

Visão metabolômica envolvendo depressão e insuficiência cardíaca: uma análise reflexiva

Metabolic view involving depression and heart failure: a reflective analysis

Visión metabólica que implica depresión e insuficiencia cardíaca: un análisis reflexivo

Recebido: 26/06/2020 | Revisado: 28/06/2020 | Aceito: 01/07/2020 | Publicado: 13/07/2020

Thais de Rezende Bessa Guerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0282-9333>

Instituto de Nutrição do Cérebro e Coração, Brasil

Evandro Tinoco Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-3870>

Universidade Federal Fluminense, Brasil

E-mail: etmesquita@gmail.com.br

Resumo

O presente trabalho tem como analisar reflexivamente com base na literatura sobre a associação da metabolômica envolvendo a depressão em pacientes com insuficiência cardíaca. O método caracteriza-se como um estudo de revisão descritiva, do tipo análise reflexiva, com discussão da literatura sobre metabolômica, depressão e insuficiência cardíaca. Como resultados, os estudos mostram que a insuficiência cardíaca influencia os sistemas neurobiológicos, dentro dos limites genéticos, levando a manifestações comportamentais de depressão. São essas cascatas metabólicas na insuficiência cardíaca que contribuem significativamente na fisiopatologia da depressão. O papel da depressão e o desequilíbrio do processo saúde-doença estão relacionados com causas multifatoriais. No entanto, conhecer o que acontece entre a depressão, na sua forma mais primária quando associada com a insuficiência cardíaca e o desenvolvimento do adoecimento psíquico, em especial a depressão, é essencial para o direcionamento das práticas na assistência em saúde mental, tanto no âmbito intervencionista como no âmbito preventivo. Faz-se necessário, novos estudos na área metabolômica cardiopsiquiátrica.

Palavras-chave: Saúde mental; Depressão; Insuficiência cardíaca; Metabolômica.

Abstract

The present work can be reflexively analyzed based on the literature on metabolic association involving depression in patients with heart failure. The method described as a descriptive study, the type of reflective analysis, with the discussion of the literature on: metabolism, depression and heart failure. As a result, studies show that heart failure influences neurobiological systems, within genetic limits, leading to behavioral manifestations of depression. These metabolic cascades in heart failure contribute to the pathophysiology of depression. The role of depression and the imbalance of the health-disease process are related to multifactorial causes. However, knowing what happens between depression, its oldest form when associated with heart failure and the development of psychic behavior, especially depression, is essential to guide mental health care practices, both in the interventionist and in the preventive scope. Further studies in the cardiopsychiatric metabolic area are necessary.

Keywords: Mental health; Depression; Heart failure; Metabolomics.

Resumen

El presente trabajo puede analizarse reflexivamente en función de la literatura sobre asociación metabólica que implica depresión en pacientes con insuficiencia cardíaca. El método descrito como un estudio descriptivo, el tipo de análisis reflexivo, con la discusión de la literatura sobre: metabolismo, depresión e insuficiencia cardíaca. Como resultado, los estudios muestran que la insuficiencia cardíaca influye en los sistemas neurobiológicos, dentro de los límites genéticos, lo que lleva a manifestaciones conductuales de depresión. Estas cascadas metabólicas en la insuficiencia cardíaca son las que contribuyen a la fisiopatología de la depresión. El papel de la depresión y el desequilibrio del proceso salud-enfermedad están relacionados con causas multifactoriales. Sin embargo, saber lo que sucede entre la depresión, su forma más antigua cuando se asocia con insuficiencia cardíaca y el desarrollo del comportamiento psíquico, especialmente la depresión, es esencial para dirigir las prácticas de atención de salud mental, tanto en el intervencionista como en los ancianos. Alcance preventivo. Se necesitan más estudios en el área metabólica cardiopsiquiátrica.

Palabras clave: Salud mental; Depresión; Insuficiencia cardíaca; Metabolómica.

1. Introdução

As relações entre depressão e insuficiência cardíaca (IC) já foram explorados em alguns contextos e culturas. Mas, ainda há muita incerteza tanto no que diz respeito à

fisiopatologia da depressão e os mecanismos moleculares e celulares que podem fundamentar essa associação metabólica (Guerra et al; 2018, Comitê Científico da Diretriz Brasileira de IC; 2018).

A metabolômica é ciência que estuda os metabólitos moleculares encontrados nas células, tecidos e órgãos, identificando seus efeitos regulatórios nos genes e proteínas, visando traçar um mapa metabólico, além de ser utilizada para a identificação de biomarcadores na IC. A abordagem metabolômica pode possibilitar uma mudança de paradigma no tratamento da depressão na IC, ao invés de tentar adequar diferentes tratamento a um mesmo paciente, direcionando o foco na medicina / nutrição personalizada, centrado em um alvo molecular (Mesquita et al, 2014, Bot et al; 2020).

A compreensão do mapa metabólico através de bases celulares e moleculares no cérebro e coração, especificamente no eixo: depressão e coração, é fruto de um número crescente de publicações e podem trazer novos alvos de intervenções através de mudanças de hábitos alimentares, e assim promover o impacto na qualidade de vida, em particular no componente psicomocional (Guerra et al; 2018, Jacka et al; 2017, Mesquita et al; 2014, Bot et al; 2020).

Entende-se que o processo de adoecer é singular para cada indivíduo e diferente entre as diversas psicopatologias. Portanto, este estudo tem por objetivo analisar reflexivamente com base na literatura a associação das bases moleculares e celulares que envolvem a depressão e a IC no eixo cérebro - intestino – coração.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão descritiva, do tipo análise reflexiva, discutidos em três categorias: metabolômica, depressão, insuficiência cardíaca. E por fim, o os aspectos envolvendo a metabolômica na depressão e insuficiência cardíaca.

3. Resultados e Discussão

Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015), mais de 322 milhões de pessoas sofrem de depressão em todo o mundo, sendo considerada segunda causa de anos perdidos de vida saudável.

A depressão é altamente prevalente em indivíduos com IC e outras doenças cardiovasculares. Embora seja freqüente, esse transtorno psiquiátrico é usualmente subdiagnosticado. A depressão tem sido associada às doenças cardiovasculares desde 1937, representando cerca de 40% das causas de morte. A depressão quando associada à IC apresenta prevalência entre 17% a 27% em pacientes ambulatoriais e 40% a 70% em pacientes hospitalizados, podendo ser ainda mais elevada quando considerados os transtornos depressivos subsindrômicos (Aguiar et al; 2010, Penna et al; 2009, Altay et al; 2011).

Estima-se que a mortalidade de pacientes cardíacos deprimidos possa ser 3,1 vezes maior comparado aos cardiopatas não deprimidos, independentemente da gravidade cardiológica e da disfuncionalidade clínica. Mesmo na presença de depressão em indivíduos previamente sadios aumentou o risco de eventos cardíacos (O'Connor et al; 2000).

Depressão e IC: olhar bidirecional

Atualmente, o diagnóstico para depressão é baseado em critérios como o DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), segundo Classificação Internacional de diagnósticos (CID) ou métodos classificatórios que auxiliam a identificar e rastrear a doença.

Na depressão, segundo os critérios diagnósticos do episódio depressivo maior pelo DSM-V, deve haver obrigatoriamente presença de humor depressivo ou perda de interesse ou prazer durante pelo menos duas semanas, além de outros sintomas relacionados, tais como alterações psicomotoras e de sono, redução no grau de concentração, variação de peso corporal e perda de energia (Apóstolo et al; 2011).

A IC tem sido descrita como uma epidemia emergente cuja incidência aumenta exponencialmente com o avançar da idade (Mesquita *et al*; 2014, Masarone *et al*; 2017, Celano *et al*; 2018). Em 1950, foi descrita como uma síndrome clínica que resulta em baixo débito cardíaco. Ao longo dos anos, o conhecimento sobre a fisiopatologia foi expandindo e os caminhos sobre a falha cardíaca foram descobertos. Hoje, descreve-se como uma síndrome clínica caracterizada com sinais e sintomas típicos associados às anormalidades circulatórias, neuro-hormonais e moleculares (Masarone *et al*; 2017).

A utilização contínua dos mecanismos adaptativos leva a ativação neuro-humoral acarretando na liberação de neuro-hormônios vasoconstritores responsáveis pelo aumento da resistência cardíaca, hipertrofia miocárdica, aumento da fibrose, acúmulo de colágeno intersticial e apoptose, caracterizando o remodelamento cardíaco. Tais alterações estruturais são responsáveis pela redução do volume sistólico, aumento da resistência vascular sistêmica,

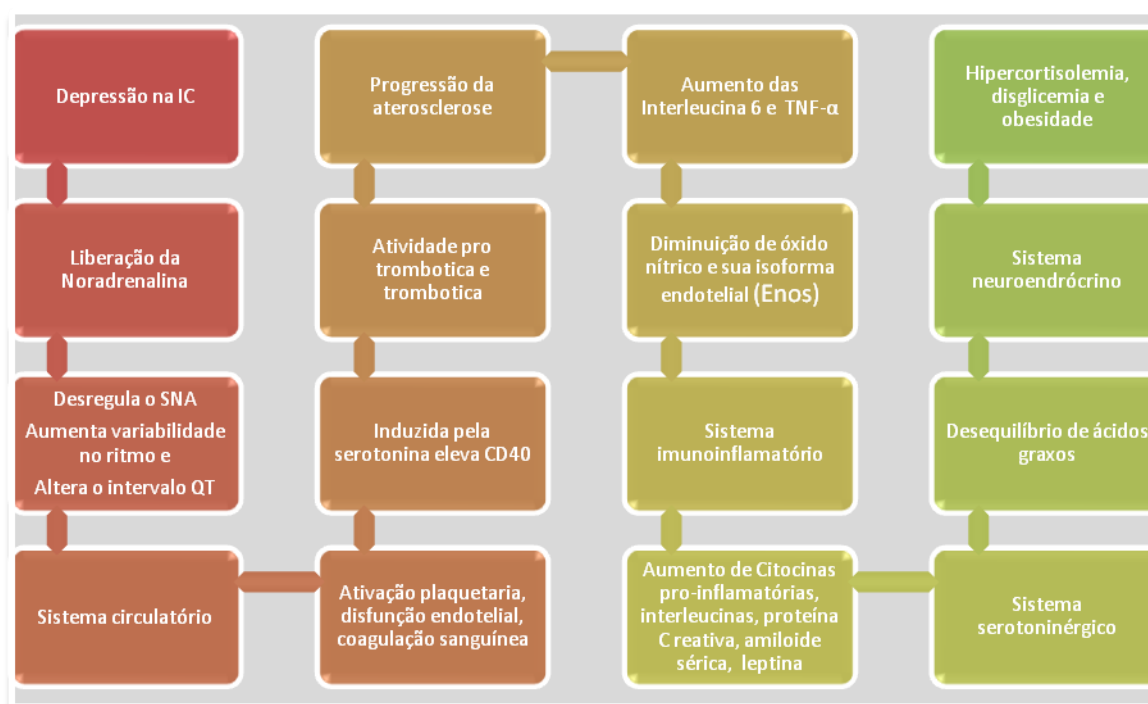
aumento da atividade inflamatória com progressão da disfunção endotelial e presença de sinais e sintomas de hipoperfusão e congestão (Bocchi et al;2012).

Quanto à classificação, a IC pode ser classificada em sistólica, diastólica ou ambas, uma vez que pacientes com insuficiência cardíaca sistólica (ICS) também podem apresentar disfunção diastólica (ICD) (Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, 2018).

A depressão associada com a IC piora diversos fatores relacionados à saúde como hiperexcitabilidade do eixo hipotálamo hipófise-adrenal, hipercortisolemia, disglícemia, hipercolesterolemia, obesidade, decréscimo da variabilidade da frequência cardíaca, níveis séricos elevados de citocinas e pró-inflamatórios, aterosclerose, aumento de agregação plaquetária e hipercoagulabilidade (Carney et al; 2002, Altay et al; 2011; Mesquita et al; 2014).

Os mecanismos fisiopatológicos da depressão na IC estão dificultados pela superposição dos sinais e sintomas como: fadiga, inapetência, dor, insônia, lentificação, incapacidade sexual, edema de alça intestinal, absorção de nutrientes, bem como condições associadas à internação e à percepção adversas das doenças (desalento e baixa auto-estima) (Comitê Coordenador Da Diretriz De Insuficiência Cardíaca, 2018).

Modelo esquemático 1: Mecanismos envolvidos na depressão e IC.



Legenda: Insuficiência cardíaca (IC); Sistema nervoso autônomo (SNA); fator de necrose tumoral (TNF) Fonte: Autores.

Metabolômica do eixo cérebro-intestino e coração envolvidos na depressão e IC

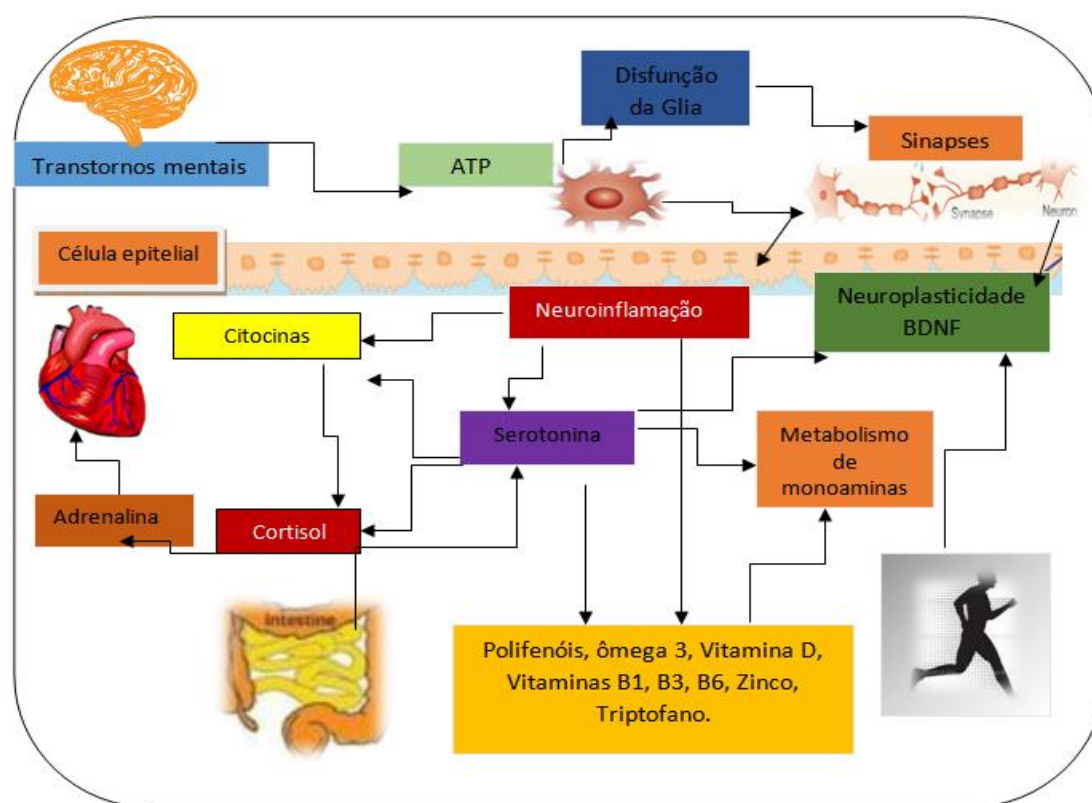
A abordagem metabolômica no eixo cérebro-intestino e coração busca identificar o foco individualizado, centrado em um alvo molecular. No entanto, em doenças humanas complexas, como depressão e IC, são alvos que não estão facilmente identificáveis e são multifatoriais (Mesquita et al; 2015, Both et al; 2020).

Outra abordagem da metabolômica é a identificação do biomarcador, considerado indicador de estado clínico que pode ser obtido a partir da integração de múltiplos níveis de atividade biológica, baseado no entendimento aprofundado de seu mecanismo biológico (Bot et al; 2020).

Recente estudo de meta-análise que investigou a metabolômica da depressão, analisou dados de mais de 15.000 indivíduos de 9 estudos clínicos, de base populacional em holandeses. Os resultados mostraram que a depressão está associada a uma assinatura Os resultados mostraram que a depressão está associada a uma assinatura metabólica para menor nível de lipoproteína de baixa densidade (HDL) e maior nível de partículas lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos (TG). Mais especificamente, 21 lipídios plasmáticos, ácidos graxos e metabólitos de baixo peso molecular foram significativamente relacionados à depressão: os níveis mais altos apolipoproteína B, colesterol VLDL, TG, diglicerídeos, comprimento da cadeia de ácidos graxos, acetil glicoproteína e níveis mais baixos de HDL colesterol, acetato e apolipoproteína A1. As associações foram geralmente consistentes entre sexo, idade e frações de IMC. Essas alterações metabólicas na depressão poderiam explicar parte do aumento do risco de doença cardiometabólica em indivíduos com depressão (Bot et al; 2020).

A Figura 1 ilustra os fatores metabolômicos envolvidos no eixo-cérebro-intestino-coração associados com a depressão.

Figura 1:



Legenda: Adenosina Trifosfato (ATP); Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

Fonte: Autores.

Com bases na ilustração acima, observa-se a importância na abordagem sistêmica para melhorar a neurotransmissão, a crise de energia, otimizando o ATP e diminuindo nível de cortisol. Com foco na saúde intestinal, deve-se prevenir a disbiose e as alterações cardiovasculares. Além disso, observa-se que a plasticidade neuronal está intimamente ligada a produção endógena de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), que pode ser promovida com atividade física, diminuindo assim também a neuroinflamação e consequentemente prevenindo a obesidade. Em relação ao consumo de ômega 3 e polifenóis e vitaminas do complexo B e Vitamina D, os estudos mostram a relação no metabolismo da glia e como co-fatores para síntese de neurotransmissores, serotonina, dopamina, GABA, glutamato e melatonina (Guerra et al, 2014, Bot et al, 2020, Cruz-Fuentes et al, 2014, Jacka et al; 2017).

4. Considerações Finais

Consideramos que, os fatores envolvidos na metabolômica do eixo- cérebro-corção, é para discussão nos aspectos envolvido da depressão e insuficiência cardíaca. É importante considerar que diversos tipos de estressores metabólitos estão claramente interligados para desenvolver a depressão.

Espera-se que, as reflexões apresentadas nesse estudo possam contribuir para o direcionamento em saúde mental tanto no âmbito intervencionista como no âmbito preventivo. No entanto, há lacunas sobre o que acontece entre a depressão e insuficiência cardíaca, na sua forma mais primária, no desenvolvimento do adoecimento psíquico, em especial sobre impacto metabolômico. Portanto, são necessários outros estudos na linha de investigação da metabolômica cardiopsiquiátrica.

Referências

- Apóstolo, J. L. A., Figueiredo, M. H., Mendes, A. C., & Rodrigues, M. A. (2011). Depressão, ansiedade e estresse em usuários de cuidados primários de saúde. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19(2), 348–353. <https://doi.org/10.1590/S0104-1169211000200017>
- Cruz-Fuentes, C. S., Benjet, C., Martínez-Levy, G. A., Pérez-Molina, A., Briones-Velasco, M., & Suárez-González, J. (2014). BDNF modulates the cumulative effect of psychosocial childhood adversities on major depression in adolescents. *Brain and Behavior*, 4(2), 290–297. <https://doi.org/10.1002/brb3.220>
- World Health Organization. (1993). *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da Cid-10 - descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. <https://www.saraiva.com.br/classificacao-de-transtornos-mentais-e-de-comportamentoda-cid-10-descricoes-clinicas-e-362973/p>
- Mesquita, E. T., Jorge, A. J. L., Souza, J. C. V., Cassino, J. P. P. Biologia de Sistemas Aplicada à Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal. *Arq. Bras. Cardiol.* (Online) 2014 25; 102(5), 510-517. <https://doi.org/10.5935/abc.20140062>

Altay H, Zorlu A, Kocum H. T, Demircan S, Yilmaz N, Yilmaz M. B. Relação entre Paratormônio e Depressão na insuficiência cardíaca. Arq. Bras. Cardiol. (Online) (2012) 99(4), 915-23.doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000088>

Masarone, D., et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. J Cardiovasc DevDis. 4(1),2017. <https://dx.doi.org/10.3390/jcdd4010003>

Mesquita, E. T., *et al.* Grupo de Especialistas em Biomarcadores. Departamento de Cardiologia Clínica. Departamento de Insuficiência Cardíaca. Biomarcadores em Cardiologia-na insuficiência cardíaca e nas cardiomiopatias específicas. Arq Bras Cardiol. 2014.

Guerra T. R. B., et al. Métodos de rastreamento de depressão em pacientes com insuficiência cardíaca. International Journal of Cardiovascular Sciences. 3(4), 414-421.

Jacka, F. N., et al. Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? J. Affect. Disord. 175, 248-250, 2015. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.007.

Aguiar, V. B., et al. Relação entre depressão, nível de BNP e comprometimento ventricular na insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol. 96(6), 732-7, 2010.

Altay, H., et al. Relação entre o Paratormônio e Depressão na insuficiência cardíaca. Arq. Bras. Cardiol. 99(4), 915-923, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000088>

Bocchi, E. A., et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 1(1), 1-33, 2012.

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 111(3), 436-539, 2018.

O'Connor, C. M., et al. Treating Depression in Patients with Heart Failure. J Am Coll Cardiol.v.p. 2010.

Pena, F. M., et al. Insuficiência cardíaca e depressão: uma associação com desfechos negativos. Insuf card. 6(4), 170-8,2011.

Celano, M., et al. Depression and anxiety in heart failure: a review. Harv. Rev. Psychiatry. 2018. doi: 10.1097 / HRP.0000000000000162

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Thais de Rezende Bessa Guerra– 90%

Evandro Tinoco Mesquita – 10%