

Simpósio Satélite Lundbeck

Investigar sobre Depressão: Investigadores Portugueses Partilham a sua Experiência



NOVAS PERSPETIVAS TRANSLACIONAIS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: DA NEUROPLASTICIDADE À CONETIVIDADE CEREBRAL



João Bessa, Psiquiatra, Prof. Assoc. Escola de Medicina Univ. Minho, Investigador ICVS

Pedia-lhe uma sinopse da sua comunicação...

JB – Nesta comunicação pretendi trazer uma amostra da investigação que fazemos na nossa equipa das neurociências no Instituto de Ciências da Vida e da Saúde, na Escola de Medicina da Universidade do Minho. É um trabalho neurocientífico que tentamos realizar da bancada do laboratório, com estudos moleculares, celulares e neuroquímicos, para o hospital, ou seja, para a cabeceira e para a secretária do doente em psiquiatria. Para isso, temos estudado no laboratório mecanismos de neuroplasticidade e conetividade cerebral, utilizando técnicas muito diferentes relacionadas com modelos animais em que há exposição a stress crónico que sabemos que induzem alterações comportamentais significativas nestes modelos, nomeadamente em roedores. Sabemos também que a utilização de fármacos antidepressivos como os que utilizamos na clínica consegue reverter algumas dessas alterações. O que os modelos animais nos permitem é ir um pouco mais a fundo na compreensão dos tais mecanismos celulares, bioquímicos e até genéticos e epigenéticos. Foi esse o tra-

balho que estive aqui a demonstrar, nomeadamente com o papel da ação dos antidepressivos sobre uma forma de neuroplasticidade, que é a formação de novos neurónios no hipocampo, que é modelada de forma significativa por estes fármacos antidepressivos e também na arborização dendrítica de diferentes tipos celulares em áreas cerebrais diferentes. Hoje em dia, já conhecemos de uma forma muito mais pormenorizada como os antidepressivos conseguem alterar a forma e número de sinapses nos neurónios em diferentes áreas cerebrais. Já no cérebro humano e no hospital, com os nossos pacientes com depressão major, temos vindo a estudar o que acontece nos padrões de ativação cerebral em ressonância magnética funcional quando pedimos ao doente ou para estar em repouso na ressonância ou para realizar uma tarefa que tenha um conteúdo emocional. E o que conseguimos encontrar foi que estes padrões de conetividade, que designamos de conectoma cerebral, nos doentes com depressão está alterada. Sobre a ação dos fármacos antidepressivos, conseguimos identificar dois efeitos muito interessantes: primeiro, para além das ações a longo prazo, aquelas que observamos na prática clínica quatro a seis semanas depois do início do tratamento, há ações destes fármacos que são relativamente rápidas e que até acontecem em poucas horas. Estamos muito entusiasmados com isso e com a possibilidade deste trabalho nos oferecer futuros preditores quanto à possibilidade de o doente responder ou não, visto que sabemos que hoje em dia, entre 30 a 40% dos doentes não remitem completamente um quadro depressivo. Se conseguirmos encontrar estes preditores, poderemos no futuro tratar melhor os nossos doentes.

Isso significa que ainda há muito espaço para a evolução dos fármacos atualmente existentes?

JB – Com certeza! Ainda há muito espaço e acho que devemos pensar nos fármacos e nos mecanismos que utilizam para terem um efeito terapêutico, mas também em novas formas de intervenção. E hoje, neste simpósio, tivemos um bom exemplo disso, como o da estimulação magnética transcraniana e também o surgimento de novos fármacos como os antidepressivos de ação rápida, que foram recentemente aprovados pela FDA e pelo Infarmed para o tratamento da depressão refratária e que nos permitirá tratar os doentes de uma forma diferente. As novas técnicas e análises em neuroimagem podem trazer alguns benefícios para tentar encontrar esses preditores e compreender melhor o tratamento destes doentes.

INTERSEÇÕES FISIOPATOLÓGICAS ENTRE HUMOR, COGNIÇÃO E DOENÇA CARDIOVASCULAR



PEDRO ZUZARTE, PSIQUIATRA, PROFESSOR DA FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE LISBOA

Pedia-lhe uma sinopse da sua comunicação...

PZ – A minha comunicação incidiu sobre ligações fisiopatológicas entre perturbações de humor (depressão e doença bipolar), doença cardiovascular e alterações neuro-cognitivas. Em concreto falei de um projeto de investigação a que me dediquei durante seis anos e que constituiu o tema central do meu doutoramento. Este foi um projeto realizado no Canadá, desde 2012, onde vivi e trabalhei após o fim do meu internato em Psiquiatria. Durante este período foquei-me no estudo de alterações que ocorrem no organismo quando um sujeito tem perturbações de humor e, numa segunda fase, se essas mesmas alterações predispõem para a doença cardiovascular nesses mesmos indivíduos. Foram estudados, entre outros, mecanismos de stress oxidativo e inflamatório no organismo dos doentes, alterações em estruturas neuro-anatómicas e marcadores de prognóstico e função cardíaca. Descobrimos que, não só existem marcadores patológicos que se elevam no organismo com descompensações do humor, mas também que estes estão correlacionados com alterações volumétricas em estruturas no cérebro dos doentes, concretamente no hipocampo. Adicionalmente, demonstramos que existem alterações fisiopatológicas entre descompensações de humor e alterações cardiovasculares na insuficiência cardíaca. Verificámos que marcadores de pior prognóstico para esta patologia cardíaca estão mais elevados com a existência de depressão. Adicionalmente ficou sugerido que a própria função sistólica do coração, ou seja, a capacidade do coração bombear sangue, medida pela fra-

ção da ejeção cardíaca, aparenta uma correlação com a existência de sintomas depressivos quando mediada pelo marcador NT-proBNP. Ou seja, estas pistas de interseções fisiopatológicas elevam a importância de não negligenciar sintomas de depressão clínica se queremos melhorar o prognóstico na insuficiência cardíaca. Creio que estes achados podem abrir portas interessantes para a nossa prática clínica, em termos de bio marcação - importante para a clínica em Psiquiatria – no seu potencial para identificar e estratificar doentes em maior risco de progressão da doença, ou por exemplo, ver se um doente está a responder a um determinado tratamento de forma desejável.

Será então legítimo afirmar que a depressão poderá ser um fator de risco para o desenvolvimento ou agravamento das doenças cardiovasculares?

PZ – Absolutamente. É um dado demonstrado na literatura, mas sobretudo do ponto de vista clínico. A mais valia dos estudos como os que desenvolvi é trazer esta demonstração também do ponto de vista fisiopatológico. Na leitura estritamente clínica podemos especular que, por exemplo, sofrer de insuficiência cardíaca predispõe para depressão apenas por vulnerabilidade psíquica reativa. Contudo, estes achados fisiopatológicos mostra a associação entre depressão e doença cardiovascular não fica apenas por uma reatividade psicológica, mas que existem pontes biológicas concretas entre estas patológicas, onde a depressão tem um papel ativo na progressão da doença cardiovascular e vice-versa. Portanto, quando olhamos para a literatura e analisamos a alta prevalência de depressão em doentes cardíacos, devemos considerar que a depressão não tem um papel secundário nestes doentes, mas constitui um fator que deve ser abordado e tratado como fator de risco para a própria doença cardíaca, porque estes doentes apresentam maior vulnerabilidade de progressão da doença do que os que não apresentam depressão.

Faltará levantar um novo véu... existirão implicações para outros órgãos?

PZ – Estes tipos de trabalhos demonstram que existe uma influência concreta (e impacto clínico) entre estados afetivos patológicos, alterações neuro-anatómicas e função cardiovascular. Não faz sentido continuar a olhar estes órgãos como "separados". A interseção mútua do ponto de vista biológica é um facto: existem pontes fisiopatológicas, pelo menos nestas três áreas, humor, cognição e coração. Quanto a outros órgãos, apesar de não ter sido o foco do meu trabalho, faz todo o sentido pensar que existirão outras ligações significativas cujo "véu ainda será levantado". A mensagem, contudo, já é clara: devemos deixar para trás definitivamente o sectarismo na abordagem a patologias entre diferentes órgãos e a ideia de separação entre "doença do corpo" e "doença da mente".



HEMISPHERIC (IM)BALANCE IN AFFECTIVE DISORDERS: LATERALIZED CORTICAL EXCITABILITY IN DEPRESSION ASSESSED WITH TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION



GONÇALO COTOVIO, INTERNO DE PSIQUIATRIA DO CENTRO HOSPITALAR LISBOA OCIDENTAL, ESTUDANTE DE DOUTORAMENTO DA UNIDADE DE NEUROPSIQUIATRIA DA FUNDAÇÃO CHAMPALIMAUD

Pedia-lhe uma sinopse da sua comunicação...

GC – Neste simpósio falei sobre um tema que me tem interessado desde que comecei a fazer investigação na área das neurociências, psiquiatria e saúde mental: a lateralização hemisférica das doenças afectivas. No entanto, na minha apresentação optei por dar maior destaque à evidência de lateralização de medidas de excitabilidade cortical na perturbação depressiva major (PDM). Estas medidas são adquiridas com recurso a uma técnica designada por estimulação magnética transcraniana (EMT) e reflectem a actividade do córtex cerebral.

No início do simpósio comecei por explicar que múltiplos estudos têm vindo a mostrar que as emoções parecem ser processadas no cérebro de indivíduos saudáveis de forma lateralizada. Por outro lado, referi que a hipótese de lateralização das funções afectivas está suportada pelo facto de síndromes maniformes estarem associadas a lesões do hemisfério direita – conclusão de um estudo conduzida na Unidade de Neuropsiquiatria da Fundação Champalimaud e no qual estive envolvido – e que perturbações depressivas parecem estar associadas a lesões do hemisfério esquerda. Por fim, referi que também parece haver evidência de lateralização hemisférica em perturbações afectivas primárias, já que tratamentos de estimulação cerebral não invasiva para a PDM, como sejam a EMT, são aplicados de forma lateralizada – a região estimulada é o córtex dorso lateral pré-frontal esquerdo.

Tendo como ponto de partida a pergunta “porque é que a estimulação magnética transcraniana é aplicado de forma lateralizada no tratamento da perturbação depressiva major?”, optei por dedicar algum tempo do simpósio a explicar o que é a EMT e qual a sua utilidade no tratamento de doenças neuropsiquiátricas.

A EMT é um método de estimulação cerebral não invasivo que utiliza pulsos eletromagnéticos para induzir actividade neuronal em determinadas regiões corticais. Estes pulsos quando aplicados de forma repetida (EMT repetitiva) têm a capacidade de modular a actividade das regiões estimuladas, induzindo alterações que levam à melhoria clínica.

Vários estudos têm vindo a provar que este é um método terapêutico seguro e eficaz para a depressão resistente ao tratamento – na verdade, também parece ser útil na depressão não refratária. Por outro lado, é um tratamento com eficácia duradouro. Aliás, numa meta-análise conduzida na Unidade de Neuropsiquiatria da Fundação Champalimaud e na qual estive envolvido, mostramos que mais de 50% dos indivíduos que respondem à EMT continuam bem após um ano.

Quanto tempo dura o tratamento?

GC – Preconizamos que devem ser feitas pelo menos 20 sessões de periodicidade diária, mas pode haver necessidade de chegar às 30 sessões. No entanto, na mesma meta-análise que referi, percebemos que depois deste ciclo agudo, se oferecermos sessões de manutenção aumentamos a probabilidade de os indivíduos se manterem clinicamente bem durante mais tempo.

Existe alguma limitação etária para a Estimulação Magnética Transcraniana?

GC – Não. Na verdade, tenho estado envolvido numa outra meta-análise, que está perto de ser concluído, que mostra benefício desta abordagem no tratamento da depressão do idoso. Relativamente à infância e adolescência existem alguns estudos, nomeadamente casos clínicos, séries de casos ou estudos open-label, a mostrar benefício na sua utilização para o tratamento de doenças Neuropsiquiátricas, nomeadamente a PDM, mas são necessários mais ensaios clínicos para melhorar a evidência da EMT nestas faixas etárias.

Este tipo de terapia pode ser combinada com terapia farmacológica?

GC – Sim, na verdade não há razão, nem indicação formal para se parar qualquer terapia farmacológica. Naturalmente, tem que se definir caso a caso e poderá haver necessidade, por exemplo, de diminuir determinada dose de medicamento que sabemos que poderá aumentar a probabilidade de efeitos secundários. Resumindo, sabemos que devido ao seu perfil de segurança, a TMS é uma excelente opção de tratamento adjuvante à medicação antidepressiva.

Este tipo de terapia pode ser útil para outras indicações?

GC – A EMT tem “aprovação” da Food and Drug Administration (FDA), a entidade reguladora de fármacos e dispositivos médicos nos Estados Unidos da América, para a sua utilização como método de tratamento para a depressão refratária ao tratamento, mas também para a perturbação obsessivo compulsiva. Por outro lado, e de acordo com as mais recentes guidelines europeias para a aplicação terapêutica da EMT (2020), e que nas quais o Prof. Albino J. Oliveira Maia, director da Unidade de Neuropsiquiatria da Fundação Champalimaud, participou, outras indicações estão preconizadas, nomeadamente a perturbação do stress pós-traumático (Nível B).

Houve ainda uma tentativa de demonstrar a sua utilidade para a Doença de Alzheimer. No entanto a FDA não considerou que a evidência actual fosse suficiente para a sua aprovação. Mais estudos serão necessários para mostrar a eficácia da EMT nesta indicação.

Especificamente para as adições, as referidas guidelines não reportam um nível de evidência forte (Nível C) e que permita a sua recomendação. No entanto, sabemos que alguns grupos estão actualmente a trabalhar no sentido de conduzir mais estudos nesta área específica e assim permitir esclarecer a utilidade da EMT como método de tratamento nas adições.

