

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Diferenças sexuais na depressão e ansiedade: aspectos
fisiopatológicos, tratamentos e perspectivas futuras**

Nathalia Tenguan Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Carolina Demarchi
Munhoz

São Paulo
2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família, por todo o suporte dado para garantir que eu pudesse ter acesso à educação de qualidade.

Aos meus amigos da escola e da faculdade que tornaram essa jornada muito mais agradável, me dando tanto apoio acadêmico como emocional.

Gostaria de agradecer também o time do Laboratório de Biologia Vascular do Prof. Laurindo, do InCor, onde passei dois anos realizando projetos de iniciação científica que contribuíram para intensificar meu interesse pela ciência.

Agradeço também a Prof.^a Carolina Demarchi Munhoz, pela orientação desse projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS:	1
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO	5
1.1. Transtornos afetivos: prevalência e sintomas	6
2.OBJETIVO(S):.....	9
3.MATERIAIS E MÉTODOS:.....	9
3.1. Estratégias de pesquisa.....	9
4. RESULTADOS:.....	9
4.1. Fisiopatologia do transtorno depressivo maior:	9
4.1.1. A hipótese das monoaminas:	10
4.1.2. Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA):.....	11
4.1.3. Inflamação:	12
4.1.4. Neuroplasticidade e neurogênese:	14
4.2. Fisiopatologia dos distúrbios de ansiedade:	15
4.3. Diferenças sexuais dos transtornos afetivos:.....	16
4.3.1. Hormônios性uals:	17
4.3.2. Diferenças na regulação do eixo HPA:	20
4.3.4. Diferenças nas respostas inflamatórias à fatores estressores:	22
4.4. Diferenças sexuais no tratamento farmacológico de transtornos afetivos:	26
5. CONCLUSÃO:.....	28
6. BIBLIOGRAFIA	30

LISTA DE ABREVIATURAS:

GBD	Global Burden of Diseases
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	International Classification of Diseases
TDM	Transtorno Depressivo Maior
OMS	Organização Mundial da Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
5HT	5-hidroxitriptamina
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
HLC	Hormônio liberador de corticotropina
HVP	Vasopressina
MRs	Receptores de mineralocorticoides
GRs	Receptores de glicocorticoides
MR	Receptores mineralocorticoides
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
CRF	Corticotrofina
CRHR1	Receptores do hormônio liberador de corticotropina 1
INF	Interferons
IL	interleucinas
TNF	Fator de necrose tumoral
PCR	Proteína C reativa
IL-1ra	Antagonista do receptor de IL-1
MAO	Monoamina oxidase
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ECT	Electroconvulsive therapy
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
LH	Hormônio luteinizante

FSH	Hormônio folículo-estimulante
DHEA	Dehidroepiandrosterona
E1	Estrona
E2	17beta-estradiol
E3	Estriol
E4	Estetrol
ISRS	Inibidor de recaptação de serotonina
HPG	Hipotálamo-hipófise-gonadal
NET	Neutrophil extracellular traps
NK	Células natural-killer
iNOS	Enzima óxido nítrico sintase induzível
NO	Óxido nítrico
SNC	Sistema Nervoso Central
TLR4	Receptor 4 do tipo toll
SSRIs	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

RESUMO

SILVA, N.T. **Diferenças sexuais na depressão e ansiedade: aspectos fisiopatológicos, tratamentos e perspectivas futuras.** 37 páginas. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Sexo, biológico, depressão, diferenças.

INTRODUÇÃO: Os transtornos psiquiátricos afetam grande parcela da população. A tendência é de que o número de casos aumente em decorrência da pandemia de COVID-19. As mulheres são as mais afetadas, com cerca de duas vezes mais chances de desenvolver algum transtorno de humor em comparação aos homens. Além do estresse emocional e fisiológico, os indivíduos acometidos por transtornos de humor gastam muito com tratamentos, porque as terapias que temos disponíveis no mercado ainda carecem de informações sobre seus mecanismos de ação. Em consequência disso, um paciente pode precisar experimentar inúmeras terapias até encontrar a que seja mais eficaz para ele. Considerando a diferente prevalência desses transtornos entre homens e mulheres, muitos estudos buscam definir os fatores que causam essa disparidade. Um conhecimento mais aprofundado sobre a etiologia dos transtornos afetivos pode levar à práticas clínicas mais acuradas e personalizadas para cada paciente.

OBJETIVO: Analisar aspectos fisiopatológicos dos transtornos afetivos mais incidentes e como podem divergir entre os sexos biológicos. Avaliar a relevância de se considerar o sexo biológico na escolha de tratamento farmacológico.

MATERIAIS E MÉTODOS: A revisão bibliográfica foi realizada com base em artigos relevantes ao tema proposto publicados nos últimos 10 anos. As principais bases de dados científicos que foram utilizadas incluem PubMed, SciELO e ScienceDirect. Foram aplicadas as palavras-chave “depression, anxiety, sex differences, risk, factors, biological” e suas combinações. Também foram consultados sites de instituições que têm autoridade sobre o tema proposto, como o site da Organização Mundial da Saúde, MSD Manuals, site da ANVISA, FDA, EMA.

RESULTADOS: Os resultados mostram que existem diferenças importantes entre os sexos na fisiopatologia da depressão, sugerindo a necessidade por estudar todos os mecanismos envolvidos nessas diferenças sexuais. Alguns fatores biológicos que podem estar envolvidos são: interação dos hormônios sexuais, diferentes respostas à inflamação, distúrbios na regulação dos hormônios adrenais, diferentes respostas aos fármacos disponíveis. É necessária uma melhor compreensão desses fatores, já que os dados ainda são escassos. Isso deve-se, provavelmente, ao fato de que ainda não é uma prática comum realizar a análise dos resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos comparando-os por sexo biológico. **CONCLUSÃO:** Existem fatores relacionados ao sexo biológico que influenciam o desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos e a resposta aos tratamentos, mas, por serem complexos e multifatoriais, ainda não existem dados suficientes para justificar a criação de diretrizes distintas de tratamento baseadas no sexo biológico do paciente.

ABSTRACT

Key words: depression, sex, biology, differences

INTRODUCTION: Psychiatric disorders affect a large portion of the population. The evidence points towards an increase number of cases in the next few years, as a result of the COVID-19 pandemic. Women are the most affected, as they're about twice as likely to develop a mood disorder compared to men. In addition to emotional and physiological stress, individuals affected by mood disorders spend a lot on treatments, because the therapies we have available on the market still lack information about their mechanisms of action. As a result, a patient may need to try a number of therapies until he finds the one that works best for him. Considering the different prevalence of these disorders between men and women, many studies seek to define the factors that cause this disparity. A deeper understanding of the etiology of affective disorders can lead to more accurate and personalized clinical practices for each patient. **OBJECTIVE:** To analyze the pathophysiological aspects of the most common affective disorders and how they may differ between the biological sexes. To assess the relevance of considering biological sex in the choice of pharmacological treatment. **MATERIALS AND METHODS:** The literature review was performed based on articles published in the last 10 years. The main scientific databases that were used include PubMed, SciELO and ScienceDirect. The keywords "depression, anxiety, sex differences, risk, factors, biological" and their combinations were applied. Websites of institutions that have authority on the proposed topic were also consulted, such as the website of the World Health Organization, MSD Manuals, ANVISA website, FDA, EMA. **RESULTS:** The results show that there are important differences between the sexes in the pathophysiology of depression, suggesting an interesting approach to sex differences. Biological factors that may be involved are: sex hormones and their interactions, different responses to inflammatory processes, adrenal hormones dysregulation, response to pharmacotherapy variations available. A better understanding of these factors is needed, as data are still scarce. This is probably due to the fact that it is still not common practice to perform an analysis of preclinical and clinical results comparing subjects by biological sex. **CONCLUSION:** There are factors related to biological sex that influence the development of psychiatric disorders and the response to treatments, but, because they are complex and multifactorial, there is still not enough data to justify the creation of separate treatment guidelines based on the biological sex of the patient.

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos psicológicos são alguns dos distúrbios que mais trazem impactos negativos à saúde da população globalmente. O estudo *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors* de 2019 mostrou que os transtornos depressivo e de ansiedade compuseram o ranking das 25 doenças mais debilitantes em 2019. O mesmo estudo notou que a prevalência dessas doenças não diminuiu desde 1990, apesar de evidências indicarem que foram feitos diversos tipos de intervenções para reduzir o impacto desses transtornos. (Vos et al., 2020)

A pandemia da COVID-19 afetou profundamente a comunidade global em diversos aspectos. Além dos impactos negativos na saúde em decorrência da doença, diversas medidas sanitárias tiveram de ser implementadas com objetivo de reduzir as taxas de transmissão do vírus, como a quarentena, o fechamento de estabelecimentos comerciais e escolas e o distanciamento social. O isolamento social, as dificuldades financeiras, o medo de exposição ao vírus e o medo da morte são alguns fatores importantes que foram intensificados durante a pandemia e podem contribuir significativamente para o risco de um indivíduo desenvolver transtornos de ansiedade e depressão. Estima-se um aumento global de 27,6% de casos de depressão e de 25,6% dos casos de transtornos de ansiedade em decorrência da pandemia (Vos et al., 2020). O infográfico da Figura 1 ilustra o impacto da pandemia na saúde mental da população global.

The COVID-19 pandemic has had a large and uneven impact on global mental health



Figura 1. Impacto da pandemia de COVID-19 na saúde mental. Santomauro et al. (2021)

A preocupação com as consequências da pandemia da COVID-19 sobre a saúde mental da população e o alarmante crescimento do número de casos de transtornos depressivos e de ansiedade reforçam a importância de conhecer e discutir a etiologia, os fatores de risco e possíveis alvos terapêuticos dessas doenças.

1.1. Transtornos afetivos: prevalência e sintomas

De acordo com os principais sistemas de classificação de doenças, o DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) e o ICD (*International Classification of Diseases*), o Transtorno Depressivo Maior caracteriza-se por um quadro onde o indivíduo apresenta pelo menos cinco dos principais sintomas praticamente todos os dias durante um período de, no mínimo, duas semanas. Esses sintomas incluem: humor deprimido, sentimento de culpa ou falta de

esperança, ideações suicidas, fadiga, perda de energia, falta de interesse ou prazer em atividades, distúrbios do sono, variações de peso e/ou apetite, menor capacidade de concentração, entre outros (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2019). Os indivíduos que apresentam algum tipo de transtorno depressivo têm maior probabilidade de fazer uso abusivo de álcool ou de outras drogas ilícitas e têm maior risco de se tornarem fumantes pesados. Em alguns casos, a depressão chega a ser tão debilitante que o indivíduo começa a negligenciar sua saúde, aumentando o risco de desenvolvimento ou progressão de outras enfermidades. A depressão pode reduzir as respostas do sistema imunológico e elevar o risco de doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (MSD Manuals, 2021).

Aproximadamente 280 milhões de pessoas ao redor do mundo têm depressão. Segundo estimativa da OMS, isso equivale a aproximadamente de 3,8% da população mundial, sendo 5% adultos e 5,7% dos adultos acima de 60 anos. A depressão também é a principal causa de suicídio e cerca de 700 mil pessoas morrem por suicídio todos os anos, sendo a quarta principal causa de morte entre a população de 15 a 29 anos (World Health Organization, 2021). A prevalência do Transtorno Depressivo Maior é semelhante em países mais ricos (5,5%) e em países nos quais a renda da população é menor (5,9%), o que indica que esse quadro não é só uma consequência direta dos diferentes estilos de vida da população ou da pobreza (Vos et al., 2015). Quase 40% dos indivíduos apresentam o primeiro episódio de depressão antes dos 20 anos. As mulheres são duas vezes mais acometidas por essa doença do que os homens e os motivos que determinam uma maior susceptibilidade a desenvolver essa doença ainda não estão completamente claros, entretanto, sabe-se que tanto fatores psicológicos, biológicos e ambientais influenciam esse cenário (Malhi e Mann, 2018).

A ansiedade é um estado emocional de nervosismo e preocupação que pode ser antecipatória, antes da ameaça, persistir depois que a ameaça cessou, ou ocorrer sem ameaça identificável (MSD Manuals, 2021). Os transtornos de ansiedade constituem um grupo de síndromes frequentemente debilitantes, como

a ansiedade de separação, fobias, ansiedade social, síndrome do pânico, ansiedade generalizada, entre outros quadros. Esses transtornos compartilham diversos sintomas semelhantes e, de forma geral, envolvem sentimentos de medo, preocupação ou receio que são desproporcionais e/ou irracionais (Craske et al., 2016). São o tipo mais comum de doenças psicológicas. com a estimativa de que cerca de 4,4% da população mundial sofra de depressão, e 3,6% sofram de ansiedade (Vos et al., 2020). As mulheres têm uma probabilidade duas vezes maior de ter algum tipo de transtorno de ansiedade do que os homens. De acordo com o estudo Global Burden of Disease, esses transtornos são a sexta maior causa de debilidade em todos os países, independentemente do nível de renda da população, sendo que indivíduos entre 15 e 34 anos são os mais afetados (Craske et al., 2016).

Além do impacto negativo emocional, os transtornos depressivos e de ansiedade também trazem consequências financeiras substanciais aos pacientes afetados. Entre os anos de 2010 e 2018, o número de adultos nos EUA com Transtorno Depressivo Maior (TDM) aumentou 12,9%, de 15,5 para 17,5 milhões. Durante esse período, a carga econômica incremental de adultos com TDM aumentou 37,9%, de US\$ 236,6 bilhões para 326,2 bilhões (valores do ano de 2020). Essa carga econômica é composta de custos diretos, custos relacionados ao suicídio e custos relacionados ao trabalho (Greenberg et. al, 2021). Um outro estudo também observou que os custos de cuidados de saúde em pacientes com distúrbios de ansiedade agudos são duas vezes maiores do que em indivíduos que não têm transtorno de ansiedade (Konnopka et. al, 2019).

Considerando a alta prevalência de transtornos de humor na população mundial e o fardo, tanto emocional e psicológico como financeiro, causados por essas doenças, é importante que sejam realizados estudos que esclareçam a fisiopatologia dessas doenças em todos os seus aspectos, para que as abordagens de tratamento sejam cada vez mais específicas e personalizadas para cada paciente.

2. OBJETIVO(S):

1. Analisar os principais aspectos fisiopatológicos dos transtornos afetivos mais prevalentes na população e como eles podem divergir entre os sexos biológicos
2. Avaliar os possíveis tratamentos farmacológicos e a relevância de considerar o sexo biológico na escolha do tratamento

3. MATERIAIS E MÉTODOS:

3.1. Estratégias de pesquisa

A revisão bibliográfica foi realizada com base em artigos relevantes ao tema proposto publicados nos últimos 10 anos. As principais bases de dados científicos que foram utilizadas incluem PubMed, SciELO e ScienceDirect. Foram aplicadas as palavras-chave “depression, anxiety, sex differences, risk, factors, biological” e suas combinações. Também foram consultados sites de instituições que têm autoridade sobre o tema proposto, como o site da Organização Mundial da Saúde, MSD Manuals, site da ANVISA, FDA, EMA.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão:

Os critérios de inclusão utilizados foram: (i) artigos publicados nos últimos 10 anos, (ii) nos idiomas português ou inglês e (iii) que continham as palavras-chave propostas para essa revisão. Os artigos que não atendessem um ou mais critérios foram excluídos da pesquisa.

4. RESULTADOS:

4.1. Fisiopatologia do transtorno depressivo maior:

A compreensão da fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior evoluiu consideravelmente, mas ainda não existe um consenso na comunidade científica sobre um único modelo ou mecanismo que consiga cobrir todos os aspectos da doença (Malhi e Mann, 2018). Nesse trabalho, serão revisadas as principais teorias que possuem maior embasamento científico.

4.1.1. A hipótese das monoaminas:

Os neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos que, por meio dos neurotransmissores norepinefrina, serotonina (5-hidroxitriptamina – 5HT) e dopamina, em diferentes estruturas cerebrais, modulam inúmeras funções como o processamento da memória, comportamento, atenção, sistemas de recompensa e motivação (Jesulola et al., 2018).

Os sistemas monoaminérgicos estão envolvidos em muitos sintomas comportamentais de depressão. As alterações nas concentrações de 5HT cerebrais têm sido associadas a mudanças nas funções comportamentais e somáticas (por exemplo, apetite, sono, libido, resposta à dor, temperatura corporal e ritmo circadiano). Além disso, vários estudos post-mortem demonstraram baixas concentrações de 5HT no cérebro de pacientes deprimidos em comparação com pacientes não deprimidos. Da mesma forma, o desequilíbrio nas concentrações da dopamina e baixas concentrações de norepinefrina têm sido associados a prejuízos na motivação, concentração e agressão (Jesulola et al., 2018).

A hipótese das monoaminas surgiu inicialmente a partir da observação de que o fármaco anti-hipertensivo reserpina poderia desencadear o transtorno depressivo maior por reduzir a concentração de monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) no organismo e propõe que a redução da disponibilidade dessas moléculas resulte em diminuição da neurotransmissão e comprometimento do desempenho cognitivo que pode levar à depressão. A deficiência funcional das monoaminas observadas na depressão também pode resultar da diminuição das funções de transporte de proteínas e anormalidades na função dos receptores para esses neurotransmissores (Malhi e Mann, 2018).

Essa teoria foi apoiada pela descoberta que os antidepressivos tricíclicos e os inibidores de monoaminoxidase, enzima responsável pelo metabolismo de catecolaminas, melhoram a neurotransmissão de monoaminas por meio de diferentes mecanismos, explicando porque esses fármacos são eficazes para aliviar sintomas da depressão. Entretanto, a hipótese não é suficiente para explicar a grande variabilidade na apresentação dos episódios de depressão, tanto no mesmo paciente quanto entre diferentes indivíduos, por que alguns antidepressivos funcionam em alguns pacientes e outros não, e por que esses medicamentos demoram semanas para começar a apresentar efeitos terapêuticos (Malhi e Mann, 2018).

4.1.2. Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA):

A depressão consistentemente é associada com um funcionamento inadequado do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Uma das hipóteses é de que a hiperativação do eixo HPA resulte em maiores concentrações de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de cortisol. A atividade do eixo HPA é modulada pelo hormônio liberador de corticotropina (HLC) e vasopressina (HVP) que, por sua vez, estimulam a secreção de ACTH pela pituitária que ativa a secreção de glicocorticóides pelo córtex adrenal. Quando o eixo não funciona adequadamente, os glicocorticóides circulantes não conseguem exercer a inibição por feedback negativo da secreção dos hormônios do eixo HPA. Notavelmente, cerca de 40 - 50% dos pacientes deprimidos apresentam hipercortisolemia ou outros distúrbios do eixo HPA, além de disruptões do ciclo circadiano biológico. O cortisol liberado pelas glândulas adrenais liga-se no cérebro com alta afinidade aos receptores de mineralocorticoides (MRs) e com menor afinidade aos receptores de glicocorticoides (GRs). Os GRs estão amplamente distribuídos e são notavelmente abundantes no cerebelo, hipocampo e núcleo paraventricular do hipotálamo. enquanto os MRs estão principalmente localizados no hipocampo, córtex e alguns núcleos amigdalares (Patel et al., 2000). Os principais hormônios esteroides das glândulas adrenais são adolsterona, os glicocortídeos derivados do cortisol e corticoesterona. A aldosterona, entre muitos efeitos, contribui para a resposta

adequada ao estresse e limita a inflamação (Juruena et al., 2004). Os glicocorticoides atuam na regulação do metabolismo energético, mas têm uma diversa gama de funções, inclusive já são amplamente utilizados como imunosupressores para doenças inflamatórias crônicas. Esses hormônios atuam pela interação com os receptores mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR). (Keller et. al, 2017).

As alterações do eixo HPA mais notavelmente relatadas associadas à depressão incluem: 1) ritmos circadianos de cortisol desregulados com concentrações elevadas no final do dia; 2) insensibilidade ao *feedback* negativo, caracterizada pela falha na supressão do cortisol matinal após a administração de dexametasona; 3) aumento da liberação de cortisol em resposta ao ACTH administrado exogenamente; 4) hormônio adrenocorticotrófico desregulado em resposta à administração de corticotrofina (CRF); 5) respostas exageradas de ACTH e cortisol no teste combinado de dexametasona-CRF; 6) aumento das concentrações de CRF no líquido cefalorraquidiano; e 7) regulação negativa dos receptores do hormônio liberador de corticotropina 1 (CRHR1) e mRNA do cérebro, com a hipótese de refletir mudanças compensatórias para concentrações persistentemente altas de CRF (Dwyer et al., 2020). Alguns sinais e sintomas depressivos, como culpa e desesperança excessivas, diminuição do apetite, perda de peso, diminuição de libido, sono desregulado, atividade psicomotora alterada e resposta exacerbada a estressores psicológicos têm sido associados à disfunção do eixo HPA (Jesulola et al., 2018).

4.1.3. Inflamação:

A relação bidirecional entre a depressão e inflamação é consistentemente demonstrada em diversos estudos. A inflamação contribui para o desenvolvimento da depressão em uma parcela da população de indivíduos deprimidos e a depressão também desencadeia respostas exacerbadas de citocinas a estressores e patógenos comparadas às observadas em indivíduos sadios. Quando combinados com outros fatores pré-existentes (doenças crônicas, como por exemplo, a obesidade; e traumas durante a infância), estressores e patógenos

podem levar a respostas inflamatórias exageradas ou prolongadas. Os sintomas depressivos (sono desregulado, dores) e comportamentos prejudiciais à saúde (por exemplo, uma má dieta, estilo de vida sedentário) podem atuar como vias mediadoras que levam a uma intensificação da inflamação e da depressão, de forma desenfreada (Kiecolt-Glaser et al., 2015).

As citocinas são mediadores químicos inflamatórios secretados por células linfoides, geralmente em resposta a antígenos patogênicos estranhos ou invasores. Elas funcionam como reguladores de todas as outras células imunes (como os linfócitos, monócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e células natural killer) envolvidas no processo de inflamação. As citocinas incluem os interferons (INF), interleucinas (IL), fatores estimuladores de colônias, fator de necrose tumoral (TNF), proteína C reativa (PCR) e proteínas amiloides séricas. As citocinas são comumente agrupadas em pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF) ou anti-inflamatórias (IL-4, IL-8, IL-10 e IL-13) (Jesulola et al., 2018).

Estudos de meta-análise destacaram diferenças nas citocinas pró-inflamatórias entre pacientes com transtorno depressivo maior e controles, incluindo interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , o receptor solúvel de IL-2, o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e a proteína C reativa (PCR). Apoando uma relação causal, IL-6 e PCR mais elevados indicaram o desenvolvimento subsequente de sintomas depressivos. (Kiecolt-Glaser et al., 2015).

No entanto, a depressão é uma doença complexa e a inflamação pode contribuir apenas em uma determinada parcela dos pacientes. Os dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* forneceu uma estimativa da prevalência de inflamação aumentada em pessoas deprimidas: 47% daqueles que marcaram pontuação do questionário de diagnóstico de depressão acima do limiar clínico apresentaram nível de PCR $\geq 3,0$ mg/L e 29%, $\geq 5,0$ mg/L (Rethorst et al., 2014). Os marcadores inflamatórios são notavelmente mais altos em cerca de um terço dos pacientes deprimidos em comparação com a maioria dos indivíduos não deprimidos. Assim, a inflamação não é necessária nem suficiente para induzir ou

sustentar a depressão, mas claramente desempenha um papel importante em uma expressiva subpopulação (Kiecolt-Glaser et. al, 2015).

Sharpley e Agnew (2011) sugeriram que a complexa relação entre depressão e inflamação pode ser parcialmente explicada pelo conceito de “comportamento de doença”. As citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β e TNF α) atuam em múltiplos receptores no cérebro para iniciar uma cascata de respostas biológicas, como hipertermia, náusea, perda de apetite, distúrbios do sono, anedonia, fadiga e perda de interesse em ambientes sociais e físicos. Acredita-se que esses comportamentos de doença conferem algumas vantagens aos indivíduos afetados, na medida em que se tornam socialmente retraídos e conservam energia que os ajuda a lidar melhor com a doença. Porém, em casos graves, os comportamentos de doença podem ser suficientes para constituir a sintomatologia do Transtorno Depressivo Maior.

4.1.4. Neuroplasticidade e neurogênese:

No cérebro adulto, novos neurônios são produzidos a partir de células-tronco neurais, que são do tipo glia (mais precisamente, astrócitos). Essas células têm capacidade de auto-renovação e têm a característica de serem pluripotentes, ou seja, são capazes de produzir os três tipos de células encontrados no cérebro: neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. O processo de formação de novos neurônios é denominado neurogênese (Bourin, 2021).

A neurogênese é modulada tanto por fatores intrínsecos como a genética e fatores extrínsecos como os neurotransmissores, hormônios (hormônios sexuais, corticosteroides, hormônios da tireoide), fatores de crescimento, drogas, estresse, atividade física, entre outros. As neurotrofinas são um grupo de fatores de crescimento envolvidas na diferenciação e sobrevivência de neurônios, assim como na transmissão sináptica e plasticidade. Alguns desses fatores são o BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) e NT3, NT4 e NT6. O BDNF é particularmente importante na transmissão sináptica, ao promover a liberação de glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina. Esse fator é liberado sob

estresse, protegendo, principalmente, neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos de agentes neurotóxicos (Bourin, 2021). Notavelmente, foram observadas concentrações reduzidas de BDNF em pacientes com TDM. Também é possível restaurar as quantidades normais de BDNF em pacientes deprimidos por meio de terapias antidepressivas, sejam intervenções farmacológicas ou psicológicas. Muitos tratamentos antidepressivos (por exemplo, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, ECTs, estabilizadores de humor) demonstraram facilitar a neurogênese e, dessa forma, contribuir para o tratamento da depressão (Malhi e Mann, 2018).

Outro conceito importante a ser considerado no estudo da fisiopatologia da depressão é o de neuroplasticidade. A depressão causa mudanças morfológicas e funcionais no cérebro, mais especificamente no córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala (Cantone et al., 2017). A neuroplasticidade corresponde a mudanças na organização e estrutura de elementos neuronais que modulam a neurogênese, apoptose, plasticidade sináptica, reorganização de conexões neurais, entre outros processos. Essas mudanças podem ser influenciadas por fatores ambientais externos (por exemplo, estresse) e fatores internos como a alteração nas concentrações de glicocorticoides. Considerando que a serotonina modula vários aspectos da neuroplasticidade e que a maioria dos antidepressivos aumentam a disponibilidade e transmissão de serotonina, foi proposto que o mecanismo de ação desses fármacos envolve a promoção de processos de neuroplasticidade (Bourin, 2021).

4.2. Fisiopatologia dos distúrbios de ansiedade:

A fisiopatologia dos transtornos de ansiedade é pouco compreendida. Acredita-se que os neurotransmissores noradrenalina, serotonina, dopamina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) tenham papéis importantes como mediadores da doença. O sistema nervoso autônomo, especialmente o sistema nervoso simpático, promove a maioria dos sintomas. A amígdala desempenha um papel importante na regulação do medo e da ansiedade. Pacientes com transtornos de ansiedade mostraram uma resposta aumentada da amígdala a gatilhos de

ansiedade. As estruturas da amígdala e do sistema límbico estão conectadas às regiões do córtex pré-frontal, e as anormalidades da ativação pré-frontal-límbica podem ser revertidas com intervenções psicológicas ou farmacológicas (Chand e Marwaha, 2022).

A etiologia pode envolver o estresse; doenças crônicas como diabetes e outras comorbidades (por exemplo, depressão); genética; fatores ambientais como vivência de adversidade nos anos de formação (como abuso infantil); abuso de drogas (Munir e Takov, 2022).

As mulheres com transtorno de ansiedade generalizada se queixam mais frequentemente de desconforto somático, incluindo fadiga, tensão muscular e sintomas autonômicos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais do que os homens. Os homens relatam mais interferências na vida social em decorrência da ansiedade excessiva. Os homens também são mais propensos a ter abuso de álcool e outras substâncias, enquanto as mulheres têm taxas mais altas de transtornos de humor e ansiedade comórbidos (Altemus et al., 2014).

4.3. Diferenças sexuais dos transtornos afetivos:

A diferença entre a prevalência de transtornos afetivos e relacionados ao estresse em homens e mulheres começa a ser notável na puberdade e permanece até a menopausa, sendo que a incidência e prevalência do Transtorno Depressivo Maior é de 2 a 3 vezes maior em mulheres em comparação com os homens (Albert et al., 2015). As mulheres estão mais expostas a desvantagens sociais e materiais durante o curso de vida do que os homens (Blofield e Franzoni, 2015) e o estresse psicossocial pode ser particularmente importante na etiologia dos transtornos de humor em mulheres, pois os efeitos depressogênicos de estressores são maiores nas mulheres do que nos homens (Mezulis et al., 2009). Entretanto, considerando o fato de que essa diferença de incidência do TDM é um achado que consistentemente aparece em vários estudos, mesmo quando as populações estudadas são de culturas diferentes e em estudos epidemiológicos baseados na comunidade, é possível que possam existir diferenças biológicas além de raça, cultura, dieta, educação e inúmeras outras diferenças sociais e

fatores econômicos que colocam as mulheres em maior risco (Albert et al., 2015). Nesse trabalho, focaremos nos fatores de origem biológica que podem contribuir para as diferenças sexuais em transtornos afetivos.

4.3.1. Hormônios性uais:

Tanto em homens quanto em mulheres, o GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) estimula a glândula pituitária a secretar LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo-estimulante). Nos homens, o LH estimula as células de Leydig a produzirem testosterona e o FSH atua nas células de Sertoli para estimular a produção de espermatozoides. A biossíntese de testosterona ocorre também no cérebro, a partir de colesterol ou por meio da conversão de dehidroepiandrosterona (DHEA) ou progesterona. Em mulheres, LH e FSH estimulam os ovários a produzir estradiol e progesterona (Dwyer et al., 2020).

Os quatro principais tipos de estrogênios endógenos são estrona (E1), 17beta-estradiol (E2), estriol (E3) e estetrol (E4). A produção de estrogênio ocorre principalmente nos ovários e na placenta durante a gravidez. O E2 é o mais abundante em circulação e seus efeitos no sistema imunológico são dependentes tanto da concentração do hormônio quanto de fatores como densidade, distribuição e tipo de receptor de estrogênio (Thomas e Potter, 2013). Os principais subtipos de receptores são ER α e ER β , que são encontrados em células linfoides como os linfócitos, macrófagos e células dendríticas. ER α é altamente expresso em células T e ER β é altamente expresso em células B.

A progesterona é um hormônio esteroide que faz parte de um grupo chamado progestogênios. É secretada pelo corpo lúteo após ovulação durante a segunda metade do ciclo menstrual. A progesterona pode influenciar a produção de mediadores inflamatórios. A progesterona tem um papel importante no eixo neuroendócrino, demonstrando conferir proteção tanto ao sistema nervoso central quanto ao periférico, afetando o processo de mielinização e modulação da plasticidade astrogial (Cable and Grider, 2022).

A testosterona, apesar de ser mais conhecida como um hormônio masculino, é produzida também em mulheres, mas em concentrações muito

menores. O hormônio é produzido nas gônadas e nas adrenais e pode atravessar a barreira hemato-encefálica, exercendo diversas funções no cérebro. Assim como demais hormônios esteroidais, a testosterona tem como precursor o colesterol. Após uma cascata de reações, a testosterona pode ser transformada em estradiol ou reduzida a dihidrotestosterona (McHenry et al., 2014).

Apesar da existência de dados conflitantes, os hormônios sexuais potencialmente têm um papel importante na etiologia dos transtornos afetivos e pesquisadores apresentaram alguns achados que associam concentrações de andrógenos gonadais e a depressão. Por exemplo, alguns autores observaram que homens com hipogonadismo (condição que resulta em níveis reduzidos de testosterona) e homens que foram tratados com fármacos depletores de andrógenos para câncer de próstata possuem maior probabilidade de desenvolver transtornos de ansiedade e transtorno depressivo maior do que os que possuem concentrações consideradas normais de testosterona no organismo. Além disso, a terapia de reposição hormonal melhora significativamente os sintomas de depressão e ansiedade nesses pacientes (Labaka et al., 2018).

Em uma menor quantidade de estudos, surgiram evidências de que a terapia hormonal com testosterona em mulheres também produzia efeitos terapêuticos ansiolíticos e antidepressivos. A administração de uma dose baixa de testosterona em mulheres com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento melhorou significativamente os sintomas associados à depressão, em comparação com grupo placebo (McHenry et al., 2014). A testosterona também parece conseguir reverter distúrbios de humor em pacientes que passaram por cirurgia de remoção de ovários. Além disso, a aplicação transdérmica de testosterona em mulheres com concentrações reduzidas de andrógenos devido à idade resultou em melhorias consideráveis no humor e bem-estar psicológico, em comparação com pacientes tratadas com placebo (McHenry et al., 2014).

Giltay e colaboradores (2012) observaram que mulheres com transtorno depressivo maior ou um tipo de transtorno de ansiedade, incluindo ansiedade generalizada e fobias, apresentam concentração de testosterona salivar menor que mulheres emocionalmente saudáveis. Além disso, tanto mulheres quanto

homens que tomam um inibidor de recaptação de serotonina (ISRS) para transtorno depressivo maior têm concentrações mais altas de testosterona salivar que indivíduos deprimidos que não tomam medicação ISRS.

No entanto, alguns estudos observaram que a testosterona em excesso pode afetar negativamente o humor das mulheres e pode até contribuir para o surgimento do Transtorno Depressivo Maior. São necessárias investigações mais detalhadas para determinar se e em quais condições, exatamente, a testosterona pode aliviar os sintomas de ansiedade e TDM. Os mecanismos pelos quais a testosterona promove esses efeitos protetores da depressão e ansiedade ainda são nebulosos. Além disso, considerando as diferentes vias de ação da testosterona, não é claro se esses efeitos são devidos às ações dos andrógenos nos receptores androgênicos ou à sua conversão em estrogênio (McHenry et al., 2014)

As mulheres têm oscilações marcantes e características na exposição a hormônios reprodutivos durante o ciclo menstrual, gravidez e lactação, enquanto os homens mantêm concentrações de hormônios gonadais relativamente estáveis na maior parte do tempo. Tais flutuações hormonais e variações na regulação do eixo HPA ao longo do ciclo menstrual e durante a gravidez são necessárias para a concepção e gestação, mas também podem influenciar a susceptibilidade das mulheres em desenvolver transtornos de humor (Altemus et al., 2015).

As concentrações de estrogênio aumentam de 5 a 8 vezes durante a fase folicular do ciclo menstrual, atingindo seu pico na ovulação. Os hormônios andrógenos também aumentam nas mulheres por alguns dias perto da ovulação. A partir da ovulação, o corpo lúteo produz progesterona, de modo que as concentrações circulantes aumentam mais de 20 vezes nos 12 dias seguintes e, se a gravidez não ocorrer, há uma queda abrupta nas concentrações basais durante os últimos 12 dias, poucos dias antes do início da menstruação. Se ocorrer gravidez, estrogênio e progesterona e vários outros hormônios e peptídeos, incluindo prolactina e ocitocina, são produzidos pela placenta e as concentrações desses hormônios placentários aumentam exponencialmente durante a gravidez, e posteriormente caem vertiginosamente no parto. Durante a

lactação, a produção de ocitocina e prolactina é mantida. É importante notar que a gravidez e a lactação suprimem o eixo hipotálamo-hipófise adrenal e as respostas autonômicas ao estresse (Altemus et al., 2015).

Uma das hipóteses para a etiologia da depressão pós-parto sugere que o distúrbio aconteça devido à queda brusca de esteroides sexuais após o parto. Essa teoria é apoiada por evidências de estudos em humanos e em animais (Eid et al., 2019). Os hormônios ovarianos também podem influenciar a eficácia de tratamentos antidepressivos, pois alguns estudos descobriram que os ISRSs são menos eficazes em mulheres na pós-menopausa em comparação às mulheres na pré-menopausa e a eficácia é aumentada em mulheres na pós-menopausa com terapia hormonal prescrita. Frokjaer e colaboradores (2015) observaram que a supressão de estradiol induzida farmacologicamente aumentou os sintomas depressivos em mulheres saudáveis. Também foi visto que o estradiol apresenta certa eficácia como monoterapia ou terapia adjuvante em mulheres com depressão. De forma geral, estudos em humanos e animais fornecem forte suporte para o envolvimento de hormônios sexuais na depressão e sugerem que em ambos os性os, os hormônios gonadais podem conferir resiliência contra a depressão e aumentar a eficácia do tratamento (Eid et al., 2019).

4.3.2. Diferenças na regulação do eixo HPA:

Os distúrbios afetivos são frequentemente associados a uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Zagni e colaboradores (2016) afirmam que as diferenças sexuais na incidência de TDM correlacionam-se às diferenças sexuais na função do eixo HPA. Hormônios esteroides gonadais demonstraram ter um papel na regulação da função do eixo HPA e podem constituir um dos fatores responsáveis pelo maior risco de distúrbios afetivos em mulheres. Além disso, o estresse pré-natal e a superexposição pré-natal aos glicocorticoides podem ter consequências para os indivíduos posteriormente na vida adulta e em suas respostas neuroendócrinas ao estresse. Algumas evidências apontaram que os benefícios clínicos dos antidepressivos estão associados à normalização do eixo

HPA desregulado e polimorfismos genéticos foram encontrados em alguns genes envolvidos no controle da resposta ao estresse (Zagni et al., 2016).

As mulheres são mais propensas a apresentar alterações na funcionalidade do eixo HPA em resposta a estressores e durante episódios depressivos em comparação aos homens. Essas diferenças provavelmente contribuem para o risco de transtorno de humor em mulheres e podem ser moduladas por flutuações hormonais ovarianas ao longo do ciclo menstrual (Albert et al., 2015).

Os hormônios ovarianos podem modular os efeitos do estresse no humor. As áreas do cérebro que são centrais para a regulação do humor (principalmente a amígdala e o hipocampo) são muito ricas em receptores de estrogênio em humanos. Notavelmente, essas áreas também possuem receptores de cortisol em abundância (Albert et al., 2015).

A atividade cerebral relacionada ao processamento de informações emocionais negativas também é modulada pela alteração na concentração de estradiol ao longo do ciclo menstrual, sugerindo que o estrogênio pode alterar a resposta do organismo frente a informações negativas, tornando essa informação mais ou menos acentuada para os processos cognitivos (Albert et al., 2015).

Uma resposta mais branda do eixo HPA ao estresse materno pode ser uma vantagem evolutiva, pois ajuda a proteger o feto da exposição ao estresse precoce. Ao mesmo tempo, uma menor resposta do eixo HPA associada ao estrogênio tem uma desvantagem importante, pois aumenta o risco de depressão para a mãe, diminuindo os efeitos anti-inflamatórios naturais do cortisol (Slavich e Sacher, 2019).

Em contrapartida, a testosterona pode suprimir a atividade do eixo HPA, modulando as interações bidirecionais entre os eixos HPA e hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG). Por exemplo, o estresse inibe as gonadotrofinas, o que, por sua vez, leva à supressão da testosterona. Por outro lado, a testosterona também pode atenuar as concentrações de glicocorticoides e outros hormônios do estresse. Os mecanismos precisos pelos quais a testosterona inibe o eixo HPA permanecem desconhecidos (McHenry et al., 2014).

É importante notar que as diferenças sexuais são bastante claras na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em modelos animais, e a regulação do eixo HPA é frequentemente perturbada durante episódios depressivos. No entanto, em humanos, o número de evidências capaz de apoiar essa hipótese é mais tímido. As diferenças sexuais são significativamente menores e menos consistentes em humanos do que em roedores e a maioria dos transtornos de ansiedade não mostra nenhuma perturbação consistente do eixo HPA (Altemus et al., 2015). Também é possível que as várias alterações do eixo HPA relatadas ocorram apenas em determinados subgrupos de indivíduos com depressão maior (Dwyer et al., 2020).

4.3.4. Diferenças nas respostas inflamatórias à fatores estressores:

Sabe-se que várias doenças apresentam diferenças marcantes entre homens e mulheres. Por exemplo, 80% das doenças autoimunes ocorrem em mulheres, os homens apresentam um risco quase duas vezes maior de morte por câncer maligno do que as mulheres e as respostas de anticorpos às vacinas contra a gripe sazonal são pelo menos duas vezes mais fortes nas mulheres do que nos homens. De forma geral, mulheres apresentam respostas imunes inatas e adaptativas mais intensas do que homens (Klein et al., 2016). Evolutivamente, é uma diferença que confere vantagem em relação à proteção contra patógenos, mas, em contrapartida, pode contribuir para uma maior suscetibilidade a doenças inflamatórias e autoimunes.

O estradiol afeta, principalmente, as respostas do sistema imune inato (Klein et al., 2016). Em baixas concentrações, este hormônio estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α e em altas concentrações, o E2 impede a produção dessas citocinas. O E2 também pode iniciar a diferenciação de monócitos em células dendríticas inflamatórias, o que, por sua vez, leva ao aumento da produção de citocinas, quimiocinas e IFNs tipo I, bem como maior internalização e apresentação de抗ígenos para células T virgens (Slavich et al., 2019).

Vários estudos demonstraram um efeito supressor geral da progesterona nas células imunes inatas. Em contraste com os estrogênios, a progesterona demonstrou ter um efeito supressor na formação de NET (neutrophil extracellular traps) e netose, e pode diminuir o efeito pró-netose do estrogênio (Shepherd et al., 2021). Também com efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios, a testosterona pode diminuir a atividade das células natural-killer (NK); atenuar a síntese de TNF, iNOS (enzima óxido nítrico sintase induzível) e NO (óxido nítrico); e reduzir a atividade do NF- κ B (Klein et al., 2016). Os hormônios sexuais não agem isoladamente, mas sim em sinergia com diversos outros fatores e seus efeitos sobre a atividade do sistema imunológico são complexos e ainda não são completamente caracterizados. Em geral, a progesterona e a testosterona costumam apresentar efeitos anti-inflamatórios, enquanto os estrogênios possuem efeito dose-dependente, em que em baixas concentrações são mais associados à função pró-inflamatória e em altas concentrações parecem promover um estado anti-inflamatório. A modulação dos hormônios sexuais sobre processos inflamatórios está relacionada ao risco de depressão (Slavich et al., 2019).

Indivíduos com doenças inflamatórias são três a quatro vezes mais propensos a apresentar Transtorno Depressivo Maior. Pacientes deprimidos também costumam mostrar marcadores inflamatórios aumentados, incluindo a proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF)- α , em relação aos controles. Apesar do fato de a inflamação parecer estar relacionada à depressão, o mecanismo exato subjacente a isso não é completamente compreendido e mais pesquisas são necessárias para estabelecer essa relação claramente (Birur et al., 2017). Descrever esse mecanismo é bastante desafiador, e os estudos realizados até o momento que investigaram a relação entre sexo biológico, marcadores inflamatórios e depressão produziram resultados inconsistentes. Por exemplo, alguns estudos encontraram concentrações mais elevadas de PCR em homens deprimidos do que em mulheres deprimidas, enquanto outros mostraram o oposto (Birur et al., 2017). Porém, considerando a grande diferença de prevalência de transtornos afetivos em mulheres e homens e que mesmo as mulheres saudáveis apresentam maior

suscetibilidade a doenças inflamatórias (Birur et al., 2017), é importante investigar as diferenças nos marcadores inflamatórios entre mulheres e homens deprimidos.

Birur e colaboradores (2017) relataram concentrações mais elevadas das citocinas IL-8 e IFN- γ e concentrações mais baixas de IL-5 em mulheres deprimidas que em mulheres controle, enquanto não encontraram diferenças entre homens deprimidos e controles nenhum dos marcadores inflamatórios medidos. Uma comparação semelhante entre homens deprimidos e mulheres deprimidas revelou concentrações significativamente mais altas de IL-6 nas mulheres.

A hipótese sobre o papel dos hormônios sexuais na formação de processos inflamatórios e sua relação com o risco de desenvolvimento de depressão é embasada por pesquisas que ligam hormônios sexuais à regulação da atividade neuroinflamatória, que agora tem sido amplamente implicada no risco de TDM e vários outros distúrbios neuropsiquiátricos (Brites e Fernandes, 2015; Kim et al., 2016). Os hormônios ovarianos demonstraram afetar indiretamente o SNC. Tanto os estrogênios quanto a progesterona exercem efeitos agudos na plasticidade sináptica por meio da ativação de múltiplas vias de sinalização intracelular. Esses achados são possivelmente relacionados ao risco de doenças neuropsiquiátricas, pois a plasticidade sináptica e os processos neuroinflamatórios estão intimamente ligados e uma desregulação em sua interação foi proposta para justificar o risco de muitos distúrbios relacionados ao sistema nervoso. Por exemplo, um marcador chave da neuroinflamação é a ativação microglial, que é considerada uma marca registrada de muitas patologias do SNC. Os receptores de estrogênio estão presentes nas células microgliais e o estrogênio afeta claramente a atividade neuroinflamatória (Slavich et al., 2019).

A depressão provavelmente é resultado da interação de inúmeros fatores. Ela pode surgir de um distúrbio genético complexo envolvendo múltiplos genes e possíveis mutações associadas a estressores que podem desencadear a doença, como divórcio, luto ou experiências negativas da infância e estresses internos, como vírus, acidente vascular cerebral e doenças autoimunes (Kim, 2021).

Os efeitos do estresse da vida cotidiana sobre o humor parecem ser modulados por flutuações nos hormônios ovarianos. Estudos mostraram que as

oscilações de estradiol ao longo do ciclo menstrual alteram o humor e as respostas neurais ao estresse psicossocial (Albert et al., 2015). Além disso, verificou-se que a variabilidade perimenopausa (período de transição entre a fase reprodutiva e não-reprodutiva) nas concentrações de estradiol aumenta a sensibilidade ao estresse psicossocial e a interação da variabilidade do estradiol e do estresse psicossocial, por sua vez, prediz o desenvolvimento subsequente de humor deprimido (Gordon et al. 2016).

Os mecanismos identificados para explicar a sensibilidade hormonal ao estresse e à depressão incluem: 1) a regulação positiva da metabolização monoaminérgica sensível ao estrogênio; 2) diferenças em nível celular ou molecular nas ações da aromatase; 3) a capacidade do estradiol de regular a transcrição gênica; 4) a flutuação dinâmica na expressão do receptor de estrogênio do hipocampo, que pode ser comprometida pelo estresse crônico, ligando mecanismos epigenéticos sensíveis ao estrogênio a alterações de sinalização serotoninérgica; e 5) a modulação da transmissão GABA-érgica após alterações na alopregnanolona (um metabólito da progesterona), induzida por flutuações hormonais ovarianas. Além disso, evidências emergentes sugerem a inibição neuroesteroide GABA-érgica da liberação de mediadores pró-inflamatórios, como o TNF- α , por meio da inibição do sinal do receptor 4 do tipo toll (TLR4) (Slavich et al., 2019).

O estresse, a inflamação modulada por hormônios sexuais e depressão foram relacionados pela *Social Signal Transduction Theory of Depression* (Teoria da Transdução de Sinais da Depressão, em tradução livre) que postula que estressores envolvendo ameaça social (por exemplo, conflito social, avaliação, rejeição, isolamento e exclusão) regulam positivamente processos inflamatórios que podem induzir vários sintomas depressivos, incluindo humor triste, anedonia, fadiga, retardo psicomotor e retraimento sociocomportamental.

As mulheres têm maior probabilidade de experimentar os principais estressores da vida que desencadeiam mais fortemente a atividade inflamatória; são mais propensas a apresentar neuroinflamação exacerbada mediada por hormônios sexuais e redução da reatividade do eixo HPA associada ao

estrogênio, o que diminui a sinalização anti-inflamatória; e podem demonstrar estimulação aumentada de vias de sinalização inflamatória intracelular moduladas por estradiol. Combinando esses fatores, eles podem levar a maiores concentrações basais de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- α , bem como a uma maior reatividade das citocinas pró-inflamatórias a fatores sociais. Essas respostas possuem um valor adaptativo importante, pois ajudam a promover a sobrevivência das mulheres e de seus filhos, fornecendo proteção imunológica frente a ameaças patogênicas. Se forem frequentemente estimuladas ou sustentadas, no entanto, essas dinâmicas biológicas também podem aumentar o risco de depressão em mulheres, além de uma ampla gama de outros distúrbios neuropsiquiátricos, neurodegenerativos, metabólicos e somáticos que possuem um componente inflamatório (Slavich et al., 2019).

4.4. Diferenças sexuais no tratamento farmacológico de transtornos afetivos:

Embora as mulheres sejam muito mais propensas do que os homens a desenvolver distúrbios neuropsiquiátricos e, consequentemente, receber medicamentos psicotrópicos, os estudos sobre as diferenças sexuais na resposta ao tratamento farmacológico de transtornos depressivos e de ansiedade são relativamente recentes e ainda não existem conclusões definitivas sobre o tópico. Provavelmente, esse cenário é resultado do fato de que, historicamente, as mulheres eram sub-representadas nos estudos clínicos de novos medicamentos porque o ciclo menstrual era visto como um fator de confusão e as mulheres em idade reprodutiva eram excluídas por medo de possíveis danos à saúde do feto. Em 1990, as agências regulatórias como o FDA e EMA promulgaram diretrizes para a inclusão de mulheres em ensaios clínicos (Kokras et al, 2016). Além de relativamente recentes, os estudos frequentemente têm resultados conflitantes. Provavelmente, o conflito de dados se deve à falta de padronização das metodologias empregadas e pelo fato de que a maioria dos estudos foi realizada com um número pequeno de participantes. Por essas razões, essas diferenças

ainda não são bem caracterizadas e não foi definida qual a relevância clínica delas.

As diferenças sexuais na eficácia dos antidepressivos têm sido associadas a fatores fisiológicos relacionados ao sexo, características comportamentais, comorbidades, menopausa, gravidez e adesão ao tratamento, entre outros. Apesar da variabilidade existente nos níveis e durações da exposição aos antidepressivos nos estudos, esses dados fornecem um espectro de fatores intrínsecos que são considerados importantes fatores de prognóstico. Por exemplo, a variação na gordura corporal, concentrações hormonais e metabolismo hepático entre os性os demonstraram afetar a farmacocinética de fármacos administrados por via oral. Variáveis relacionadas ao sexo foram identificadas na apresentação clínica, prevalência e resiliência da depressão (Sramek et al., 2016).

Por exemplo, têm-se demonstrado consistentemente que os homens apresentam respostas melhores ao tratamento com antidepressivos tricíclicos e as mulheres reagem melhor aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (LeGates et al., 2019). Gex-Fabry e colaboradores (1990) observaram que mulheres tratadas com clomipramina (fármaco da classe dos antidepressivos tricíclicos) apresentaram menor *clearance* do medicamento e, consequentemente, maiores concentrações do fármaco no plasma, em comparação aos homens. Concentrações mais altas de medicamento podem resultar em maior incidência de eventos adversos em mulheres e é sugerido que a janela terapêutica estreita dos antidepressivos tricíclicos seja mais difícil de alcançar em mulheres devido à modulação dos estrogênios (Damoiseaux et al., 2014). As mulheres também costumam ter menor secreção de ácido gástrico e esvaziamento do estômago mais lento do que os homens. A motilidade gástrica é frequentemente retardada na presença de hormônios sexuais femininos, diminuindo a depuração de antidepressivos (Sramek et al., 2016). O estrogênio também aparenta influenciar a síntese de serotonina e a ligação da serotonina em seu receptor e sua atividade. Outros achados apontaram que a terapia de reposição hormonal é eficaz em melhorar a resposta a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs),

indicando o papel que os hormônios ovarianos têm na eficácia do tratamento com antidepressivos (LeGates et al., 2019).

5. CONCLUSÃO:

A incidência de transtornos de humor na população não parece diminuir tão cedo, pelo contrário, a tendência é de crescimento, principalmente considerando as sequelas que a pandemia de COVID-19 deixou na saúde mental das pessoas. O tratamento dessas doenças é caro e representa um grande peso financeiro para os pacientes. Os medicamentos antidepressivos presentes no mercado atualmente geram respostas clínicas muito variáveis e muito particulares de cada paciente e a escolha do tratamento é frequentemente baseada na tentativa e erro, já que não entendemos exatamente qual o mecanismo de ação desses fármacos e qual a etiologia desses transtornos. Na jornada para encontrar o tratamento mais adequado, os pacientes geralmente passam por diversos medicamentos até encontrar o ideal para eles, o que gera custos excessivos, além da frustração por causa dos inúmeros eventos adversos que eles podem experimentar ao longo desse processo. Assim, é de muito interesse descobrir como poderíamos personalizar o tratamento para cada paciente.

Considerando a clara diferença de prevalência dos principais transtornos de humor entre homens e mulheres, é intuitivo pensar na hipótese de que existem fatores biológicos relacionados ao sexo que podem influenciar o desenvolvimento das doenças e determinar a resposta aos tratamentos. Entretanto, essas doenças são complexas e, provavelmente, são causadas pela interação de múltiplos fatores, o que torna difícil o desenvolvimento de uma metodologia para estudar algum fator isoladamente e, como consequência, a maioria dos estudos sobre esse tópico apresentam resultados conflitantes que impedem os pesquisadores de chegar a uma conclusão definitiva.

Até o momento, não é possível definir diretrizes para o tratamento de transtornos afetivos que sejam relacionadas ao sexo biológico do paciente. Entretanto, atualmente, dispomos de achados suficientes para justificar uma

investigação mais profunda sobre a relação entre sexo e transtornos neuropsiquiátricos.

6. BIBLIOGRAFIA

ALBERT, Kimberly; PRUESSNER, Jens; NEWHOUSE, Paul. Estradiol levels modulate brain activity and negative responses to psychosocial stress across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, [S.L.], v. 59, p. 14-24, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.022>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

BARNHILL, John W. Visão geral dos transtornos de ansiedade. MSD Manuals, 2020. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiqu%C3%A1tricos/ansiedade-e-transtornos-relacionados-a-estressores/vis%C3%A3o-geral-dos-transtornos-de-ansiedade>>. Acesso em 01 de setembro de 2022.

BIRUR, Badari; AMROCK, Ellen M.; SHELTON, Richard C.; LI, Li. Sex Differences in the Peripheral Immune System in Patients with Depression. *Frontiers In Psychiatry*, [S.L.], v. 8, 16 jun. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00108>.

BLOFIELD, M.; FRANZONI, J. Martinez. Maternalism, Co-responsibility, and Social Equity: a typology of work-family policies. *Social Politics: International Studies in Gender, State & Society*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 38-59, 11 jun. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/sp/jxu015>.

BOURIN, Michel. Neurogenesis and Neuroplasticity in Major Depression: its therapeutic implication. *Major Depressive Disorder*, [S.L.], p. 157-173, 2021. Springer Singapore. http://dx.doi.org/10.1007/978-981-33-6044-0_10.

BRITES, Dora; FERNANDES, Adelaide. Neuroinflammation and Depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microrna dysregulation. *Frontiers In Cellular Neuroscience*, [S.L.], v. 9, 17 dez. 2015. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2015.00476>.

CANTONE, Mariagiovanna; BRAMANTI, Alessia; LANZA, Giuseppe; PENNISI, Manuela; BRAMANTI, Placido; PENNISI, Giovanni; BELLA, Rita. Cortical Plasticity in Depression. *Asn Neuro*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 175909141771151, jun. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1759091417711512>.

Chand SP, Marwaha R. Anxiety. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29262212.

CORYELL, William. Transtornos Depressivos. MSD Manuals, 2021. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiqu%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/transtornos-depressivos?query=transtorno%20depressivo%20maior>>. Acesso em 01 de setembro de 2022.

CRASKE, Michelle G; STEIN, Murray B. Anxiety. *The Lancet*, [S.L.], v. 388, n. 10063, p. 3048-3059, dez. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30381-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30381-6).

DEPRESSION. World Health Organization, 2021. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em 01 de setembro de 2022.

DWYER, Jennifer B.; AFTAB, Awais; RADHAKRISHNAN, Rajiv; WIDGE, Alik; RODRIGUEZ, Carolyn I.; CARPENTER, Linda L.; NEMEROFF, Charles B.; MCDONALD, William M.; KALIN, Ned H.. Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: state of the art. *American Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v.

177, n. 8, p. 686-705, 1 ago. 2020. American Psychiatric Association Publishing.
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080848>.

EID, Rand S.; GOBINATH, Aarthi R.; GALEA, Liisa A.M.. Sex differences in depression: insights from clinical and preclinical studies. *Progress In Neurobiology*, [S.L.], v. 176, p. 86-102, maio 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.01.006>.

FROKJAER, Vibe Gedsoe; PINBORG, Anja; HOLST, Klaus Kähler; OVERGAARD, Agnete; HENNINGSSON, Susanne; HEEDE, Maria; LARSEN, Elisabeth Clare; JENSEN, Peter Steen; AGN, Mikael; NIELSEN, Anna Pors. Role of Serotonin Transporter Changes in Depressive Responses to Sex-Steroid Hormone Manipulation: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, [S.L.], v. 78, n. 8, p. 534-543, out. 2015. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.015>.

GEX-FABRY, M; BALANT-GORGIA, A E; BALANT, L P; GARRONE, G. Clomipramine metabolism. Model-based analysis of variability factors from drug monitoring data. *Clinical Pharmacokinetics*, [s. l.], v. 19, ed. 3, p. 241-255, 1990. DOI <https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00007>.

GILTAY, Erik J.; ENTER, Dorien; ZITMAN, Frans G.; PENNINX, Brenda W.J.H.; VAN PELT, Johannes; SPINHOVEN, Phillip; ROELOFS, Karin. Salivary testosterone: associations with depression, anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study. *Journal Of Psychosomatic Research*, [S.L.], v. 72, n. 3, p. 205-213, mar. 2012. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.11.014>.

GORDON, Jennifer L.; RUBINOW, David R.; EISENLOHR-MOUL, Tory A.; LESERMAN, Jane; GIRDLER, Susan S.. Estradiol variability, stressful life events, and the emergence of depressive symptomatology during the menopausal

transition. Menopause, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 257-266, mar. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0000000000000528>.

GREENBERG, Paul E.; FOURNIER, Andree-Anne; SISITSKY, Tammy; SIMES, Mark; BERMAN, Richard; KOENIGSBERG, Sarah H.; KESSLER, Ronald C.. The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). Pharmacoeconomics, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 653-665, 5 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-021-01019-4>.

JESULOLA, Emmanuel; MICALOS, Peter; BAGULEY, Ian J.. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?. Behavioural Brain Research, [S.L.], v. 341, p. 79-90, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>.

KELLER, J; GOMEZ, R; WILLIAMS, G; A LEMBKE, LAZZERONI, L; MURPHY, G M; SCHATZBERG, A F. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Molecular Psychiatry, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 527-536, 16 ago. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.120>.

KIECOLT-GLASER, Janice K.; DERRY, Heather M.; FAGUNDES, Christopher P.. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. American Journal Of Psychiatry, [S.L.], v. 172, n. 11, p. 1075-1091, nov. 2015. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020152>.

KIM, H.-D.; HESTERMAN, J.; CALL, T.; MAGAZU, S.; KEELEY, E.; ARMENTA, K.; KRONMAN, H.; NEVE, R. L.; NESTLER, E. J.; FERGUSON, D.. SIRT1 Mediates Depression-Like Behaviors in the Nucleus Accumbens. Journal Of

Neuroscience, [S.L.], v. 36, n. 32, p. 8441-8452, 10 ago. 2016. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0212-16.2016>.

KIM, Yong-Ku. Major Depressive Disorder: rethinking and understanding recent discoveries. Springer Singapore, 2021.

KLEIN, Sabra L.; FLANAGAN, Katie L.. Sex differences in immune responses. Nature Reviews Immunology, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 626-638, 22 ago. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.90>.

KONNOPKA, Alexander; KÖNIG, Hannah. Economic Burden of Anxiety Disorders: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 25-37, 24 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-019-00849-7>.

LABAKA, Ainitze; GOÑI-BALENTZIAGA, Olatz; LEBEÑA, Andrea; PÉREZ-TEJADA, Joana. Biological Sex Differences in Depression: a systematic review. Biological Research For Nursing, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 383-392, 14 maio 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1099800418776082>.

MALHI, Gin s; MANN, J John. Depression. The Lancet, [S.L.], v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, nov. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2).

MCHENRY, Jenna; CARRIER, Nicole; HULL, Elaine; KABBAJ, Mohamed. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. Frontiers In Neuroendocrinology, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 42-57, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.001>.

MEZULIS, Amy H.; FUNASAKI, Kristyn S.; CHARBONNEAU, Anna M.; HYDE, Janet Shibley. Gender Differences in the Cognitive Vulnerability-Stress Model of

Depression in the Transition to Adolescence. Cognitive Therapy And Research, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 501-513, 14 nov. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10608-009-9281-7>.

MUNIR S, Takov V. Generalized Anxiety Disorder. [Updated 2022 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. ICD-11: International classification of diseases (11th revision), 2019. Disponível em: <<https://icd.who.int/>>. Acesso em 01 de setembro de 2022.

PATEL, Paresh D. et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. Journal of Psychiatric Research, [s. l.], v. 34, ed. 6, p. 383-392, dezembro 2000. DOI [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(00\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(00)00035-2).

RETHORST, Chad D.; BERNSTEIN, Ira; TRIVEDI, Madhukar H.. Inflammation, Obesity, and Metabolic Syndrome in Depression. The Journal Of Clinical Psychiatry, [S.L.], v. 75, n. 12, p. 1428-1432, 24 dez. 2014. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.14m09009>.

SANTOMAURO, Damian F et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. The Lancet, [s. l.], v. 398, ed. 10312, p. 1700-1712, 8 out. 2021. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7).

SHARPLEY, Christopher F.; AGNEW, Linda L.. Cytokines and depression: findings, issues, and treatment implications. Revneuro, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 295-302, 1 jun. 2011. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/rns.2011.030>.

SHEPHERD, Rebecca; CHEUNG, Ada S.; PANG, Ken; SAFFERY, Richard; NOVAKOVIC, Boris. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: the role of sex

hormones and epigenetics. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], 21 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000>.

SLAVICH, George M.; SACHER, Julia. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 236, n. 10, p. 3063-3079, 29 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-019-05326-9>.

THOMAS, Mark P.; POTTER, Barry V.L.. The structural biology of oestrogen metabolism. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, [S.L.], v. 137, p. 27-49, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.014>.

VOS , Theo et al. 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. *The Lancet*, [s. l.], v. 396, ed. 10258, p. 1204-1222, 24 out. 2022. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

ZAGNI, Emanuela; SIMONI, Lucia; COLOMBO, Delia. Sex and Gender Differences in Central Nervous System-Related Disorders. *Neuroscience Journal*, [S.L.], v. 2016, p. 1-13, 30 maio 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2827090>.

CABLE, Jessie K. et al. **Physiology, Progesterone.** Treasure Island (Fl): Statpearls Publishing Llc, 2022.

Nathalia Tenguan Silva 24/10/22

Data e assinatura do aluno(a)

Carolina Demarchi Munhoz 24/10/22

Data e assinatura do orientador(a)