

A dança da morte: do tratamento da tuberculose ao nascimento dos primeiros antidepressivos

RICARDO SOARES NOGUEIRA¹, FRANCISCO AGOSTINHO¹, FILIPA ALVES DA SILVA¹



¹Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Hospital Beatriz Ângelo

Diretora de Serviço: Maria João Heitor

E-mail: ricardo.soares.nogueira@hbeatrizangelo.pt

Introdução

No final da década de 1950, a descoberta inesperada dos efeitos antidepressivos da isoniazida, originalmente utilizada no tratamento da tuberculose, marcou o início de uma nova era na psicofarmacologia. Os médicos que trabalhavam em sanatórios notaram que os pacientes com tuberculose, ao receberem isoniazida, apresentavam melhorias significativas no humor e na vitalidade, apesar de estarem em estádios terminais da doença. Os jornais da época falavam sobre doentes que “dançando nos corredores, tinham buracos nos pulmões”. Esses resultados promissores levaram a ensaios clínicos em pacientes com depressão, demonstrando uma elevada eficácia. A associação dos efeitos antidepressivos da isoniazida com as suas propriedades inibidoras da enzima monoamina oxidase (MAO) levou ao desenvolvimento dos primeiros antidepressivos, os inibidores irreversíveis e não seletivos da MAO. Essa descoberta abriu caminho para uma melhor compreensão neurobiológica das doenças mentais e transformou o tratamento da depressão.

Objetivo

Revisão narrativa da literatura sobre a origem histórica dos antidepressivos.

Métodos

Pesquisa na *PubMed* usando como termos-chave “isoniazid”, “psychosis”, “mania” e “antituberculostatics”.

Resultados e Discussão

Histórias que se cruzam

A depressão tem acompanhado a humanidade há milénios e ao longo da nossa história temos tentado criar as mais diversas teorias para explicar este fenómeno. Hipócrates (460-370 A.C.) atribui-a, tal como a outras doenças, a desequilíbrios entre os quatro componentes do fluido corporal, teorizando que uma predominância de bÍlis negra resultava em melancolia e “doença pulmonar fatal”. No século XVII, Descartes teorizou que a melancolia estaria enraizada na alma como sede das paixões humanas. Esta corrente cartesiana descrevia ainda uma associação estreita entre o corpo e a mente, promovendo o sono, o exercício e dietas específicas para “restaurar o equilíbrio dos humores”.

Antes do século XIX, as pessoas com doença mental ou tuberculose eram enviadas para longe das comunidades e eram institucionalizadas em asilos e sanatórios, respetivamente. O tratamento das doenças mentais era relativamente rudimentar e as opções limitadas, havendo menções à punição e ao medo como ferramenta de tratamento. Em meados desse século, o reconhecimento da natureza infecciosa da tuberculose significou que a gestão evoluiu para sanatórios especializados que ofereciam repouso na cama, nutrição e sol.

A tuberculose aterrorizou a Europa e o mundo até ao início dos anos 50, a busca por um tratamento eficaz foi árdua, mas frutífera. Em 1940 surge o ácido para-amino-salicílico (PAS) como figura relevante no tratamento da tuberculose, seguido da estreptomina em 1943. Posteriormente foram usados de forma combinada, no sentido de combaterem as resistências farmacológicas que foram surgindo.

A busca por novos antituberculóticos continuou e a iproniazida e isoniazida (INH) foram introduzidas em 1951. Tal como acontece com a estreptomina, a monoterapia com INH resultou em resistência, levando à introdução de regimes medicamentosos combinados necessários para um tratamento eficaz. O sucesso da INH contra a tuberculose levou a um interesse renovado no desenvolvimento de outros antituberculóticos, levando eventualmente à descoberta da pirazinamida, etionamida e rifampicina. Da história da INH é importante salientar que após a descoberta das suas propriedades antituberculóticas, foram realizados testes em animais e 2 anos após os mesmos foi testada em humanos. A INH continua a ser utilizada no tratamento da tuberculose, estando agora mais restrita aos países subdesenvolvidos.

Resultados e Discussão

O nascimento dos antidepressivos e a teoria monoaminérgica

A MAO foi descrita pela primeira vez por Mary Hare na Universidade de Oxford em 1928, embora o seu papel na depressão não tenha sido reconhecido até à década de 1950.

Em 1950, a INH foi investigada num ensaio clínico, que decorreu num hospital nova-iorquino, com 44 doentes com tuberculose em fase terminal. Verificou-se que os doentes ficaram menos deprimidos, mais comunicativos e apresentaram melhoria no apetite. À data, a *Associated Press* noticiou sobre doentes que “dançando nos corredores, tinham buracos nos pulmões”. Em 1957, o fármaco foi investigado em doentes psiquiátricos por Nathan Kline, que o descreveu como um “energizador psíquico”. No final da referida década, a INH era utilizada por cerca de 400.000 pacientes psiquiátricos. O termo “antidepressivo” foi cunhado para designar as propriedades que melhoram o humor, tendo este fármaco deixado de ser usado para este efeito em 1961 devido à hepatotoxicidade.

Verificou-se que estes antituberculostáticos inibiam a monoamina oxidase, a enzima mitocondrial que degrada monoaminas livres no terminal pré-sináptico, evitando assim a degradação da serotonina e noradrenalina. O aumento do nível dos descritos neurotransmissores foi correlacionado com a melhoria dos sintomas depressivos, dando origem à hipótese monoaminérgica da depressão.

A atividade IMAO da INH proporcionou a perceção da origem neurobiológica de determinadas perturbações psiquiátricas e forneceu o modelo para as quatro décadas seguintes para a maioria dos antidepressivos atuais, incluindo a ciclopropilamina, a tranilcipromina e a fenelzina.

A segunda categoria de antidepressivos desenvolvida incluiu os antidepressivos tricíclicos. Kuhn verificou o potencial antidepressivo da imipramina em 1958, gerando uma nova era de design racional farmacológico, na qual novos antidepressivos são projetados para agir sobre um determinado recetor ou enzima. De forma análoga ao que aconteceu no caso das resistências aos antituberculostáticos, também no caso da depressão farmacorresistente foram combinados antidepressivos.

No final da década de 1970, foi desenvolvido o antidepressivo zimelidina, o primeiro dos ISRS. Embora tenha sido posteriormente descontinuada devido à toxicidade, o aumento no conhecimento dos mecanismos de depressão levou ao desenvolvimento de inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN). O interesse em novos antidepressivos diminuiu posteriormente desde então.

A neurobiologia da depressão

As primeiras teorias desenvolvidas para explicar esta temática baseiam-se na hipótese de disfunção das monoaminas e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Da constatação de que muitas lacunas ficariam por preencher com base apenas nestas hipóteses, surgiu a necessidade de continuar a explorar esta temática. Assim, surgiram novos dados que vão desde o envolvimento do sistema glutamatérgico, das neurotrofinas, até às descobertas mais recentes, nomeadamente as que envolvem o sistema imune, a transtirretina, os esteróides, os endocannabinóides e os estrogénios.

Conclusão

A importância dos antituberculostáticos no desenvolvimento dos primeiros antidepressivos e da neurobiologia da depressão é inegável, mas esta última não deve ser encarada como um mecanismo estanque, mas sim um processo complexo que envolve um conjunto de redes neuronais, neurotransmissores, hormonas, enzimas, genes e o meio ambiente, e que vai ser integrado pelo cérebro em constante desenvolvimento.