012; LEVY et al., 2018; NESTLER et al., 2002). As lacunas de conhecimento acerca desses transtornos refletem diretamente na disponibilidade de tratamentos farmacológicos, que hoje são baseados em antidepressivos e benzodiazepínicos. Os mesmos nem

sempre são eficientes e desencadeiam importantes efeitos adversos como insônia, disfunção sexual, sintomas gastrointestinais, sedação e tremores. As síndromes de abstinência também são comuns aos pacientes que interrompem abruptamente a medicação (GOLAN et al., 2018; RANG et al., 2016; WHALEN et al., 2016).

Diante das dificuldades envolvidas na terapêutica da depressão e da ansiedade, é importante realizar estudos sobre o que envolve esses transtornos. Foram selecionados 12 artigos científicos de ensaios pré-clínicos e clínicos que se enquadrassem no objetivo da pesquisa. Os principais achados estão descritos no quadro 1 e discorridos ao longo do texto.

Quadro 1 – Principais resultados de acordo com cada artigo experimental pré-clínico e clínico utilizado para a pesquisa, autores e ano de publicação.

Autores	Publicado em:	Principais resultados
Estudos pré-clínicos		
Zhong et al.	2019	Os autores da pesquisa utilizaram modelos crônicos de estresse por contenção (CRS) e por injeção intraplantar de adjuvante de Freund (FCA) para desencadear comportamento tipo-depressivo e tipo-ansioso em ratos. Após três semanas, notou-se divergência entre a expressão de proBDNF e BDNF de acordo com a região cerebral, mas um considerável aumento do proBDNF no hipocampo dos animais.
Lesniak et al.	2021	Camundongos submetidos a um modelo de estresse crônico (CMS) durante 28 dias foram testados através do Teste de Suspensão pela Cauda e, de acordo com os dados obtidos, mostrou-se que o comportamento tipo-depressivo é relacionado com a diminuição da síntese de BDNF. Os autores também promoveram lesões cranianas nos animais e demonstraram que a integridade da barreira hematoencefálica é crucial para as funções dos fatores neurotróficos.
Li et al.	2023	Camundongos foram submetidos a um teste de derrota social (chronic social defeat stress) seguido de estimulação cerebral profunda do núcleo accumbens (NAc) e, após 30 dias, seus níveis de BDNF mostraram-se elevados em comparação ao grupo que não recebeu a estimulação do NAc (controle), além de restauração do comportamento dos animais.
Estudos clínicos		
Moreira et al.	2018	Os autores selecionaram jovens com idade entre 18 e 35 anos, moradores de Pelotas, RS, Brasil, que se dispuseram a fornecer uma amostra de sangue e responder ao Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) para avaliar sintomas ansiosos. No soro, os autores pesquisaram a presença de GDNF. Os resultados apontam que o grupo era composto por indivíduos com estresse pós-traumático, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e, majoritariamente, TAG. A relação entre GDNF mostrou-se proporcional entre todos os transtornos, exceto no transtorno do estresse pós-traumático.
Shen et al.	2019	As concentrações séricas de BDNF e GDNF entre pacientes chineses com ansiedade e os não acometidos, selecionados do <i>Huzhou Third Hospital</i> , foram avaliadas e verificou-se que ambos os fatores estavam diminuídos no primeiro grupo. Após tratamento de 8 semanas com escitalopram ou venlafaxina, não houve diferenças significativas nas dosagens supracitadas entre pacientes em remissão e os que não atingiram remissão, mas que foram submetidos aos medicamentos.
Khan et al.	2019	O estudo avalia pacientes com depressão e sem o transtorno avaliados através da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D17) e o nível de BDNF nos indivíduos com depressão e ideação suicida foi menor quando aos indivíduos com depressão, mas sem pensamentos suicidas. Ambos os grupos apresentaram BDNF ainda menor do que o controle de indivíduos sem TDM.

Lee et al.	2020	Adolescentes com e sem TDM, avaliados pelo <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version</i> (K-SADS-PL), pela Escala para Avaliação de Depressão em Crianças e pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI), tiveram seus níveis séricos de BDNF analisados e os resultados demonstraram não haver diferença entre os dois grupos. Após tratamento com escitalopram, houve uma pequena elevação na concentração, mas sem relevância estatística.
Lee et al.	2021	Os autores avaliaram o nível plasmático de BDNF em gestantes sem e com depressão, que apresentaram um valor igual ou maior que na versão coreana da Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (K-EPDS) – um questionário de autorrelato sobre humor e ansiedade. Os níveis plasmáticos de BDNF no grupo de gestantes não depressivas foram consideravelmente maiores que os níveis do grupo de depressão pós-parto e do grupo controle. O grupo das que se recuperaram da depressão após o parto apresentou níveis reduzidos durante a gestação, que se elevaram em 6 semanas após o parto. As gestantes depressivas apresentaram níveis baixos de BDNF durante a gestação.
Idemoto et al.	2021	Os níveis de GDNF em pacientes com TDM de seis hospitais japoneses foram analisados e apresentaram-se reduzidos em relação ao grupo controle de indivíduos saudáveis. O teste de diagnóstico utilizado foi a versão japonesa do Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I). Os pacientes em remissão não apresentaram diferença nos níveis em relação ao grupo controle. Aqueles que foram medicados com antidepressivos tiveram seus níveis de GDNF aumentados, enquanto os dos que não foram medicados não mudaram.
Zinchuk et al.	2022	Foi feito um comparativo entre os níveis séricos e do fluido lacrimal de GDNF de pacientes depressivos na Rússia e os resultados encontrados determinaram a diminuição do fator somente no fluido lacrimal dos pacientes. Os testes utilizados para diagnóstico e medição do transtorno foram a versão russa do Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I), a versão russa do Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) e a versão russa do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE).
Wu et al.	2023	Pacientes com e sem depressão, de uma clínica psiquiátrica ambulatorial do Hospital da Universidade Médica da China, foram submetidos a uma pesquisa que comparou seus níveis séricos de GDNF, que revelou uma diferença importante entre eles: indivíduos com TDM apresentaram uma concentração mais elevada em relação aos indivíduos saudáveis. Foram utilizadas as Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-IV (SCID-IV), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton HAM-D17) e Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A).
Liu et al.	2023	Estudantes com depressão de universidades da China foram avaliados com os questionários 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizado de 7 itens (GAD-7), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), <i>Five Facet Mindfulness Questionnaire</i> (FFMQ) e <i>Self-Compassion Scale</i> (SCS) antes e após intervenção com MBCT (terapia cognitiva baseada em mindfulness). Na 8ª semana ao fim do experimento, constatou-se que os níveis séricos de BDNF aumentaram consideravelmente comparado aos primeiros valores encontrados, antes da terapia.

Fonte: dados da pesquisa.

O experimento de Zhong et al. (2019) objetivou investigar o mecanismo do precursor do BDNF (proBDNF) na depressão e na ansiedade. O proBDNF age como intermediário na síntese do BDNF maduro, mas pode interagir com seus receptores e exercer funções opostas na regulação da atividade neuronal. Ao contrário do BDNF, o proBDNF induz a apoptose neuronal e causa efeito depressivo na transmissão sináptica no hipocampo e sua expressão parece ser relacionada com a região anatômica

do cérebro. Comportamentos ansiosos foram induzidos por injeções intraplantares de adjuvante completo de Freund (FCA) e os comportamentos depressivos por estresse crônico por contenção (CRS). O FCA trata-se de uma emulsão de óleo mineral com a bactéria *Mycobacterium* spp. para causar dor, inflamação e, conseqüentemente, ansiedade. Para o CRS os animais foram restringidos a ponto de não conseguirem se mexer, exceto respirar. Três semanas depois, foram realizados experimentos para

avaliar os comportamentos e os níveis séricos de proBDNF e BDNF. As concentrações de proBDNF encontradas no hipocampo dos camundongos com sintomas do tipo depressivos e ansiosos estavam elevadas, e as de BDNF não diferiram dos níveis do grupo controle. Isso sugere que o precursor do BDNF e seu sucessor possuem expressões diferentes na depressão e ansiedade. Já Yang et al. (2016) e Shirayama et al. (2015) demonstraram uma elevação do proBDNF no hipocampo, neocórtex e no córtex pré-frontal medial de ratos com comportamento depressivo, enquanto os ratos que apresentavam desamparo aprendido tinham níveis diminuídos no *núcleo accumbens*, sugerindo que sua expressão varia conforme as regiões do cérebro.

Na pesquisa de Lesniak et al. (2021), camundongos foram submetidos a testes estressores como o *chronic mild stress* (CMS) e traumatismo cranioencefálico leve (TCE) durante 28 dias, que levaram a uma disfunção na barreira hematoencefálica e um escape de BDNF devido ao aumento de sua permeabilidade. Esse processo resultou em comportamentos depressivos e ansiosos nos camundongos, fortalecendo a hipótese de que a diminuição do fator neurotrófico causa depressão.

Nas evidências pré-clínicas, o último artigo pré-clínico analisado foi o de Li et al. (2023), no qual foi realizado um estudo com camundongos para analisar o efeito da estimulação cerebral profunda do *núcleo accumbens* na depressão. Por 10 dias os animais foram submetidos a um teste de derrota social (*chronic social defeat stress*), em que foram colocados em jaulas com outros ratos mais agressivos. Foram então iniciadas as estimulações cerebrais profundas no *núcleo accumbens* e foi observado que o grupo que recebeu as estimulações teve seus níveis de BDNF elevados em comparação ao grupo que não recebeu a estimulação, e seus comportamentos depressivos melhoraram.

Já na análise dos estudos clínicos, Moreira et al. (2018) avaliaram os níveis de GDNF em adultos, de 18 a 35 anos, da cidade de Pelotas, no Rio Grande do Sul, diagnosticados com algum transtorno ansioso. Os escolhidos para a pesquisa responderam questionários demográficos sobre dados socioeconômicos e uso de tabaco, medicamentos psiquiátricos e álcool (para este último, foi utilizado o questionário CAGE). Para o diagnóstico do transtorno ansioso, foi empregado o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I) por psicólogos, que consiste numa breve entrevista com qualidades psicométricas comparáveis aos questionários mais longos de diagnóstico. A coleta de sangue foi realizada e, após centrifugação, o soro analisado para verificar os níveis de GDNF. Aqueles com TAG apresentaram níveis mais elevados que o grupo controle de indivíduos saudáveis, contrariando a teoria que relaciona a diminuição das neurotrofinas com a ansiedade. Esse estudo apresentou limitações por ser um estudo populacional com adultos sem histórico de hospitalização nem uso de medicações.

Shen et al. (2019), por sua vez, avaliaram os níveis de BDNF e GDNF em portadores de TAG, comparados aos de pacientes não doentes, e determinaram que ambos os fatores se encontraram diminuídos naqueles com ansiedade. Foram selecionados pacientes do *Huzhou Third Hospital*, na China, com valores ≥ 17 na Escala de

Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e valores ≤ 14 na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D17), sem uso de medicações psicotrópicas há pelo menos 2 semanas. O grupo controle foi composto por pessoas da comunidade que passaram pela Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-IV (SCID-IV) por psiquiatras. Resultados validam a hipótese que os fatores neurotróficos podem ser utilizados como biomarcadores do TAG. Os indivíduos com TAG do estudo também foram aleatoriamente selecionados para fazer uso de escitalopram ou venlafaxina e, após 8 semanas, não houve diferenças significativas entre os valores de BDNF e GDNF em pacientes em remissão e os que não atingiram remissão. As limitações da pesquisa foram: número pequeno de amostra (85 pacientes doentes, 73 pacientes saudáveis); os resultados não foram analisados por idade e sexo; os critérios de inclusão poderiam ter sido mais amplos em relação aos indivíduos com depressão, porém como TDM e TAG são comumente associados, a exclusão dos selecionados ficou dificultada; os níveis de BDNF e GDNF pós-tratamento poderiam ter sido mais bem analisados.

Khan et al. (2019) organizaram uma pesquisa para medir os níveis BDNF de pacientes depressivos com e sem a presença de ideação suicida. Os dados foram extraídos do estudo *Cell Aging in Major Depression* (R01MH083784) do Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) de participantes que possuíam informações sobre BDNF, além de pacientes ambulatoriais com e sem depressão. Os diagnósticos foram confirmados a partir do SCID-IV e de entrevista clínica feita por um psiquiatra. Os valores no HAM-D17 dos pacientes com TDM foram de 17 no mínimo, e nenhum participante fazia uso de medicação psicotrópica por pelo menos 6 semanas, com exceção de hipnóticos de ação curta para tratamento de insônia nos pacientes depressivos. Entre o grupo controle de indivíduos saudáveis e o grupo de pacientes com TDM não houve nenhuma diferença nas concentrações de BDNF, todavia aqueles com ideação suicida apresentaram concentrações reduzidas em relação aos pacientes sem ideação suicida. As limitações do trabalho são diversas: não se sabe ao certo a relação entre os níveis periféricos e os cerebrais de BDNF, além de que os valores no soro (material utilizado no estudo) diferem dos valores no plasma; as análises foram feitas em poucos participantes e somente uma vez; e não foram avaliadas questões epigenéticas ou polimorfismos genéticos.

O estudo de Lee et al. (2020) foi realizado em adolescentes em Seul, na Coreia do Sul, diagnosticados com TDM por pelo menos 4 semanas com score de pelo menos 40 na Escala para Avaliação de Depressão em Crianças (CDRS-R) e ≥ 4 na Escala de Impressão Clínica Global (CGI). O diagnóstico foi realizado pelo *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL). Os participantes com o transtorno foram selecionados de uma clínica psiquiátrica ambulatorial do *Hospital da Universidade Nacional de Seul* e os do grupo controle através de flyers em escolas locais. Os níveis séricos de BDNF foram avaliados no primeiro dia, na 2ª e na 8ª semana após tratamento com escitalopram. No primeiro dia, os níveis do fator dos portadores de TDM não

eram mais baixos que os níveis do grupo controle de jovens saudáveis. Após o tratamento na 8ª semana, houve uma pequena elevação na concentração, mas nada significativo. Pode-se dizer que esses resultados contradizem a teoria neurotrófica da depressão, mas há estudos em animais que demonstram diferenças na expressão do BDNF na adolescência e na idade adulta. Isso indica a possibilidade de fisiopatologia e mecanismos de ação de antidepressivos diferentes dependendo da idade. As limitações se baseiam na falta de um ensaio duplo-cego, ou seja, por não terem utilizado um grupo com placebo, não se pode excluir completamente a possibilidade do efeito placebo nos níveis de BDNF; alguns fatores de confusão que podem afetar nos níveis do fator como contagem de plaquetas e o ciclo menstrual não foram avaliados; o estudo foi de curta duração.

Seguindo a linha de pensamento acerca da hipótese neurotrófica, o artigo de Lee et al. (2021) apresentou uma pesquisa com gestantes para avaliar como o BDNF se comporta na gestação e sua relação com a depressão pós-parto. As gestantes foram selecionadas de um departamento de ginecologia e obstetrícia em Seul, na Coreia do Sul, e o grupo controle surgiu a partir de anúncios. O diagnóstico de depressão pós-parto foi realizado pela versão coreana da Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (K-EPDS), um questionário de autorrelato sobre humor e ansiedade, e aquelas que atingiram o valor de 10 ou mais foram consideradas depressivas. O grupo de gestantes não depressivas exibiu os níveis do fator neurotrófico consideravelmente maiores que os níveis das gestantes em depressão pós-parto e das mulheres não gestantes saudáveis. Aquelas que se recuperaram da depressão sem uso de medicamentos antidepressivos tiveram sua concentração de BDNF elevada 6 semanas após o parto e acredita-se que tenha sido devido ao aumento hormonal fisiológico e ao curso natural da depressão. Os resultados do trabalho sugerem que o nível plasmático em mulheres com depressão pós-parto é reduzido em função da diminuição de serotonina. As limitações incluem: o material utilizado para análise foi plasma e boa parte dos outros estudos utiliza soro, então não há muita base para comparação; a amostragem é pequena; por ser um estudo por autoavaliação, os resultados podem ter sido afetados pela subjetividade de cada participante

Idemoto et al. (2021) mencionam a teoria das neurotrofinas ao se depararem com níveis de GDNF significativamente diminuídos em pacientes deprimidos em relação ao grupo controle de indivíduos saudáveis no Japão. Os participantes, com idades entre 20 e 59 anos, foram escolhidos de seis hospitais japoneses, tanto pacientes ambulatoriais quanto internados, e de comunidades ao redor das seis localidades. Aqueles que fizeram tratamento com antidepressivos tiveram uma melhora na expressão do fator comparado aos que não utilizaram medicamentos, e os pacientes em remissão não apresentaram diferença dos pacientes não depressivos. Entre as limitações do estudo, mostraram-se relevantes: muitos pacientes utilizavam fármacos psicotrópicos, que podem ter alterado os níveis de GDNF; os participantes do grupo controle eram mais novos que os outros, sendo que há estudos animais que indicam a interferência da idade

nos níveis do fator; e os níveis periféricos podem não ser fidedignos como os cerebrais.

Assim como Moreira et al. (2018), os achados de Zinchuk et al. (2022) e Wu et al. (2023) destoam da premissa de que a diminuição de BDNF e de outros fatores neurotróficos esteja associada com os transtornos de depressão e ansiedade. No primeiro estudo, realizado no *Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry* na Rússia, foram avaliados os níveis de GDNF tanto no soro quanto no fluido lacrimal de pacientes durante um episódio depressivo, e somente os níveis no fluido lacrimal se mostraram alterados. A decisão de utilizar o fluido lacrimal na pesquisa foi baseada em estudos anteriores de Shpak et al. (2021) que evidenciaram a quantificação dos fatores neurotróficos nessa secreção. Sendo assim, a finalidade foi verificar a possibilidade de utilizar o fluido lacrimal como biomarcador para pacientes em episódio depressivo. Todos os participantes do estudo já haviam utilizado medicações psiquiátricas (não eram *treatment-naive*) e estavam durante um episódio depressivo, o que pode ter interferido nos resultados. Outra limitação foi a estimulação da secreção lacrimal para coleta, que pode ter níveis alterados de GDNF.

Os níveis de GDNF de pacientes com TDM se encontraram elevados, e não diminuídos, comparados aos dos pacientes sem depressão nas pesquisas de Wu et al. (2023). Os participantes, de 18 a 45 anos, faziam parte do atendimento ambulatorial da clínica psiquiátrica do Hospital da Universidade Médica da China. Os diagnósticos foram confirmados por dois psiquiatras com o auxílio do SCID-IV e os níveis de depressão e ansiedade foram mensurados com as escalas HAM-D17 e HAM-A respectivamente. As limitações encontradas incluem: os níveis plasmáticos da neurotrofina não foram avaliados após o tratamento farmacológico; a possível estratificação social devido à mesma etnia entre os participantes, que estavam no mesmo centro psiquiátrico; e os pacientes com primeiro início e recaída de depressão não foram diferenciados.

Por fim, no artigo de Liu et al. (2024) um grupo de estudantes com TDM de universidades de Kunming, na China, foi submetido à *terapia cognitiva baseada em mindfulness* (MBCT) com o intuito de medir a relação dose-resposta da terapia por 2 meses. Os indivíduos selecionados, em um primeiro episódio ou sem tratamento, apresentando os sintomas conforme o DSM-V responderam a questionários que serviram como base e tiveram seus níveis séricos de BDNF avaliados. Os questionários, aplicados novamente na 4ª e 8ª semana após a intervenção com o MBCT, foram o *Patient Health Questionnaire de 9 itens* (PHQ-9), Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizado de 7 itens (GAD-7), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), *Five Facet Mindfulness Questionnaire* (FFMQ) e *Self-Compassion Scale* (SCS) – estes dois últimos sendo usados para medir *mindfulness* e autocompaixão. Em conjunto com os exames de sangue feitos outra vez, constatou-se que os níveis séricos de BDNF dos estudantes aumentaram consideravelmente, bem como as concentrações de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β (interleucina 1-beta), IL-6 (interleucina-6) e TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) diminuíram. Concluiu-se que o MBCT, além

de imuno modular a inflamação, pode melhorar os quadros depressivos e ansiosos com a elevação dos níveis de BDNF no organismo dos pacientes. Os autores relataram como limitação a amostragem reduzida e a idade dos participantes – todos universitários –, que pode interferir nos níveis de BDNF e na imunomodulação pelo MBCT comparado a indivíduos de outras idades.

A partir de todas as informações analisadas, nota-se que os fatores neurotróficos têm um papel de extrema relevância na fisiopatologia do TDM e do TAG. Conforme atestado nos artigos pesquisados, a maior parte dos estudos apontam para uma diminuição sobretudo do BDNF está associada à causa da depressão e ansiedade, e demonstram uma melhora significativa nos níveis do fator após tratamento com antidepressivos. Já as pesquisas que demonstram o contrário - que a elevação dos fatores neurotróficos causa quadro depressivo - evidenciam a importância de continuar as buscas sobre a problemática, de modo a entender o desenvolvimento das patologias para assim alcançar a melhor forma de tratamento para os pacientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste trabalho evidenciaram a relação entre os fatores neurotróficos e o TDM e TAG. Todos os artigos pesquisados demonstraram alterações de BDNF, GDNF ou proBDNF em pacientes com quadros de depressão e ansiedade, além de modelos animais pré-clínicos. Contudo, os achados divergem entre si: parte corrobora a teoria neurotrófica – que afirma que a diminuição dos fatores neurotróficos está associada a ambos os transtornos – e demais estudos apontam situação oposta, em que a elevação exagerada dos fatores neurotróficos poderia causar transtornos de humor. Digno de nota, diversos estudos apresentam limitações importantes como subjetividade em respostas de questionários, grupos reduzidos de pacientes e/ou tempo de acompanhamento insatisfatório, além de ausência de um marcador bioquímico para diagnósticos dos transtornos. À face do exposto, infere-se que, apesar de estar comprovada a ligação do TDM e do TAG com os fatores neurotróficos, o que se sabe até hoje ainda não é o suficiente para proporcionar uma melhora na qualidade de vida dos portadores desses transtornos de humor apenas modulando neurotrofinas. Dessa forma, é imprescindível o prosseguimento dos estudos acerca da melhor compreensão da neurobiologia da depressão e ansiedade, principalmente para otimizar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

ABDEL-WAHAB, B. A.; SALAMA, R. H. Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 100, n. 1, p. 59–65, nov. 2011. 10.1016/j.pbb.2011.07.015

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed. Arlington: **American Psychiatric Publishing, Inc.**, 2013.

BASTOS, T. DA C. DE N. M. A neurobiologia da depressão. 2011. 55f. **Dissertação** (Mestrado Integrado em Medicina) Universidade do Porto, Porto. 2012.

BRUZEGUINI, M. V.; PEREIRA, T. F.; PAGEL, M. L.; LEMOS, T. C.; PRATA, E. da S.; CRUZ, K. C. da; SARTI, T. D.; VIANA, M. C. Instrumentos de rastreio e diagnóstico de transtornos depressivos utilizados na atenção primária: uma revisão integrativa. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 18, n. 45, p. 3817, 2023. 10.5712/rbmfc18(45)3817

GIACOBBO, B. L. Social stress : the good, the bad, and the neurotrophic factor : understanding the brain through PET imaging and molecular biology. 2019. 177 f. **Tese** (Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2019. 10.33612/diss.98795800

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JR., A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 972P.

GUTIÉRREZ-ROJAS, L.; PORRAS-SEGOVIA, A. A.; DUNNE, H.; ANDRADE-GONZÁLEZ, N.; CERVILLA, J. A. Prevalência e correlatos do transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática: *Debates em Psiquiatria*, v. 12, p. 1–44, 2022. 10.25118/2763-9037.2022.v12.464

IDEMOTO, K.; NIITSU, T.; HATA, T.; ISHIMA, T.; YOSHIDA, S.; HATTORI, K.; HORAI, T.; OTSUKA, I.; YAMAMORI, H.; TODA, S.; KAMENO, Y.; OTA, K.; ODA, Y.; KIMURA, A.; HASHIMOTO, T.; MORI, N.; KIKUCHI, M.; MINABE, Y.; HASHIMOTO, R.; HISHIMOTO, A.; NAKAGOME, K.; HASHIMOTO, K.; IYO, M. Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders and lithium response. **Psychiatry Research**, v. 301, p. 113967–113967, 1 jul. 2021. 10.1016/j.psychres.2021.113967

KHAN, M. S.; WU, G. W. Y.; REUS, V. I.; HOUGH, C. M.; LINDQVIST, D.; WESTRIN, Å; NIER, B. M.; WOLKOWITZ, O. M.; MELLON, S. H. Low serum brain-derived neurotrophic factor is associated with suicidal ideation in major depressive disorder. **Psychiatry Research**, v. 273, p. 108–113, 1 mar. 2019. 10.1016/j.psychres.2019.01.013

KUNUGI, H.; HORI, H.; ADACHI, N.; NUMAKAWA, T.. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 64, n. 5, p. 447–459, 28 set. 2010. 10.1111/j.1440-1819.2010.02135.x

LEE, J.; LEE, K. H.; KIM, S. H.; HAN, J. Y.; HONG, S.-B.; CHO, S.-C.; KIM, J.-W.; BRENT, D. Early changes of serum BDNF and SSRI response in adolescents with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 265, p. 325–332, mar. 2020. 10.1016/j.jad.2020.01.045

LEE, Y.; KIM, K.-H.; LEE, B.-H.; KIM, Y.-K. Plasma level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with postpartum depression. **Progress in Neuro-**

- Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 109, p. 110245, jul. 2021. 10.1016/j.pnpbp.2021.110245
- LESNIAK, A.; POZNAŃSKI, P.; RELIGA, P.; NAWROCKA, A.; BUJALSKA-ZADROZNY, M.; SACHARCZUK, M.. Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Resulting From Congenital- Or Mild Traumatic Brain Injury-Induced Blood-Brain Barrier Disruption Correlates With Depressive-Like Behaviour. **Neuroscience**, v. 458, p. 1–10, mar. 2021. 10.1016/j.neuroscience.2021.01.013
- LEVY, M. J. F.; BOULLE, F.; STEINBUSCH, H. W.; HOVE, D. L. A.; KENIS, G.; LANFUMEY, L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 8, p. 2195–2220, 30 jun. 2018. 10.1007/s00213-018-4950-4
- LI, S.-J.; LO, Y.-C.; TSENG, H.-Y.; LIN, S.-H.; KUO, C.-H.; CHEN, T.-C.; CHANG, C.-W.; LIANG, Y.-W.; LIN, Y.-C.; WANG, C.-Y.; CHO, T.-Y.; WANG, M.-H.; CHEN, C.-T.; CHEN, Y.-Y.. Nucleus accumbens deep brain stimulation improves depressive-like behaviors through BDNF-mediated alterations in brain functional connectivity of dopaminergic pathway. **Neurobiology of Stress**, v. 26, p. 100566–100566, 1 set. 2023. 10.1016/j.ynstr.2023.100566
- LIN, C.-C.; HUANG, T.-L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. **Biomedical Journal**, v. 43, n. 2, p. 134–142, abr. 2020. 10.1016/j.bj.2020.01.001
- LIU, W.; YUAN, J.; WU, Y.; XU, L.; WANG, X.; MENG, J.; WEI, Y.; ZHANG, Y.; KANG, C.-Y.; YANG, J.-Z.. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for major depressive disorder in undergraduate students: Dose- response effect, inflammatory markers and BDNF. **Psychiatry Research**, v. 331, p. 115671, 1 jan. 2024. 10.1016/j.psychres.2023.115671
- MARON, E.; NUTT, D. Biological markers of generalized anxiety disorder. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 147–158, 1 jun. 2017. 10.1176/appi.focus.16205
- MINGOTI, M. E. D.; BERTOLLO, A. G.; SIMÕES, J. L. B.; FRANCISCO, G. R.; BAGATINI, M. D.; IGNÁCIO, Z. M.. COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 72, n. 6, p. 1166–1181, 23 mar. 2022. 10.1007/s12031-022-02004-y
- MOREIRA, F. P.; WIENER, C. D.; JANSEN, K.; PORTELA, L. V.; LARA, D. R.; SOUZA, L. D. M.; SILVA, R. A.; OSES, J.P. Serum GDNF levels and anxiety disorders in a population-based study of young adults. **Clinica chimica acta**, v. 485, p. 21–25, 1 out. 2018. 10.1016/j.cca.2018.06.017
- MUSSE, F. C. C.; CASTRO, L. S.; MESTRE, T.F.; PELLOSO, S. M.; POYARES, D.; MUSSE, J. L. L.; CARVALHO, M. D. B. Violência mental: ansiedade e depressão durante a pandemia de COVID-19 no Brasil. **Saúde e Pesquisa**, v. 15, n. 1, p. 1–17, 31 jan. 2022. 10.17765/2176-9206.2022v15n1.e9684
- NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of Depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13–25, mar. 2002. 10.1016/s0896-6273(02)00653-0
- OPPA, L.; TENÓRIO, L.; SOUSA, L.; DALMAGRO, A.P.. Qual a relação existente entre coagulopatias e gestantes com Covid-19? Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 5939–5958, 20 mar. 2023. 10.34119/bjhrv6n2-120
- RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 8a edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- SHEN, Z.; ZHU, J.; YUAN, Y.; REN, L.; QIAN, M.; LIN, M.; CAI, M.; ZHANG, Z.; SHEN, X.. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder. **Psychiatry Research**, v. 271, p. 319–324, 1 jan. 2019. 10.1016/j.psychres.2018.08.111
- SHIRAYAMA, Y.; YANG, C.; ZHANG, J.-C.; REN, Q.; YAO, W.; HASHIMOTO, K.. Alterations in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain regions of a learned helplessness rat model and the antidepressant effects of a TrkB agonist and antagonist. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 12, p. 2449–2458, dez. 2015. 10.1016/j.euroneuro.2015.09.002
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R.. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, jan. 2010. 10.1590/S1679-45082010RW1134
- WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T.A.; GABRIELA, R.; ESPERANZA, S. **Farmacologia ilustrada**, Porto Alegre: Artmed, 2016.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Anxiety disorders. 2023.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>>. Acesso em: 19 nov. 2024.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive disorder (depression). 2023.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 19 nov. 2024.
- WU, Y.; KONG, L.; YANG, A.; XIN, K.; LU, Y.; YAN, X.; LIU, W.; ZHU, Y.; GUO, Y.; JIANG, X.; ZHOU, Y.; SUN, Q.; TANG, Y.; WU, F.. Gray matter volume reduction in orbitofrontal cortex correlated with plasma glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) levels within major depressive disorder. **NeuroImage: Clinical**, v. 37, p. 103341–103341, 1 jan. 2023. 10.1016/j.nicl.2023.103341
- YANG, B.; YANG, C.; REN, Q.; ZHANG, J.-C.; CHEN, Q.-X.; SHIRAYAMA, Y.; HASHIMOTO, K. Regional differences in the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pro-peptide, proBDNF and preproBDNF in the brain confer stress resilience. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 266, n. 8, p. 765–769, 19 abr. 2016. 10.1007/s00406-016-0693-6

ZAFIR, A.; ARA, A.; BANU, N. In vivo antioxidant status: A putative target of antidepressant action. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 220–228, mar. 2009. 10.1016/j.pnpbp.2008.11.010

ZHANG, J.; YAO, W.; HASHIMOTO, K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 7, p. 721–731, 26 ago. 2016. 10.2174/1570159x14666160119094646

ZHONG, F.; LIU, L.; WEI, J.-L.; HU, Z.-L.; LI, L.; WANG, S.; XU, J.-M.; ZHOU, X.-F.; LI, C.-Q.; YANG, Z.-Y.; DAI, R.-P.. Brain-Derived Neurotrophic Factor Precursor in the Hippocampus Regulates Both Depressive and Anxiety-Like Behaviors in Rats. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, 25 jan. 2019. 10.3389/fpsy.2018.00776

ZINCHUK, M. S.; GUEKHT, A. B.; DRUZHKOVA, T. A.; GULYAEVA, N. V.; SHPAK, A. A. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in blood serum and lacrimal fluid of patients with a current depressive episode. **Journal of Affective Disorders**, v. 318, p. 409–413, 1 dez. 2022. 10.1016/j.jad.2022.09.025