



A DESREGULAÇÃO HORMONAL COMO FATOR CONTRIBUINTE PARA A DEPRESSÃO

HORMONAL DISREGULATION AS A CONTRIBUTING FACTOR TO DEPRESSION

João Victor Nogueira do NASCIMENTO
Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)
E-mail: nogueira.nascimento@mail.uft.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-6840-2990>

Milene Tiburcio Narenti FERRADOZA
Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)
E-mail: miferradoza@mail.uft.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5864-7259>

113

RESUMO

O transtorno depressivo é caracterizado por uma alteração do humor de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatísticos de Transtornos Mentais (DSM-V) de espectro multifatorial. Portanto, existem estudos acerca da fisiopatologia do seu desenvolvimento, como aquelas que abordam a atuação dos hormônios na depressão. Com isso, o objetivo desta revisão foi avaliar a relação da desregulação hormonal com o desenvolvimento da depressão. Para o estudo em questão foram utilizadas as plataformas Uptodate, Pubmed, Scielo e Google Scholar, que após os critérios de exclusão resultaram em vinte e sete pesquisas sobre o assunto. Assim, os trabalhos escolhidos demonstraram a predominância de três hormônios: hormônios sexuais, cortisol e os hormônios tireoidianos. Apesar de cada um possuir papéis distintos, foi identificado que os hormônios sexuais e cortisol possuem ação direta sobre o hipocampo, enquanto a atividade dos hormônios da tireoide não está clara. Logo, este estudo evidencia que a fisiologia neuroendócrina possui diversas ações na evolução da depressão, e dessa forma, é perceptível que sua desregulação altera a homeostase psicológica.

Palavras-chave: Desregulação hormonal. Depressão. Hormônios.

ABSTRACT

The depressive disorder is characterized by an alteration of mood according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) on a multifactorial spectrum. Therefore, there are studies on the pathophysiology of its development, such as those that address the role of hormones in depression. Thus, the objective of this review was to assess the relationship of hormonal dysregulation with the development of depression. For the study in question, the platforms Uptodate, Pubmed, Scielo and Google Scholar were used, which after the exclusion criteria resulted in twenty-seven researches on the subject. Thus, the works chosen demonstrated the predominance of three hormones: sex hormones, cortisol and thyroid hormones. Although each has distinct roles, it has been identified that sex hormones and cortisol have a direct action on the hippocampus, while the activity of thyroid hormones is unclear. Therefore, this study shows that neuroendocrine physiology has several actions in the evolution of depression, and thus, it is noticeable that its dysregulation alters psychological homeostasis.

Keywords: Hormone dysregulation; Depression. Hormones.

INTRODUÇÃO

A depressão, referida até o século XIX como melancolia, é uma patologia que de acordo com seu quadro clínico pode apresentar-se como um sintoma, uma síndrome ou até mesmo a doença propriamente dita (SOUZA, 2017). Apesar dos mecanismos desta doença ainda não estarem definidos, as hipóteses a respeito de sua fisiopatologia são estudadas e debatidas diariamente.

O transtorno depressivo maior, considerado o mais clássico de todas as formas já descritas, é caracterizado por uma persistência em sua apresentação por mais de duas semanas, incluindo alterações complexas no afeto e cognição, além do humor alterado e um sentimento de vazio. De acordo com o DSM-V, os transtornos depressivos ainda podem ser divididos em leves, moderados e graves, levando em consideração também a presença ou não de características psicóticas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2020), a depressão é considerada um transtorno multifatorial, sendo tais fatores genéticos, ambientais, psicológicos e biológicos. Além disso, sabe-se que os sinais e sintomas apresentados geram um padrão que nos levam a crer que a atuação neuroendócrina tem um papel importante no desenvolvimento da doença. (ALLAN, 2017).

Apesar da depressão apresentar inúmeros gatilhos fisiológicos, aparentemente seu diagnóstico está associado à uma desregulação do eixo hipotalâmico hipofisário. Além da análise dos efeitos clínicos dos hormônios na aprendizagem, sono e atenção, é perceptível sua influência também nas perturbações de humor (SOUZA, 2017). Com isso, é perceptível que a supressão ou hiperatividade da hipófise provoca uma disfunção sistêmica que pode evoluir ao ponto de resultar em um transtorno mental.

OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a relação da desregulação hormonal com o desenvolvimento da depressão;

Constatar os principais hormônios envolvidos em quadros comportamentais depressivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Destacar os mecanismos patológicos que ocorrem na alteração hormonal que desencadeiam a depressão;

Identificar possíveis fatores de riscos para os distúrbios endócrinos que estimulam a depressão.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa norteada pela pergunta: “Há uma relação entre a depressão e a desregulação hormonal?”. A princípio, houve um levantamento bibliográfico com o intuito de reunir experiências de autores anteriores sobre o mesmo assunto para a fundamentação da pesquisa.

Em seguida, durante a seleção dos artigos foram priorizados os que abordassem no mínimo as palavras-chaves: Hormônios e Depressão. Após a escolha de 38 estudos,

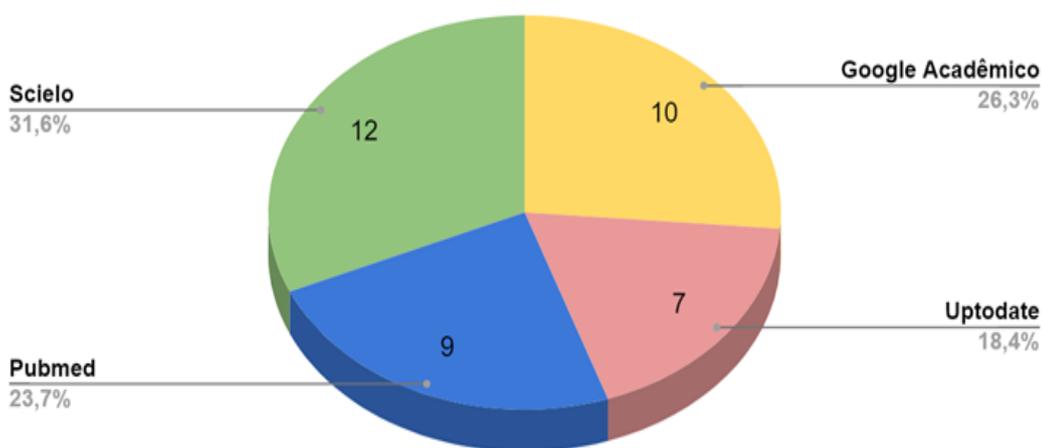
foram escolhidos aqueles na língua Inglesa, Portuguesa e/ou Espanhol encontrados nas plataformas PubMed, Google Acadêmico, Uptodate e Scielo.

Entretanto, na última etapa da seleção, artigos que após uma análise mais completa não abordassem o assunto de forma direta ou indireta foram excluídos. Além disso, um dos critérios de escolha inclui que artigos publicados fora do intervalo de 2013 a 2023 também seriam descartados. Por fim, o processo seletivo resultou em 27 estudos selecionados.

Figura 1- Resultado do levantamento bibliográfico completo, sem critérios de exclusão.

Artigos encontrados

Todos

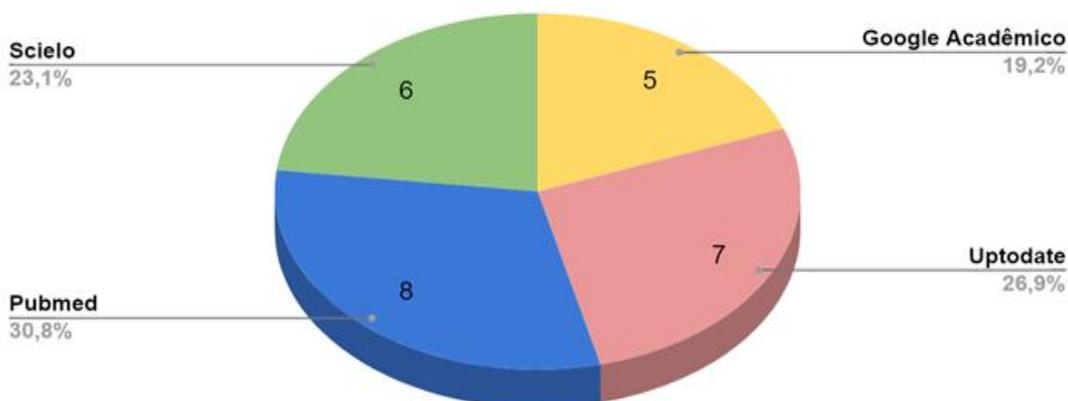


Fonte: Os autores.

Figura 2- Artigos selecionados após uma verificação completa de caráter criterioso, havendo a exclusão de alguns.

Artigos escolhidos

Selecionados



Fonte: Os autores.

RESULTADOS

A seleção contou com vinte e seis artigos selecionados, incluindo vinte e três estudos que faziam uma ligação direta da depressão com hormônios específicos. O restante tratava do assunto de forma indireta. O levantamento bibliográfico revelou uma alta predominância internacional no assunto, sendo 29,62% dos trabalhos encontrados na língua Portuguesa e 70,37% na língua inglesa.

Os estudos selecionados se dividiam em artigos publicados, teses e dissertações, incluindo estudos randomizados e transversais. A escolha de intervalo partindo do ano de 2013 gera uma análise de estudos atualizados, e a prevalência dos mesmos serem entre 2017-2021 mostra a atualidade do assunto abordado

Apesar da relação causa-consequência sistêmica ser pouco estudada, sabe-se que os eixos hormonais se encontram em déficit diante de uma patologia psíquica. Abordando os mecanismos estudados nesta pesquisa em relação à ligação endócrina e depressão, é evidente a influência dos hormônios sexuais (10 estudos), seguido do cortisol (9 estudos) e por fim, tireoidianos (4 estudos), apontados como principais corroborantes.

Hormônios	Artigos
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH), hormônio estimulador da tireoide (TSH),	<ol style="list-style-type: none"> 1. SOUSA et al., 2023. 2. RUBIN, 2021 3. NAVARRO et al., 2017 4. BULHOES et al., 2013
Hormônios Sexuais (Estrogênio, progesterona e testosterona)	<ol style="list-style-type: none"> 1. THÉRIAULT; PERREAULT, 2019 2. JUNG; SHIN; KANG, 2015 3. WALTHER et al., 2019 4. SMEETH et al., 2019 5. SOUZA, 2017 6. HARTMANN; MENDONZA-SASSI; CESAR, 2017 7. MOREIRA, 2018 8. VIGUERA, 2019 9. VINCENZI; HENDERSON, 2018 10. RAMOS et al., 2020
Eixo HPA (Cortisol)	<ol style="list-style-type: none"> 1. FIKSDAL et al., 2018 2. ANCELIN et al., 2017 3. BASTOS, 2020 4. DALLMAN, 2016 5. ALLAN, 2017 6. KRISHNAN, 2021 7. JURUENA et al., 2018 8. VASCONCELOS et al., 2020 9. MORAES et al., 2016

Fonte: Os autores.

DISCUSSÃO

Apesar dos hormônios Tireoidianos terem sido os menos abordados, seu feedback na patologia da depressão foi de destaque. Os estudos acerca do hipotireoidismo demonstram sua influência na alteração de humor, que caso evolua, pode resultar em disfunção cognitiva importante. (SOUSA et al., 2023).

Com isso, pesquisas demonstram que patologias psíquicas tendem a serem observadas em pacientes diagnosticados com hipotireoidismo (RUBIN, 2021). De acordo com um estudo feito em 2017 (NAVARRO et al, 2017), a análise de pacientes internados demonstrou que a disfunção tireoidiana em alguns casos se apresentava acompanhada do transtorno de ansiedade, transtorno depressivo, transtorno bipolar e esquizofrenia.

Porém, apesar de ter estudos afirmando a relação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e depressão, os resultados colhidos são conflitantes e impedem um julgamento

eficaz. Enquanto o quadro clínico do hipotireoidismo tem grande destaque no cenário neuropsíquico, nos estudos escolhidos sua relevância no desenvolvimento da depressão ainda não está clara. Fatores como idade e sexo parecem influenciar no desfecho das pesquisas (BULHÕES et al., 2013).

De forma diferente, estudos que abordam o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) e depressão, foram encontrados em grande quantidade com resultados claros e objetivos da ligação entre eles (FISKDAL et al., 2018), podendo essa relação aumentar o risco de depressão em até 4 vezes (ANCELIN et al., 2016). O hipercortisolismo, retratado na Depressão maior, é uma evidência da ligação direta dessa patologia com o déficit dos glicocorticóides e mineralocorticóides no feedback negativo do eixo HPA por meio de seus receptores (BASTOS, 2020)

Sendo assim, a alteração hormonal gera uma cascata de danos de diferentes magnitudes e tipos (JURUENA et al., 2018). O cérebro inunda-se de glicocorticóides que ficam ligados a receptores neurais e o hipocampo é afetado pelos mineralocorticóides. Por fim, estas lesões geram citocinas que, embora tenham o objetivo de recuperar os danos causados, acabam influenciando no desenvolvimento da fisiologia da depressão por destruir estruturas cerebrais. (BASTOS, 2020).

Logo, estes mecanismos geram um quadro de hipercortisolemia, que além de um pilar que favorece a evolução da depressão (VASCONCELOS et al., 2020), é um achado apontado como marcador não só de diagnóstico (KRISHNAN, 2021) mas também da eficiência do tratamento de psicoterapias a curto prazo da Depressão (DALLMANN, 2016) sendo esse quadro recorrente em idosos (MORAES et al., 2016).

Por último, no que se refere aos hormônios sexuais, o fato citado em quase todos os artigos desses hormônios é a epidemiologia da Depressão maior e seu aspecto multifatorial (HARTMANN; MENDONZA-SASSI; CESAR, 2017). Sabe-se que essa patologia apresenta maior incidência em mulheres (WALTHER et al., 2019), chegando a ser até duas vezes mais (THÉRIAULT; PERREAULT, 2019). Tal achado associa-se ao mecanismo regulador dos hormônios sexuais como o estrogênio, progesterona (MOREIRA, 2018) e a testosterona nos casos de mulheres diagnosticadas com Síndrome do Ovário Policístico (VINCENZI; HENDERSON, 2018). Sendo assim, no âmbito cerebral age especificamente no Hipocampo que com sua ação moduladora

apresenta relação com as doenças depressivas quando seu volume se encontra diminuído. (SMEETH et al., 2019)

Embora alguns estudos não consigam estabelecer a relação entre os hormônios sexuais e a depressão, podendo isso ser justificado pela pequena amostra escolhida para os estudos, uma pesquisa com mais de 13.000 mulheres demonstrou que maiores anos da idade reprodutiva feminina estava associada ao menor índice de depressão (JUNG; SHIN; KANG, 2015). Além disso, foi demonstrado que o uso de hormônios sintéticos e um maior número de gestações estão relacionados com o desenvolvimento da depressão (JUNG; SHIN; KANG, 2015) e menores níveis de testosterona com sintomas mais severos desta doença (FLORES-RAMOS et al., 2020).

Por fim, há evidências de estudos randomizados que aprovam a reposição de terapia hormonal (VIGUERA, 2019), podendo ser uma combinação de progesterona e estrogênio, para a diminuição dos sinais e sintomas da depressão em mulheres que estão na perimenopausa e na pós-menopausa, processo cujas mudanças hormonais revelam-se com grandes alterações (THÉRIAULT; PERREAULT, 2019)

CONCLUSÃO

Considerando a literatura estudada nesta análise, é possível declarar que há uma relação entre a desregulação hormonal e depressão. Embora alguns mecanismos sejam desconhecidos, como no caso dos hormônios da Tireoide, muito já foi descoberto e relatado como demonstram as pesquisas que discutem os hormônios sexuais e o cortisol.

Além disso, esta ligação não é apenas verdadeira, mas também uma real influência na evolução da doença da Depressão Maior. Assim, entende-se então que o papel neuroendócrino pode ser considerado um gatilho protagonista no aspecto clínico desta patologia psiquiátrica.

REFERÊNCIAS

ALLAN, Sasha Marie de S. **Fatores associados ao estilo de vida na Depressão.** Dissertação de Mestrado (Medicina) - Faculdade de Medicina de Lisboa, 2017

AMERINGEN, Michel Van. Comorbid anxiety and depression in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. **UpToDate**, 2021. Disponível em:

<https://www.uptodate.com/contents/comorbid-anxiety-and-depression-in-adults-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Acesso em: 27 set. 2023.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: **Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais: DSM-5**. 5^o. ed., 2014.

ANCELIN, Marie-Lauren *et al.* Heterogeneity in HPA axis dysregulation and serotonergic vulnerability to depression. **Psychneuroendocrinology**, p. 90-94, 5 dez. 2016. DOI 10.1016/j.psyneuen.2016.11.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28024274/>. Acesso em: 18 set 2023.

BASTOS, Sarah Viana B. **Neuroquímica da depressão: Uma revisão integrativa**. Trabalho de conclusão de curso (Biomedicina) - Faculdade Nova Esperança de Mossoró, Mossoró, 2020.

BULHOES, Cláudia *et al.* Função tiroideia, estado de humor e cognição no idoso. **Rev Port Med Geral Fam**, Lisboa, v. 29, n. 1, p. 26-35, jan. 2013. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732013000100005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 15 set. 2023.

DALLMANN, Letícia Muller. **Avaliação de alterações genéticas no eixo HPA na resposta à Psicoterapias breves em pacientes com depressão maior**. Dissertação de Mestrado (Saúde e Comportamento) - Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, 2016.

FLORES-RAMOS, Mónica *et al.* Evaluation of hormonal and metabolic factors related to depression in reproductive age women. **Salud Ment**, México, v. 43, n. 1, p. 35-41, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252020000100035&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 16 set. 2023.

FIKSDAL, Alexander *et al.* Associations Between Symptoms of Depression and Anxiety and Cortisol Responses to and Recovery from Acute Stress. **Psychneuroendocrinology**, 24 nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420396/>. Acesso em: 17 set. 2023.

GRIGORIADIS, Sophie. Unipolar major depression during pregnancy: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-during-pregnancy-epidemiology-clinical-features-assessment-and-diagnosis>. Acesso em: 29 abr. 2023.

HARTMANN, Juliana Mano; MENDONZA-SASSI, Raul Andrés; CESAR, Juraci Almeida. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. **Cad. Saúde Pública**, 9 out. 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2017.v33n9/e00094016/>. Acesso em: 16 set. 2023.

JUNG, Sun Jae; SHIN, Aesun; KANG, Daehee. Hormone-related factors and post-menopausal onset depression: Results from KNHANES (2010–2012). **Journal of Affective Disorders**, v. 175, p. 176-183, 2015. Disponível em:

João Victor Nogueira do NASCIMENTO; Milene Tiburcio Narenti FERRADOZA. A DESREGULAÇÃO HORMONAL COMO FATOR CONTRIBUINTE PARA A DEPRESSÃO - JNT Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. 2023. FLUXO CONTÍNUO - MÊS DE JANEIRO. Ed. 48. VOL. 01. Págs. 113-123. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdadefacit.edu.br.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715000038?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2023.

JURUENA, Mario F *et al.* Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 233, p. 45-67, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032717306912?via%3Dihub>. Acesso em: 21 set. 2023

KRISHNAN, Ranga. Unipolar depression: Neurobiology. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-neurobiology>. Acesso em: 27 set. 2023.

MORAES, Helena *et al.* Cortisol, DHEA, and depression in the elderly: the influence of physical capacity. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** 2016. DOI 10.1590/0004-282X20160059. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/XWDxJcqZrc7RPbxC7FwdDNq/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 15 set. 2023.

MOREIRA, Pedro Miguel G. **Desregulação emocional, ansiedade, depressão e stress na adolescência: Contributos de variáveis sociodemográficas, académicas e extracurriculares.** Dissertação de Mestrado (Psicologia Clínica e da Saúde) - Universidade Católica Portuguesa, 2018.

NAVARRO, Pedro Vargas *et al.* Prevalence of hypothyroidism in major psychiatric disorders in hospitalised patients in Montserrat Hospital during the period March to October 2010. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, v. 46°, 2017. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502017000300140&lang=pt. Acesso em: 14 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (Organização Pan-Americana da Saúde): **Depressão.** 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 7 set. 2023

ROSS, Douglas S. Disorders that cause hypothyroidism. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hypothyroidism>. Acesso em: 29 set. 2023.

RUBIN, Devon I. Neurologic manifestations of hypothyroidism. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/neurologic-manifestations-of-hypothyroidism>. Acesso em: 24 set. 2023.

SMEETH, Demelza M. *et al.* Polygenic risk for circulating reproductive hormone levels and their influence on hippocampal volume and depression susceptibility. **Psychoneuroendocrinology**, v. 106°, 2019. DOI 10.1016/j.psyneuen.2019.04.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597945>. Acesso em: 16 set. 2023

João Victor Nogueira do NASCIMENTO; Milene Tiburcio Narenti FERRADOZA. A DESREGULAÇÃO HORMONAL COMO FATOR CONTRIBUINTE PARA A DEPRESSÃO - JNT Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. 2023. FLUXO CONTÍNUO – MÊS DE JANEIRO. Ed. 48. VOL. 01. Págs. 113-123. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculadefacit.edu.br.

SOUZA, Eduarda Silva; MAZZAIA, Maria Cristina; CHRIGUER, Rosângela Soares. **Depressão e hipotireoidismo: uma revisão sistemática**. 2023. 22 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Psicologia) - Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, Santos, 2023.

SOUZA, Flávia Cristina B. **Ansiedade, depressão e qualidade de vida em mulheres usuárias de contraceptivos hormonais orais**. Dissertação de Mestrado (Saúde do Adulto) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

THÉRIAULT, Rachek-Karson; PERREAULT, Melissa L. Hormonal regulation of circuit function: sex, systems and depression. **National Center for Biotechnology Information**, 28 fev. 2019. DOI 10.1186/s13293-019-0226-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394099/>. Acesso em: 14 set. 2023.

VASCONCELOS, Mailton *et al.* Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, p. 195-202, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/trends/a/3qjdkVWGh4bVRHcmRg57xRJ/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 19 set. 2023.

VIGUERA, Adele. Severe postpartum unipolar major depression: Choosing treatment. **UpToDate**, 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/severe-postpartum-unipolar-major-depression-choosing-treatment?topicRef=108703&source=see_link. Acesso em: 29 set. 2023.

VINCENZI, Brenda; HENDERSON, David C. Metabolic syndrome in patients with severe mental illness: Epidemiology, contributing factors, pathogenesis, and clinical implications. **UpToDate**, 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/metabolic-syndrome-in-patients-with-severe-mental-illness-epidemiology-contributing-factors-pathogenesis-and-clinical-implications>. Acesso em: 31 set. 2023.

WALTHER, A. *et al.* Do dehydroepiandrosterone, progesterone, and testosterone influence women's depression and anxiety levels? Evidence from hair-based hormonal measures of 2,105 rural Indian women. **Psychoneuroendocrinology**, v. 109°, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6842697/>. Acesso em: 14 set. 2023.