

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS - ENDOCRINOLOGIA

ESTUDO DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS, DE POLIMORFISMOS DOS GENES
DAS DESIODASES E DA DOR CRÔNICA COMO PREDITORES DOS DESFECHOS DO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR

TESE DE DOUTORADO
MURILO MARTINI

Porto Alegre
2023

Murilo Martini

ESTUDO DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS, DE POLIMORFISMOS DOS GENES
DAS DESIODASES E DA DOR CRÔNICA COMO PREDITORES DOS DESFECHOS DO
TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de doutor em Endocrinologia
pelo Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas: Endocrinologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Magagnin
Wajner

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Martini, Murilo
ESTUDO DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS, DE POLIMORFISMOS
DOS GENES DAS DESIODASES E DA DOR CRÔNICA COMO
PREDITORES DOS DESFECHOS DO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO
MAIOR / Murilo Martini. -- 2023.
64 f.
Orientadora: SIMONE MAGAGNIN WAJNER.

Coorientadora: MARCELO PIO DE ALMEIDA FLECK.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Glândula
Tireoide. 3. Dor Crônica. I. MAGAGNIN WAJNER, SIMONE,
orient. II. PIO DE ALMEIDA FLECK, MARCELO, coorient.
III. Título.

Esta tese segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ela será constituída de: 1) Introdução; 2) Artigo original: “Association between the polymorphism Thr92Ala in type 2 deiodinase and a better response to treatment in patients with refractory major depression”; 3) Artigo original: “Chronic pain predicts a worse response to depression treatment, regardless of thyroid function or psychotropics prescribed”; 4) Perspectivas;

“Não se sinta sozinho, o mundo está melhor do que era antes. Ainda é difícil, mas você está cercado de gente lutando contigo. Não desista de ser você só porque o mundo ainda não é bom o suficiente para todo o seu brilho.”

Gloria Groove

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dra Simone Magagnin Wajner, pela oportunidade, orientação e estímulo.

Ao meu namorado, Ismael dos Santos Belmonte, pela amizade, amparo e colaborações.

À minha família por apoiar e valorizar meus projetos.

Aos colaboradores e colegas Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck, Prof. Dr. Marco Antônio Knob Caldieraro, Prof. Dr. Rafael Aguiar Marschner e Fernanda Klagenberg Arenhardt, pelas iniciativas, suporte intelectual e confiança.

RESUMO

A depressão maior tem incidência anual de aproximadamente 6% é a terceira maior causa de anos de vida perdidos por incapacidade no mundo. Fatores neurobiológicos e clínicos, associados a contribuintes biopsicossociais, estão envolvidos na patogênese da depressão, que pode se apresentar como causa ou consequência de diversas doenças orgânicas. Depressão e dor crônica são frequentemente comórbidas. Tanto a depressão pode ser causa de dor somática quanto a dor de qualquer etiologia eleva o risco de depressão, e a presença de uma dessas morbidades eleva a gravidade da outra. A depressão também se associa com hipotireoidismo. Mesmo em situações de eutireoidismo sistêmico, mudanças intrateciduals no metabolismo tireoideano, em decorrência de alterações na atividade das desidases e na expressão dos transportadores dos hormônios tireoideanos, podem predispor a um comportamento depressivo-ansioso.

No primeiro estudo dessa tese foram genotipados 346 pacientes com depressão para a variante de nucleotídeo único rs225014-T/C (também conhecida como Thr92Ala) e 285 para a variante rs974453-A/G. O primeiro é um polimorfismo do gene da desidase tipo 2 (DIO2), e identificamos que os pacientes com o genótipo Ala/Ala tiveram melhor resposta ao tratamento da depressão em 6 meses, em termos de redução dos sinais de distúrbio psicomotor e da severidade dos sintomas. O segundo é polimorfismo do gene de um transportador dos hormônios tireoideanos (SLCO1C1), responsável principalmente pela passagem de T4 pela barreira hemato-encefálica, e em nosso estudo não se associou com severidade da depressão ou resposta ao tratamento.

O segundo estudo dessa tese avaliou retrospectivamente 88 pacientes com depressão, e encontrou prevalência de 47,7% de dor crônica associada. Os pacientes com dor crônica tiveram pior resposta ao tratamento em 6 meses. Houve diferença de 72% na redução do escore de Hamilton de gravidade dos sintomas, e os pacientes com dor não apresentaram qualquer melhora dos sinais de distúrbio psicomotor (melancolia). A quase totalidade dos pacientes era eutireoidea e os níveis de T3, T4 e TSH não se confirmaram como moduladores da diferença na resposta ao tratamento entre pacientes com e sem dor crônica.

ABSTRACT

Major depression has an annual incidence of approximately 6% and is the third leading cause of years of life lost due to disability in the world. Neurobiological and clinical factors, associated with biopsychosocial contributors, are involved in the pathogenesis of depression, which can be a cause or consequence of many organic diseases. Depression and chronic pain are often comorbid. Depression can be a cause of somatic pain as much as pain of any etiology increases the risk of depression, and the presence of one of these morbidities increases the severity of the other. Depression is also associated with hypothyroidism. Even in situations of systemic euthyroidism, intratissue changes in thyroid metabolism, due to changes in the activity of deiodinases and in the expression of thyroid hormone transporters, can predispose to depressive-anxious behavior.

In the first piece of this thesis, 346 patients with depression were genotyped for the single nucleotide variant rs225014-T/C (also known as Thr92Ala) and 285 for the rs974453-A/G variant. The first is a polymorphism of the type 2 deiodinase gene (DIO2), and we found that patients with the Ala/Ala genotype had a better response to depression treatment within 6 months, in terms of reducing signs of psychomotor disturbance and severity of symptoms. The latter is a polymorphism of the gene that encodes a thyroid hormone transporter (SLCO1C1), mainly responsible for the passage of T4 across the blood-brain barrier, and in our study, it was not associated with the severity of depression or response to treatment.

The second study of this thesis retrospectively evaluated 88 patients with depression and found a prevalence of 47.7% of comorbid chronic pain. Patients with chronic pain had a worse response to treatment at 6 months. There was a 72% difference in the reduction of the Hamilton score, which measures the severity of symptoms, and patients with pain did not show any improvement in signs of psychomotor disturbance (melancholia). Almost all patients were euthyroid and T3, T4, and TSH levels were not confirmed as modulators of the difference in response to treatment between patients with and without chronic pain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ala: alanina

AMI: infarto agudo do miocárdio

BBB: barreira hemato-encefálica

BDNF: fator neurotrópico derivado do cérebro

CANMAT: Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade

CORE: escala CORE de mensuração dos sinais de distúrbio psicomotor

CP: dor crônica

CRF: fator de liberação de corticotropina

CSF: líquido cefalorraquidiano

D1: desidase tipo 1

D2: desidase tipo 2

D2KO: modelo animal de knockout (inativação astrocitária) da desidase tipo 2

D3: desidase tipo 3

DIO1: gene da desidase tipo 1

DIO2: gene da desidase tipo 2 (em humanos)

Dio2: gene da desidase tipo 2 (em modelo animal)

DIO3: gene da desidase tipo 3

DNA: ácido desoxirribonucleico

DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição

ECT: terapia eletroconvulsiva

GEE: equações de estimativa generalizada

HAM-D (ou HAM-D-17): escala de avaliação de depressão de Hamilton

HAM-D2: subescala unidimensional de Hamilton de 2 itens (comportamento de risco suicida)

HAM-D6: subescala unidimensional de Hamilton de 6 itens (relacionada ao estresse)

HAM-D9: subescala unidimensional de Hamilton de 9 itens (sintomas nucleares de depressão)

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDRS-17: escala de avaliação de depressão de Hamilton

IMC: Índice de massa corpórea

MAOis: Inibidores da monoaminoxidase

MCT: transportadores de monocarboxilato

MCT-10: transportador de monocarboxilato tipo 10

MCT-8: transportador de monocarboxilato tipo 8

MINI (ou M.I.N.I): Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

mRNA: ácido ribonucleico mensageiro

NMDA: N-metil D-aspartato

non-CP: sem dor crônica

OATP: transportadores polipeptídicos de ânions orgânicos

PCR: reação em cadeia de polimerase

PTU: propil-tiouracil

rs225014: variante de nucleotídeo único localizada no gene da desidase tipo 2 (GRCh37 14-80669580-T/C)

rs97445: variante de nucleotídeo único localizada no gene da SLCO1C1 (GRCh37 12-20889942-A/G)

rT3: T3 (tri-iodotironina) reverso

rt-PCR: reação em cadeia de polimerase em tempo real

SLCO: transportadores de ânions orgânicos

SLCO1C1: transportador de soluto membro da família de transportadores de ânions orgânicos 1C1

SLCO1C1KO: modelo animal de knockout (inativação) do transportador de soluto membro da família de transportadores de ânions orgânicos 1C1

SNP: variante (ou polimorfismo) de nucleotídeo único

SNV: variante (ou polimorfismo) de nucleotídeo único

SSRI: inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SUS: Sistema Único de Saúde

T2: di-iodotironina

T3: tri-iodotironina

T4: tiroxina

TH: Hormônios tireoideanos

Thr/92Ala: variante de nucleotídeo único localizada no gene da desidase tipo 2 (GRCh37 14-80669580-T-C)

Thr: treonina

TRH: hormônio liberador de tireotropina

TSH: hormônio tireoestimulante ou tireotropina

WHO: Organização Mundial da Saúde

WHOQOL-Bref: Avaliação quantitativa da qualidade de vida da OMS

χ^2 : chi-quadrado

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO 1	19
Association between the polymorphism Thr92Ala in type 2 deiodinase and a better response to treatment in patients with refractory major depression	19
CAPÍTULO 2	50
Chronic pain predicts a worse response to depression treatment, regardless of thyroid function or psychotropics prescribed	50
2. PERSPECTIVAS	74
3. REFERÊNCIAS	75

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Transtorno depressivo maior*

O transtorno depressivo maior tem incidência anual de aproximadamente 6% (1) e é a terceira maior causa de anos de vida perdidos por incapacidade no mundo, sendo a primeira no sexo feminino tanto em países com alta quanto baixa renda média. (2) Acarreta aumento de risco relativo de morte por todas as causas na comparação com indivíduos saudáveis e é previsto que se torne a principal causa de morbidade em 2030 (3). Há forte associação com suicídio e frequentemente se acompanha de outras condições mentais que aumentam esse risco, como impulsividade, abuso ou dependência de substâncias psicoativas e transtorno de personalidade (4). Estudos mostram que 8% dos indivíduos internados por depressão com risco de suicídio e 4% dos internados sem riscos agudos alcançam suicídio completo em algum momento da vida. Além do suicídio, geram diminuição de sobrevida também o déficit do autocuidado, o comprometimento nutricional e o adoecimento por enfermidades clínicas. (5)

O diagnóstico de depressão pela quinta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) tem como principais pilares os sintomas de humor deprimido e perda do interesse ou prazer nas atividades habituais durante a maior parte do tempo. Perda ou ganho de peso, piora da qualidade do sono, agitação ou retardo psicomotor, sensação de fadiga e perda de energia, sensação persistente de inutilidade e culpa excessiva, diminuição da capacidade de pensar ou concentrar-se e pensamentos recorrentes de morte são outras manifestações que contribuem para o diagnóstico (6). Visivelmente, os pacientes sofrem enorme perda de sua qualidade de vida em detrimento de dificuldades na execução de suas atividades cotidianas, com comprometimento do exercício interpessoal e ocupacional.

O Brasil tem alta prevalência de depressão, que ocupa a quarta posição na carga global de doença (7), e taxas crescentes de suicídio. (8) Atualmente, cerca de 15 milhões de brasileiros recebem atendimento médico por esse transtorno anualmente (9), porém se estima que apenas 25% das pessoas acometidas no mundo recebam o tratamento adequado (10,11). Em 2017 foi concedida uma média de 5.340 benefícios mensais de auxílio-doença previdenciário por depressão (12). Estudo de um grande hospital terciário de Minas Gerais mostrou que a depressão motivou 4,8% das internações psiquiátricas. Além disso, mais de 30% dos pacientes

não atingem remissão após quatro ciclos de tratamento (13), tendo possibilidades terapêuticas limitadas.

1.2 Associação da depressão com doença orgânica

Atualmente é estabelecida a contribuição de fatores neurobiológicos e clínicos para a depressão. Diversos estudos apontam o papel da depleção das monoaminas como possível potencializador dos sintomas depressivos. Os principais argumentos a favor dessa hipótese são: a demonstração do efeito antidepressivo das medicações inibidoras da reabsorção da serotonina e norepinefrina, e também de medicações como a bupropiona que aumenta indiretamente a dopamina; o achado de que a depleção de precursores, como o triptofano, se associa com sintomas depressivos em algumas amostras de pacientes; e o papel da dopamina como mediador da neuroplasticidade e do aumento do BDNF. (14,15) O glutamato também parece ter papel relevante já que a cetamina, antagonista do receptor no NMDA, tem efeito rápido e potente na redução dos sintomas. (16) Ocorre também hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal aumentando a produção de CRF e em última instância de cortisol, e resultando em diminuição da complexidade das ligações dendríticas, aumento da atividade transcraniana gabaérgica e alterações pré-frontais que resultam em processamento inadequado do afeto. (15,17) Outros investigadores identificaram que diversas citocinas estão aumentadas em pacientes deprimidos, demonstrando efeito da inflamação como desencadeante, e postulando-se a hipótese de que os efeitos neurovegetativos como anedonia e anergia poderiam ser o resultado disfuncional de um mecanismo primariamente adaptativo para redução do gasto energético durante o período de convalescência. (18,19)

A depressão pode se apresentar como causa ou consequência de diversas doenças orgânicas, estando associada com autoimunidades, eventos cardiovasculares, síndrome metabólica, dor orgânica ou psicossomática, dentre outros. (20) Neste trabalho, estuda-se o efeito da dor crônica e do metabolismo tireoideano como mediadores da gravidade e da resposta ao tratamento da depressão.

1.3 Dor crônica e depressão

A depressão e a dor crônica são comórbidas em mais de 50% das vezes. Tanto a depressão pode ser causa de dor somática quanto a dor, qualquer que seja a etiologia, eleva o risco da depressão, e a presença de uma dessas morbidades eleva a gravidade da outra. (21) Múltiplos mecanismos genéticos, epigenéticos, inflamatórios e mediados por neurotransmissores foram descritos para justificar tal associação. (22) Um estudo concluiu que a presença de dor diminui a probabilidade de resposta ao tratamento da depressão, porém avaliou uma amostra pequena de pacientes, por curto espaço de tempo, e com depressão leve acompanhados na atenção primária. (23) Por esse motivo, uma revisão sistemática recente concluiu que o papel prognóstico da dor sobre os desfechos do tratamento da depressão é incerto. (21)

1.4 Metabolismo tireoideano e depressão

A depressão se associa com a hipofunção da glândula tireoide. Uma variedade de sintomas é comum às duas doenças, como fraqueza, incapacidade de concentrar-se, déficit de cognição e memória, capacidade reduzida de aprender, empobrecimento do discurso, lentificação das funções psicomotoras, perda de peso e alterações do apetite, queda da libido, sonolência, ansiedade, perda de cabelo, letargia, estupor e até mesmo coma (24).

Diversos mecanismos estão implicados nessa associação. Em indivíduos depressivos, foi encontrado leve aumento de T4, redução da resposta secretora de TSH à estimulação com TRH e perda do pico noturno de TSH, postulando-se mecanismo central. Acredita-se que ocorra desconexão do eixo hipotálamo-hipofisário com perda do reflexo inibitório de produção de glicocorticoides, aumentando a secreção neuronal de TRH, com consequente “down-regulation” de receptor de TRH no tireotrofo. O hipotireoidismo causa redução do fluxo sanguíneo e do consumo de oxigênio pelo cérebro, além de aumentar a resistência cerebrovascular, o que pode gerar retardo psicomotor. Ademais, associa-se com diminuição da síntese de serotonina e do seu metabólito ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) e também do ácido homovanílico (HVA), que se correlaciona com o nível cerebral de dopamina, e com anormalidades na síntese de norepinefrina cerebral e no perfil de resistência dos receptores adrenérgicos. (24) A presença de hipotireoidismo subclínico parece funcionar como preditor de resistência ao tratamento com determinadas classes de fármacos, sobretudo tricíclicos e

inibidores seletivos da recaptação de serotonina. (25) Por outro lado, pode também prever boa resposta à potencialização desses fármacos com a administração de T3. (26)

Sabe-se que há influência genética significativa no risco de desenvolver transtornos de humor – há concordância de depressão unipolar ao longo da vida em 64% dos gêmeos monozigóticos e 24% dos dizigóticos, criados separadamente (27) - e os polimorfismos dos genes relacionados à expressão das desidases podem integrar parte dessa herança multifatorial. As iodotironinas desidases tipos 1, 2 e 3 (D1, D2 e D3) constituem uma família de oxirredutases que catalisam a remoção de uma molécula de iodo do anel externo (D1 e D2, ativação) e do anel interno (D3, inativação) dos hormônios tireoidianos. A via da desidatação é um passo crítico na ativação e inativação do hormônio da tireoide, permitindo rápidas modificações no status tireoidiano intracelular de uma forma tecido-específica, sem afetar as concentrações séricas. As enzimas D1 e D2 catalisam essa reação, que responde por cerca de 80% da produção diária de T3 em humanos. A D1 e D2 diferem em suas propriedades cinéticas, especificidade pelo substrato, suscetibilidade à inibição por várias drogas como 6-propil-tiouracil (PTU) e aurotioglicose, e suas respostas a mudanças no status do hormônio tireoidiano. A D2 é uma desidase exclusiva de anel externo que converte T4 em T3 e rT3 em T2. (28) Haja vista que a tireoide secreta muito mais T4 do que T3, o suprimento intracelular do hormônio biologicamente ativo depende da conversão periférica do T4 em T3 por ação das desidases. A diminuição do nível dessas enzimas pode determinar um status hormonal intracelular inadequado mesmo em condições de eutireoidismo e/ou T3 sérico em valores normais. (29)

Alterações na atividade das desidases podem justificar a resposta incompleta de alguns indivíduos com hipotireoidismo tratados com T4. Estudo realizado com ratos tireoidectomizados em uso de T4, mesmo sob níveis séricos normais de TSH, demonstrou que esses animais exibem hipotireoidismo nos tecidos hepático, ósseo, muscular e cerebral. (30,31) Pessoas em uso de T4 com TSH normal também têm maior chance de necessitar de estatinas, beta-bloqueadores e antidepressivos, com dificuldade em manejar peso e maior IMC, mais fadiga ou falta de energia, menor gasto energético e maior prevalência de distúrbios de humor ou memória do que indivíduos eutireoideos. (32–35)

Estudo controlado encontrou redução da expressão do gene associado à desidase tipo 1 (DIO1) e aumento da expressão do gene associado à desidase tipo 3 (DIO3) em pacientes

depressivos comparados com controles saudáveis, corroborando a relação da depressão com o predomínio tecidual de T4 e rT3 em detrimento de T3. (36) Em modelo de ratos deficientes para Dio3 se encontrou aumento da expressão genética dependente de T3 no cérebro, e um fenótipo com redução do comportamento depressivo-ansioso. (37) Um ensaio clínico demonstrou que pacientes com depressão carreadores do alelo T da variante de nucleotídeo único DIO1-C785T (rs11206244) se beneficiaram mais de T3 adjuvante ao tratamento antidepressivo em comparação com os homozigotos CC, sendo que este alelo T está associado com diminuição da atividade da desidase tipo 1 e conseqüentemente à maior concentração sérica de T3r e menor relação T3/T3r. (38–40) Entretanto, estudo clínico com 254 pacientes com depressão recorrente e 197 controles avaliou dois polimorfismos funcionantes de DIO1 e dois de DIO3 e não encontrou diferença estatisticamente significativa na frequência das variantes entre os grupos. (41)

Especial atenção deve ser dada à desidase tipo 2, já que se encontra em maior concentração nas células gliais do sistema nervoso central e é a principal enzima responsável pela conversão do T4 a T3 e manutenção intracelular de T3, sendo o mais importante fator regulador da sinalização dos hormônios tireoideanos no cérebro. (28,42,43) Estudos demonstraram redução da sua atividade em pacientes depressivos. (44) Ensaios mostraram que ratos com inativação específica de Dio2 astrocitária submetidos a teste de suspensão da cauda e natação forçada têm menor desempenho no exercício e maior imobilização após sua interrupção, insinuando relação com sintomas depressivos. (45) A variante mais estudada é a Thr92Ala (rs225014), que tem distribuição comum na população e frequência alélica média próxima de 37,11% em pessoas saudáveis em Porto Alegre. (46) O alelo Ala se associa com redução da atividade da desidase tipo 2 e vários estudos o associaram com disfunção cognitiva, demência ou transtorno de humor, embora os achados não sejam unânimes. (47–49)

Além das desidases, os polimorfismos dos transportadores MCT8 e SLCO1C1 (também chamado OATP1C1) foram implicados na menor passagem de tironinas pela barreira hematoencefálica e na exaustão do transporte intracerebral dessas proteínas. (50,51) A deficiência de MCT-8 pode se apresentar como uma síndrome genética com retardo do desenvolvimento. Já modelos experimentais de ratos deficientes de SLCO1C1 se associaram com hipotireoidismo cerebral sem anormalidades neurológicas grosseiras, porém estudo aprofundado do

comportamento e humor não foram realizados. (50,52) Esse conhecimento foi complementado pelo achado recente de insuficiência de transtiretina cerebral - uma proteína cerebral carreadora de T4 - no sistema nervoso central de pacientes deprimidos, o que poderia resultar em menor biodisponibilidade de tironinas no tecido nervoso em relação ao plasma e a outros órgãos. (53) O papel dos polimorfismos Thr92Ala e SLCO1C1 sobre o desfecho do tratamento da depressão é desconhecido.

Neste trabalho nós estudamos a associação entre depressão e condições orgânicas, especialmente o impacto da dor crônica e das variantes de nucleotídeo único DIO2-rs245014-T/C e SLCO1C1-rs974453-A/G sobre o prognóstico da depressão maior frente ao tratamento.

CAPÍTULO 1

Association between the polymorphism Thr92Ala in type 2 deiodinase and a better response to treatment in patients with refractory major depression

CAPÍTULO 2

Chronic pain predicts a worse response to depression treatment, regardless of thyroid function or psychotropics prescribed

2. PERSPECTIVAS

Os resultados encontrados nos estudos apresentados corroboram a participação de fatores orgânicos na fisiopatogenia da depressão e demonstram que tanto a dor crônica como a presença do alelo Thr do DIO2-rs974453, mas não do genótipo da SLCO1C1-s974453, predizem resposta desfavorável ao tratamento. Esses achados abrem novas possibilidades de uso de parâmetros clínicos e biomarcadores para estratificação do risco de refratariedade ao tratamento da depressão.

Com relação à associação entre o alelo Thr do gene rs225014 (em homozigose ou heterozigose) e refratariedade terapêutica, estratégias de genotipagem incluindo outras variantes das desidases e transportadores podem ampliar a identificação de outros biomarcadores. Estudos da atividade das desidases e do estresse do retículo endoplasmático conforme genótipo em amostras de tecido de pacientes deprimidos devem colaborar para a elucidação dos mecanismos que justificam as apresentações fenotípicas referentes às variantes. O uso deste marcador, isoladamente ou em associação com outros fatores de risco para prognóstico desfavorável, na identificação de pacientes de risco e intensificação terapêutica deve ser testado em estudos clínicos.

Com relação à associação entre dor crônica e refratariedade ao tratamento, trabalhos futuros devem incluir além das escalas de depressão também as de dor para estudar efeito de dose-dependência. Além disso, a identificação de tal relação deve abrir novas oportunidades para elaboração de estratégias multidisciplinares incluindo estratégias tradicionais e alternativas no manejo da dor junto às equipes de psicologia e psiquiatria a fim de assegurar melhores desfechos.

3. REFERÊNCIAS

1. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, Girolamo G De, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;
2. World Health Organization. Burden of disease : DALYs. *WHO Burd Dis.* 2004;40–51.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011–30.
4. NJ B. Crise suicida: avaliação e manejo. Porto Alegre: Artmed; 2015. 302 p.
5. Machado RM, Oliveira SABM de, Delgado VG. Características sociodemográficas e clínicas das internações psiquiátricas de mulheres com depressão. *Rev Eletrônica Enferm.* 2013;15(1):223–32.
6. Association AP. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-V. 5th ed. 2014. 155–188 p.
7. Brazil / Institute for Health Metrics and Statistics. Country profile: Brazil [Internet]. Global Burden of Disease. 2017 [cited 2019 Mar 12]. p. 3. Available from: <http://www.healthdata.org/brazil>
8. Martini M, da Fonseca RC, de Sousa MH, de Azambuja Farias C, Cardoso TA, Kunz M, et al. Age and sex trends for suicide in Brazil between 2000 and 2016. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(7).
9. Boing AF, Melo GR, Boing AC, Moretti-Pires RO, Peres KG, Peres MA. Association between depression and chronic diseases: results from a population-based study]. *Rev Saude Publica.* 2012;46(4):617–23.
10. Behr GA, Moreira JCF, Frey BN. Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:1–13.
11. Iastrebov VS, Mitikhina IA, Mitikhin VG, Shevchenko LS ST. Mental health of world's population: social and economic aspects - a literature review: 2000-2010. *Zh*

- Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2012;2(112):4–13.
12. Colaboração-Geral de Monitoramento dos Benefícios por Incapacidade / Ministério / Secretaria da Previdênciada Fazenda. Acompanhamento Mensal dos Benefícios Auxílios-Doença Previdenciários Concedidos segundo os Códigos da CID-10 - Janeiro a Dezembro de 2017 CID10 [Internet]. Brasília, DF, Brasil: Dataprev, Síntese; 2018. p. 8. Available from: <http://www.previdencia.gov.br/dados-abertos/estatsticas/tabelas-cid-10/>
 13. John Rush A, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*. 2006;11(163):1905–17.
 14. Barchas JD, Altemus M. Monoamine Hypotheses of Mood Disorders. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* 6th edition.pdf [Internet]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28257/>
 15. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017;27:101–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
 16. Machado-Vieira R, Salvadore G, DiazGranados N, Ibrahim L, Latov D, Wheeler-Castillo C, et al. New Therapeutic Targets for Mood Disorders. *Sci World J* [Internet]. 2010;10:713–26. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2010/630451/abs/>
 17. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 16;22(4):527–36. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp2016120>
 18. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Aug;53:23–34. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584614000141>

19. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* [Internet]. 2020 Jul;107(2):234–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627320304311>
20. Bica T, Castelló R, Toussaint LL, Montesó-Curto P. Depression as a Risk Factor of Organic Diseases: An International Integrative Review. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(4):389–99.
21. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 Nov 10;163(20):2433–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609780>
22. Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell Tissue Res*. 2019;377(1):21–43.
23. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of Pain on Depression Treatment Response in Primary Care. *Psychosom Med*. 2004;66(1):17–22.
24. Duntas, L. H., Mailis A. Hypothyroidism and depression: Salient aspects of pathogenesis and management Article. *Minerva Endocrinol*. 2013;54(3):365–77.
25. Sintzel F, Mallaret M, Bougerol T. Potentialisation par les hormones thyroïdiennes des traitements tricycliques et sérotoninergiques dans les dépressions résistantes. *Encephale*. 2008;30(3):267–75.
26. Birkenhager TK, Vegt M NW. An open study of triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in inpatients with refractory depression. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 1997;1(31):23–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086620>
27. Bertelsen A, Harvald S, Hauge M. A Danish twin study of manic depressive illness. *BrJ Psychiat*. 1977;130:330–51.

28. Meyer ELS, Wagner MS, Maia AL. Expressão das iodotironinas desidases nas neoplasias tireoidianas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):690–700.
29. Yasaman Pirahanchi; Ishwarlal Jialal. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone (TSH) [Internet]. StatPearls Publishing. 2018 [cited 2019 Mar 12]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.050>
30. Gullo D, Latina A, Frasca F, Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One.* 2011;6(8):4–10.
31. L. R. Fukumoto G M. Assessing Antioxidant and Prooxidant Activities of Phenolic Compounds. *J Agric Food Chem.* 2000;3597–3604 Assessing.
32. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar Del Rey F, Morreale De Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest.* 1995;96(6):2828–38.
33. Stogsdill JA, Stogsdill MP, Porter JL, Hancock JM, Robinson AB, Reynolds PR. Effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on energy expenditure and body composition. *Thyroid* [Internet]. 2016 Jul;3(26):347–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700485>
34. Taylor PN, Dayan CM, Jonklaas J, Bianco AC, Samuels MH, Hennessey J V., et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707–21.
35. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with “euthyroidism” in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4964–73.
36. Szemraj J, Maes M, Kumor-Kisielewska A, Gałęcka E, Górski P, Orzechowska A. Assessment of type 1 and type 3 deiodinase expression levels in depressive disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2018;77(3):225–35.

37. Stohn JP, Martinez ME, Hernandez A. Decreased anxiety- and depression-like behaviors and hyperactivity in a type 3 deiodinase-deficient mouse showing brain thyrotoxicosis and peripheral hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016;74:46–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.021>
38. Cooper-Kazaz R, Deure WM van der, Medici M, Visser TJ, Alkelai A, Glaser B, et al. Preliminary evidence that a functional polymorphism in type 1 deiodinase is associated with enhanced potentiation of the antidepressant effect of sertraline by triiodothyronine. *J Affect Disord* [Internet]. 2008;116(1–2):113–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.019>
39. de Jong FJ, Peeters RP, den Heijer T, van der Deure WM, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. The Association of Polymorphisms in the Type 1 and 2 Deiodinase Genes with Circulating Thyroid Hormone Parameters and Atrophy of the Medial Temporal Lobe. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Feb 1;92(2):636–40. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/2/636/2566802>
40. Peeters RP, Van Toor H, Klootwijk W, De Rijke YB, Kuiper GGJM, Uitterlinden AG, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2880–8.
41. Gałęcka E, Talarowska M, Maes M, Su KP, Górski P, Szemraj J. Polymorphisms of iodothyronine deiodinases (DIO1, DIO3) genes are not associated with recurrent depressive disorder. *Pharmacol Reports*. 2016;68(5):913–7.
42. Silva JE, Matthews PS. Production rates and turnover of triiodothyronine in rat-developing cerebral cortex and cerebellum. Responses to hypothyroidism. *J Clin Invest* [Internet]. 1984 Sep 1;74(3):1035–49. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/111471>
43. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev* [Internet]. 2002 Feb 1;23(1):38–89. Available from:

<https://academic.oup.com/edrv/article/23/1/38/2424136>

44. Gałęcka E, Talarowska M, Maes M, Su KP, Górski P, Kumor-Kisielewska A, et al. Expression levels of interferon- γ and type 2 deiodinase in patients diagnosed with recurrent depressive disorders. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2018;70(1):133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2017.08.009>
45. Bocco BMLC, João Pedro Werneck de Castro Oliveira KC, Fernandes GW, Fonseca TL, Nascimento BPP, McAninch EA, et al. Type 2 Deiodinase Disruption in Astrocytes Results in Anxiety-Depressive-Like Behavior in Male Mice. *Endocrinology*. 2016;157(9):3682–95.
46. Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, Crispim D, Maia AL. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: Case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(3):427–34.
47. Gałęcka E, Talarowska M, Orzechowska A, Górski P, Bieńkiewicz M, Szemraj J. Association of the DIO2 gene single nucleotide polymorphisms with recurrent depressive disorder. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2015 Apr 21;62(2):297–302. Available from: http://www.actabp.pl/#File?./html/2_2015/2015_1002.html
48. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1623–9.
49. Brouwer JP, Appelhof BC, Peeters RP, Hoogendijk WJG, Huyser J, Schene AH, et al. Thyrotropin, but not a polymorphism in type II deiodinase, predicts response to paroxetine in major depression. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2006 Jun;154(6):819–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728541>
50. Mayerl S, Visser TJ, Darras VM, Horn S, Heuer H. Impact of Oatp1c1 deficiency on thyroid hormone metabolism and action in the mouse brain. *Endocrinology*. 2012;153(3):1528–37.

51. Visser WE, Van Mullem AAA, Visser TJ, Peeters RP. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: Diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):595–605.
52. van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* [Internet]. 2010 Jan;44(1):1–11. Available from: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/44/1/1.xml>
53. Sullivan GM, Hatterer JA, Herbert J, Chen X, Roose SP, Attia E, et al. Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):710–5.