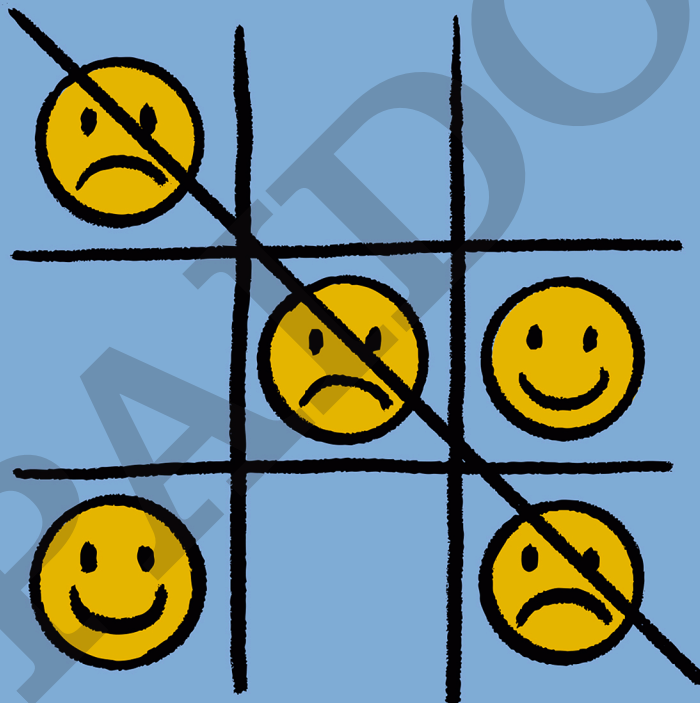


PHILIP WILLIAM GOLD

"Sensível e completo" – The Times

A GERAÇÃO DEPRIMIDA



**Mitos, verdades e os novos caminhos
para o futuro da saúde mental**

PAIDÓS

TRECHO ANTECIPADO DA FOTOCOPIAÇÃO. VENDA PROIBIDA.

PHILIP WILLIAM GOLD

A GERAÇÃO DEPRIMIDA

**Mitos, verdades e os novos caminhos
para o futuro da saúde mental**

Tradução

ANA MARIA FIORINI

PAIDÓS

TRECHO ANTECIPADO PARA DIVULGAÇÃO. VENDA PROIBIDA.

Copyright © Philip W. Gold, 2023
Copyright da tradução © Ana Maria Fiorini, 2025
Copyright © Editora Planeta do Brasil, 2025
Todos os direitos reservados.
Título original: *Breaking Through Depression: A Guide to the Next Generation of Promising Research and Revolutionary New Terms*

Preparação: Wélida Muniz
Revisão: Queni Winters e Ana Laura Valerio
Projeto gráfico e diagramação: Matheus Nagao
Capa: Eduardo Foresti | Foresti Design

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Angélica Ilacqua CRB-8/7057

Gold, Philip William
A geração deprimida / Philip William Gold ; tradução de Ana Maria Fiorini. –
São Paulo : Planeta do Brasil, 2025.
320 p.

Bibliografia
ISBN 978-85-422-3657-6
Título original: *Breaking Through Depression: A Guide to the Next Generation of Promising Research and Revolutionary New Terms*

1. Saúde mental 2. Depressão I. Título II. Fiorini, Ana Maria

25-1780CDD 616.8527

Índices para catálogo sistemático:
1. Saúde mental



Ao escolher este livro, você está apoiando o
manejo responsável das florestas do mundo

2025
Todos os direitos desta edição reservados à
Editora Planeta do Brasil Ltda.
Rua Bela Cintra 986, 4º andar – Consolação
São Paulo – SP – 01415-002
www.planetadelivros.com.br
faleconosco@editoraplaneta.com.br

TRECHO ANTECIPADO PARA DIVULGAÇÃO. VENDA PROIBIDA.

Sumário

Prefácio	11
Introdução	19
1. A angústia de William	27
2. Quando a psiquiatria encontrou a biologia	38
3. Estressado e deprimido	51
4. O admirável mundo novo dos antidepressivos de primeira geração (1960-2010)	77
5. A arte da terapia	86
6. Genética, destino e depressão	110
7. A escuridão visível	119
8. Hormônios e depressão	143
9. O verdadeiro custo da depressão	157
10. Quando as crianças sofrem	165
11. Transtorno bipolar	170
12. O poder e a promessa do lítio	192
13. Eletroconvulsoterapia	200
14. Psicodélicos e conexão	213
15. Uma compreensão recente de antidepressivos antigos	223
16. A promessa e o risco da cetamina	228
17. Quebrando as barreiras da depressão	235
18. Construindo resiliência	253
Conclusão	273
Referências bibliográficas	277
Agradecimentos	317

1. A angústia de William

Em julho de 1969, o dr. William Cummings começou a acordar às três horas da manhã, cheio de preocupações. Pouco tempo depois, sua ansiedade se tornou praticamente contínua, acompanhada de um temor equivalente que englobava quase tudo de importante em sua vida. William ficou convencido de que a família não se sentia mais próxima dele e que logo a esposa e os filhos o abandonariam. Ele acreditava que tinha deixado de ser um bom pesquisador e que era questão de tempo até que sua carreira ilustre chegasse ao fim.

William era um médico bem-sucedido da Faculdade de Medicina da Universidade Creighton, em Omaha, onde pesquisava os mecanismos biológicos por trás da leucemia, com vias a desenvolver medicações melhores para o tratamento da doença. Mas por maiores que fossem seus feitos, eles não foram capazes de blindá-lo contra o que estava por vir. Não demorou para que a angústia causada por esses pensamentos implacáveis evoluísse para uma depressão que durou cinco anos e o fim da vida tal como ele a conhecia.

A ansiedade passou a abranger muitos aspectos de seu respeito próprio. Ele não sentia mais orgulho das próprias conquistas, via-se como alguém totalmente imprestável. Começou a questionar até que ponto os amigos ou colegas de trabalho gostavam dele ou o respeitavam. A generosidade de sempre deu lugar à cautela e ao comportamento reservado; atipicamente, ele sentia que, dado seu esgotamento e temor constantes, não poderia se dar o luxo de ser generoso, pois tal recurso estava limitado mesmo para ele.

Além do desespero quanto a si mesmo, William não conseguia sentir prazer com o trabalho ou as atividades de lazer. Não desejava mais que eventos agradáveis chegassem logo. Perdeu a capacidade

de apreciar os dias de sol e céu límpido. No passado, interessava-se profundamente por arte e pintura. Agora, a depressão havia submergido quaisquer interesses.

William notou uma dificuldade cada vez maior de pensar com clareza, de se concentrar, de lembrar. Embora a memória de curto prazo tivesse piorado, a recordação de memórias dolorosas e desagradáveis cresceu. Com frequência, ele se sentia atacado por memórias como a morte do avô ou a depressão da mãe. Quando era assolado por pensamentos tristes, não conseguia se desvincular deles. Ele sabia que havia se sentido energizado e feliz no passado, mas não conseguia mais evocar o tom emocional desses tempos mais alegres.

Além do pavor que sentia pelo futuro, as memórias de William não lhe ofereciam conforto. Ele descreveu um bombardeamento incessante de memórias dolorosas e emotivas de perda e fracasso. Não se orgulhava de um prestigioso prêmio de pesquisa que havia ganhado. Aliás, sua depressão começara pouco após receber o prêmio.

Ele se recordava vividamente do término de sua primeira relação romântica no Ensino Médio, que, muito provavelmente, desencadeou um episódio inicial de depressão. Surgiram inúmeras outras memórias cheias de carga negativa, que pintavam uma imagem irrealista e sombria de sua vida. Ele parecia ter preferência por acessar memórias emocionais com carga negativa: tinha facilidade para evocar situações de dor ou tristeza, mas não de alegria ou satisfação. Em essência, a depressão cristalizou erroneamente uma visão de sua vida como um longo e traumático episódio para o qual ele não conseguia encontrar alívio.

Quando William chegou ao meu consultório, eu já estava empenhado em conhecer o teor de sua dor, para que ele não precisasse ficar sozinho com ela. “Dr. Gold”, disse William, quando pedi a ele que me ajudasse a entender o que estava lhe acontecendo, “sei que o senhor

me despreza por eu não ter tido forças para construir uma vida de sucesso. O senhor nem imagina a vergonha que sinto por não ter tido forças para sair dessa depressão”. Desviando o olhar, ele disse: “Tenho certeza de que quanto mais o senhor me conhecer, menos vai me respeitar. É questão de tempo até o senhor perder interesse no que tenho a dizer e perder as esperanças de que eu vá melhorar. Eu costumava ter medo da morte. Agora é a vida que me assusta”.

Sentado em meu consultório, William parecia atrofiar sob o paletó de lã e a calça cáqui, que ele provavelmente usava no trabalho como médico acadêmico no centro médico da universidade. Ele devia ser muito bonito, supus, quando não estava tão carregado. Nós nos encontramos em meu consultório no terceiro andar do centro clínico dos NIH, de cujas janelas se viam as pessoas desfrutando do sol lá embaixo. O centro clínico tem bastante energia e movimento; seus corredores, muitas vezes, ficam quase tão congestionados quanto a Penn Station. É comum que em determinados dias haja entre trinta e quarenta palestras, cuja audiência é formada por médicos, cientistas, enfermeiros, bolsistas e estudantes.

Apesar da agitação e da movimentação ao seu redor, William era diligente ao evitar contato visual, e quando eu conseguia que ele me olhasse, seus olhos tinham a opacidade que eu associava às pessoas que haviam sido maltratadas ou que sofreram abuso. De outra perspectiva, ele me lembrava um pouco um adolescente zeloso e tímido de doer, o mais inteligente da sala, que morria de vergonha por ter sido mandado para a sala do diretor por questões de disciplina. Tínhamos acabado de nos conhecer, mas, de alguma maneira, eu sentia que eu e meus colegas poderíamos ajudá-lo. Comecei uma psicoterapia intensiva com ele e, aos poucos, passei a entender intimamente sua dor.

Além da angústia, William foi acometido pela insônia, que o fazia despertar nas primeiras horas da madrugada. Ele costumava

acordar à uma ou às duas da manhã e raramente conseguia voltar a dormir. O apetite teve uma diminuição drástica, e ele perdeu nove quilos. Sua depressão era mais severa de manhã, quando a resposta ao estresse estava no ápice, e diminuía um pouco à noite, quando a resposta ao estresse ficava um tanto dormente.

William me procurou na esperança de que um novo antidepressivo, a imipramina, para o qual estávamos então realizando estudos clínicos, pudesse fazer diferença em seu estado mental. A descoberta da imipramina foi o apogeu de séculos de trabalho que tentava entender e tratar a doença depressiva. Por um feliz acaso, descobriu-se que o medicamento amenizava sintomas de distúrbio do sono, perda de apetite e anedonia (a incapacidade de experienciar prazer) em pacientes deprimidos. Queríamos verificar se esses efeitos significavam que a imipramina tratava da depressão subjacente ou apenas amenizava os sintomas, e se os resultados seriam amplamente replicáveis e seriam sustentados.

Existem dois subtipos principais de depressão clínica: melancólica e depressão atípica. William sofria de depressão melancólica. Ela frequentemente contradiz a palavra *depressão* no sentido de que muitas vezes é um estado de hiperativação e ansiedade, em vez de ser marcado pela supressão de pensamentos e sentimentos. A depressão melancólica inclui a sensação de falta de valor e a incapacidade de esperar ou experimentar prazer. Pacientes com melancolia possuem um padrão bem definido de despertar nas primeiras horas da madrugada, e com frequência têm dificuldade para voltar a dormir. Têm quedas significativas no sono restaurador de ondas lentas e um aumento nos episódios de sono com movimento rápido dos olhos, o REM.

Pacientes com depressão melancólica também têm reduções significativas no apetite e é comum perderem peso. Em pacientes frágeis, mais velhos e com depressão severa, isso pode ser fatal.

A libido é reduzida, e mulheres deprimidas costumam parar de menstruar. Homens deprimidos frequentemente têm redução nos níveis de testosterona. A maioria dos pacientes melancólicos perde o interesse em sexo ou não consegue desfrutar dele.

Pacientes com depressão melancólica também têm anomalias em diversas funções hormonais, metabólicas e fisiológicas que afetam muitas regiões cerebrais e praticamente todos os tecidos e órgãos do corpo. As secreções de hormônio liberador de corticotrofina (CRH, do inglês *corticotropin-releasing hormone*) e noradrenalina apresentam aumento considerável na depressão melancólica. A depressão melancólica é, mais do que a maioria das doenças, uma doença de corpo inteiro.

De modo geral, a ansiedade, o aumento da ativação, os distúrbios do sono, os aumentos substanciais na taxa dos hormônios do estresse e múltiplas anomalias fisiológicas normalmente associadas ao estresse indicam que a depressão melancólica representa um sistema de estresse que ficou travado na posição “ligado”.

Um segundo subtipo de depressão é a depressão atípica, que parece ser a antítese da depressão melancólica. A depressão atípica está associada a um aumento de apetite, aumento no sono, notável fadiga, a sensação de estar isolado de si mesmo e dos outros, e sentimentos de vazio. Em comparação com a depressão melancólica, a depressão atípica começa em uma idade mais precoce e é mais propensa a ser crônica.

Uma breve história da depressão

É longa a história da tentativa humana de entender a depressão e o melhor modo de tratá-la. Mais de dois mil anos atrás, Hipócrates

escreveu que as mais catastróficas das doenças ocorriam no contexto de um aumento na “bile negra”, um dos quatro “humores” que dominavam o pensamento médico da época. A bile negra, o mais nefasto dos humores, vem das palavras gregas *melan chole*, a raiz da nossa palavra *melancolia*, denotando um grande pesar. Apropriadamente, a bile negra era associada aos dois flagelos mais temidos pela humanidade: o câncer e a depressão. Penso nela como nada menos que um câncer do eu: devora, mas nem sempre mata.

Durante a Idade Média, a depressão era chamada de *acedia*, que era um pecado mortal; um afastar-se de Deus, punível com a danação. A *acedia* estava associada à incapacidade de se relacionar com os outros, com o mundo e, talvez mais gravemente, com Deus. Isso significava que as pessoas assoladas pela depressão eram tratadas da mesma maneira que aquelas que haviam tentado provocar a própria morte. Admitir estar deprimido equivalia a admitir que se iria para o Inferno. Assim, a depressão se tornou uma doença associada a uma imensa vergonha.

Nos séculos que se seguiram, crenças de que a depressão seria uma falha moral persistiram. Famílias confinavam parentes deprimidos em porões ou sótãos e muitas vezes os acorrentavam para impedi-los de conviver com as pessoas da cidade e revelar a todos a depravação de sua condição. Os Mr. Rochesters do mundo não eram tão raros quanto Charlotte Brontë pode nos ter feito acreditar quando criou seu personagem séculos depois.*

* No romance *Jane Eyre*, Jane, esposa do personagem Rochester, era retratada como insana e violenta, passando dez anos trancada no terceiro andar de sua casa, a mando do marido. (N.T.)

Na Idade Média e início do Renascimento, a relação entre moralidade e depressão se tornou ainda mais extrema. A depressão passou a ser associada não só com o pecado, mas com a possessão demoníaca, que, através do indivíduo deprimido, encenava o ódio pela vida. O resultado dessa crença foi que um número considerável de indivíduos deprimidos foi queimado em fogueiras para ser liberto da possessão demoníaca.

Nos séculos 18 e 19, pacientes com doenças mentais eram mantidos em hospícios que se assemelhavam a depósitos, o que pode ter parecido um avanço. Mas embora as pessoas com depressão não fossem acorrentadas e queimadas, o tratamento ainda revogava seu acesso a uma vida plena. Eles eram deixados para vagar sem rumo em meio a uma população inteira de indivíduos com todo tipo de doenças mentais e demências, o que em muitos casos exacerbava seus sentimentos de falta de valor e pesar.

Durante esse período, psiquiatras começaram a flertar com a ideia de que a depressão não era uma falha moral, mas, sim, um transtorno biológico. Eles suspeitavam de que todas as doenças mentais eram um reflexo de neurodegeneração. O trabalho deles se concentrou em tentar identificar mudanças ocorridas no cérebro de qualquer paciente que tivesse tido uma doença mental durante a vida. Como seria de se esperar, esse esforço se revelou um fracasso abismal. Amontoar pacientes com depressão, esquizofrenia e as mais variadas formas de demência em um único grupo diluiu os achados que poderiam ter sido obtidos se os pacientes com depressão tivessem sido estudados em um grupo à parte.

No final do século 19, Emil Kraepelin, um psiquiatra alemão, mudou esse cenário. Ele desenvolveu um sistema de diagnóstico que distinguia pacientes com depressão daqueles com

transtornos de ansiedade, esquizofrenia e demência. O sistema de Kraepelin representou um importante ponto de inflexão na psiquiatria biológica, e mais tarde, no século 20, seria aprimorado por George Winokur, Samuel Guze e seus colegas da Universidade Washington em St. Louis. Pela primeira vez, a depressão tinha condições de ser estudada à parte de outras doenças que apresentavam anomalias biológicas diferentes e, portanto, ser mais bem compreendida.

Esse sistema de diagnóstico ajudou a entender os subtipos da depressão, e ampliou consideravelmente nossa compreensão das diferenças significativas entre pacientes deprimidos e pessoas sem nenhuma depressão.

Graças ao trabalho de Kraepelin, agora entendemos a depressão como unipolar ou bipolar. A depressão unipolar, ou depressão maior ou clássica, é marcada por episódios recorrentes só de depressão, pontuados por períodos de remissão.

A segunda classificação, doença bipolar, representava uma doença associada com episódios tanto de depressão como de mania, também pontuados por períodos de aparente remissão. A depressão melancólica e a depressão atípica podiam ocorrer em pacientes com depressão unipolar ou bipolar. Kraepelin considerou a esquizofrenia e as demências como entidades separadas, não relacionadas à doença depressiva.

A formação de subgrupos distintos de pacientes com a doença depressiva, e a descoberta fortuita da imipramina cinquenta anos mais tarde, desencadeou a mudança no modo como o público via as pessoas deprimidas. Em vez de fracassados que precisavam de estamina moral, agora elas eram vistas como indivíduos assolados por uma doença séria e que precisavam de tratamento intensivo.

O que é a depressão, e o que ela não é

A depressão clássica está associada com sentimentos persistentes de impotência e, como observado, sentimentos de falta de valor, perda de interesse em atividades antes apreciadas, distúrbios do sono e do apetite e amplas mudanças na fisiologia.

O *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)* delineia os critérios a seguir para que se faça um diagnóstico de depressão. O indivíduo deve apresentar cinco ou mais sintomas durante o mesmo período de duas semanas, incluindo:

1. Desânimo durante a maior parte do dia, quase todos os dias.
2. Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos em todas, ou quase todas, as atividades durante a maior parte do dia, quase todos os dias.
3. Perda significativa de peso sem estar fazendo dieta, ou ganho de peso, ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
4. Lentidão de pensamento e redução dos movimentos físicos (observáveis por outras pessoas, não meramente sentimentos subjetivos de agitação ou de ter ficado mais lento).
5. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
6. Sentimentos de falta de valor ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.
7. Capacidade reduzida de pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias.
8. Pensamentos recorrentes sobre a morte, pensamentos recorrentes sobre suicídio sem um plano específico, ou tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

Para o diagnóstico de depressão, esses sintomas precisam causar no indivíduo angústia clinicamente significativa ou incapacidade social, ocupacional ou de outras áreas operacionais importantes. Os sintomas também não podem resultar do abuso de substâncias ou de outra condição médica, o que é um desafio, já que muitas vezes a depressão está entrelaçada com outras doenças.

Também é importante notar que nenhum dos critérios para o diagnóstico inclui componentes bioquímicos ou genéticos, embora haja amplas evidências para ambos. Ainda não existe um marcador biológico comprovado que ocorra apenas em pacientes não medicados quando eles não estão deprimidos. Além disso, a depressão é uma doença associada a anomalias em diversos genes, e nenhuma anomalia genética clara se destaca. Embora os cientistas esperem que isso seja logo descoberto, até que esse dia chegue, as características da depressão descritas pelo DSM serão puramente comportamentais.

Tristeza versus depressão

As manifestações principais da depressão são sentimentos de falta de valor próprio, desesperança e, portanto, pavor do futuro. Muitos pacientes deprimidos se sentem sozinhos e abandonados. Consideram que esse estado é culpa deles. Estão convencidos de que tais sentimentos serão traços permanentes em sua vida. Pacientes deprimidos têm dificuldade em se sentir verdadeiramente tristes porque sua gama de sentimentos é restringida e focada na própria angústia e a insignificância da própria vida. A tristeza verdadeira frequentemente está associada a memórias estimadas e amorosas de uma pessoa amada que foi perdida,

por exemplo, combinadas com o lamento pela perda e, às vezes, um sentimento agrídoce que abarca tanto as dádivas da vida quanto a dura realidade de que todos os relacionamentos um dia terminam. No entanto, é frequente que pacientes severamente deprimidos não consigam sentir esse tipo de tristeza ou mesmo chorar. A raiva também muitas vezes é inacessível para eles.

Para indivíduos deprimidos não são só os sentimentos de felicidade ou contentamento que estão faltando, mas também os componentes complexos da tristeza, que muitas vezes estão fora de seu alcance. Nesse aspecto, a depressão severa é uma das doenças mais cruéis de todas, porque pode restringir o foco a uma ladainha mortífera de autoflagelo e desesperança. Indivíduos deprimidos muitas vezes experienciam uma profunda alienação que os indivíduos tristes não experienciam. De uma perspectiva biológica, antidepressivos como a imipramina não curam a depressão. Mas eles podem ajudar a amainá-la. Tínhamos esperanças de que a imipramina fosse capaz de ajudar William.

2. Quando a psiquiatria encontrou a biologia

Em diversos momentos da história, oscilamos entre pensar que a depressão surge no corpo físico ou que ela está só na cabeça da pessoa. A descoberta de um medicamento, a imipramina, revolucionou o que pensávamos sobre a biologia e o tratamento da depressão, e tudo isso ocorreu inteiramente por acaso.

Para compreender os avanços que estamos agora obtendo em relação à biologia da depressão e como tratá-la com efetividade, devemos revisitar os anos 1960, quando se descobriu que um novo anti-histamínico sedativo chamado clorpromazina (Thorazine), desenvolvido pela gigante farmacêutica Geigy, tornava doses mais baixas de anestesia mais eficazes e seguras. O que isso tem a ver com a depressão? Acontece que a clorpromazina não tinha só efeitos que tornavam as cirurgias mais seguras, ela também tinha efeitos calmantes significativos. Isso levou os psiquiatras a tentar usá-la no tratamento de pacientes esquizofrênicos, que com frequência ficam agitados, terrivelmente temerosos, paranoicos e psicóticos. A efetividade da clorpromazina em amenizar a esquizofrenia foi notável e, por muitos anos, ela foi o principal agente farmacológico utilizado neste tratamento. Infelizmente, a clorpromazina não se mostrou útil para o tratamento da doença depressiva.

Roland Kuhn, um psiquiatra suíço do hospital psiquiátrico de Münsterlingen, procurou a Geigy na esperança de conduzir alguns ensaios clínicos com a clorpromazina. Muitos medicamentos farmacêuticos eram e ainda são bastante caros, e o custo desse

medicamento era proibitivo para Kuhn. Mas a Geigy enviou a ele um composto mais barato e pronto para uso para ele testar, um composto que diferia da clorpromazina em somente dois átomos. Ele se chamava Geigy 22355, ou imipramina.

Quando Kuhn administrou a imipramina a seus pacientes esquizofrênicos, ele descobriu que, em vez de acalmá-los, ela os deixava maníacos; na verdade, eles pareciam mais doentes do que nunca. Isso levou Kuhn a considerar uma ideia intrigante: e se, em vez de ter um efeito calmante, a imipramina fosse um euforizante? Se havia um grupo de pacientes precisando de euforia, ele pensou, esse grupo era o dos afetados pela depressão.

Kuhn administrou a imipramina a seus pacientes deprimidos e fez uma incrível descoberta: 60% deles alcançaram a remissão dos seus sintomas depressivos, mas só depois de tomar o medicamento por um período que poderia variar de duas a quatro semanas. Kuhn observou que os pacientes que melhor respondiam ao tratamento tinham distúrbios do sono, acordavam muito cedo e sofriam de perda de apetite. Hoje reconhecemos esses sintomas como os principais sintomas da melancolia, que responde muito bem à imipramina.

Muita gente achou inacreditável que, depois de dois mil anos em que o tratamento da depressão correspondia a acorrentar, queimar, isolar e mandar os pacientes para galpões, pudesse haver um tratamento oral eficaz que simplesmente era produzido em laboratório. Da perspectiva clínica, é impossível negar a importância do que isso significava: pela primeira vez, parecia que a depressão tinha mesmo um componente fisiológico. Kuhn achou que estava abrindo uma porta, mas na verdade estava liberando uma comporta que mudaria para sempre nossa forma de pensar a depressão. Estávamos chegando mais perto de

compreender como a doença funcionava e, por extensão, como poderíamos ajudar a amenizá-la. A imipramina era só o começo do tratamento psicofarmacológico da depressão, mas era um começo promissor.

A resposta de William à imipramina

Meu paciente William tinha passado vinte e um dias internado para avaliação. Agora poderia começar um ensaio terapêutico com a imipramina. Ele receberia três semanas de placebo e três semanas da medicação, em ordem aleatória. Era um ensaio duplo-cego, controlado por placebo. Isso significava que nem William, nem eu, nem as enfermeiras que classificavam a severidade da depressão de William três vezes por dia saberiam se ele estava recebendo a imipramina ou o placebo a qualquer dado momento do ensaio. Isso significava que nossa objetividade não seria influenciada por sabermos se ele estava tomando o placebo ou o medicamento ativo. Tínhamos aprendido, além disso, que raramente os pacientes respondiam à imipramina em menos de duas semanas após começarem a tomá-la. Talvez tivéssemos que aguardar um tempo considerável até vermos quaisquer resultados – que também não eram garantidos.

William se sentiu pior durante as duas primeiras semanas após o início do ensaio. Não sabíamos se era um reflexo de um efeito colateral da medicação ou sua decepção por não ter mostrado resposta. Ele permaneceu deprimido por outras três semanas. No primeiro mês de ensaio, geralmente acordava por volta das duas da manhã. Entretanto, quando chegou o dia 35, seu sono havia se alongado até às três e meia da manhã. Ele não demonstrava

mudanças no tom de seus sentimentos, apetite, energia ou capacidade de experienciar prazer.

No dia 40, William relatou uma leve melhora de humor. No dia 45, acordou se sentindo descansado pela primeira vez em quase seis anos. Mais notável ainda: os sentimentos de falta de valor e autodepreciação tinham praticamente cessado.

Isso significa que, ao longo de 45 dias, sem uma real reorientação em sua maneira de ver o mundo, um medicamento tinha tirado William da sua depressão? Eu teria bastante tempo para refletir sobre essa questão nos dias e anos que se seguiriam, mas naquele momento minha reação inicial foi de imensa alegria. William era meu primeiro paciente nos NIH. Eu nunca tinha visto alguém responder a um antidepressivo antes. De certo modo, eu não conseguia acreditar naquilo.

William relatou que seus sentimentos de bem-estar não vinham de fora nem eram um “barato” induzido pelo medicamento. Na verdade, ele os sentia como um estado emocional que conhecia antes da depressão. Isso indicava para mim, e também para ele, uma restauração do bem-estar anterior em vez de um mascaramento do mal-estar.

William continuou sua psicoterapia comigo, e o teor de nossas sessões mudou drasticamente depois de ele ter respondido à imipramina. Pudemos começar para valer a desvendar os fatores psicológicos que contribuíram para sua depressão.

Talvez fosse possível argumentar que foi a experiência de William no hospital, e não a imipramina, que contribuiu significativamente para sua remissão. William, entretanto, estava deprimido havia mais de cinco anos consecutivos. É bastante improvável que ele possa ter experienciado uma remissão espontânea após duas ou três semanas tomando a imipramina.

Como a imipramina funcionava?

O primeiro modelo hipotético da depressão

Compreender o mecanismo dos efeitos antidepressivos da imipramina era crucial para nos ajudar a começar a desvendar a neurobiologia da depressão. O dr. Julius Axelrod, meu colega no Instituto Nacional de Saúde Mental, ganhou o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, em parte, por seu trabalho relacionado aos mecanismos básicos da síntese e metabolismo da noradrenalina e seu modo de ação e papel na depressão.

Axelrod descobriu que a imipramina aumentava os níveis de noradrenalina após um dia de administração e produzia resposta antidepressiva, enquanto a reserpina, um anti-hipertensivo que baixava a noradrenalina, induzia a depressão. Desse modo, os cientistas concluíram que a depressão estava associada a uma redução da noradrenalina no cérebro, e que medicamentos que aumentassem a noradrenalina no cérebro a tratavam com eficácia. Essa hipótese da noradrenalina para a depressão não se mostrou estritamente verdadeira após a realização de mais estudos, mas representou o primeiro modelo biológico para o papel dos mediadores neurais no que causa a depressão, abrindo caminho para a era moderna da psiquiatria biológica.

Julius Axelrod (ou Julie, como o chamávamos) nasceu em 1912 no Lower East Side da cidade de Nova York. Uma vez ele contou que queria cursar a graduação na NYU, mas que quando, durante a entrevista, pronunciou Houston Street como “Howston” – que era como os garotos da vizinhança a chamavam – e o diretor de admissões corrigiu sua pronúncia, Julie soube que não seria aceito. Assim, ele se tornou um dos muitos ganhadores do Prêmio Nobel a terem se formado no City College de Nova York nas décadas de 1950 e 1960.

Após terminar o mestrado na Universidade George Washington, Julie conseguiu emprego nos NIH, começando então uma jornada que teria efeitos profundos no futuro da psiquiatria e da medicina. O trabalho de Julie nos NIH era amplamente conhecido entre os pesquisadores de todo o mundo. Quando ele se aposentou, seu espaço no laboratório foi oferecido a muita gente, mas todos recusaram – conta a história que eles não achavam que um raio cairia duas vezes no mesmo laboratório, e eles estavam atrás de um Prêmio Nobel. Eu fiquei feliz em aceitar o espaço, já que não sou supersticioso, ou pelo menos não muito supersticioso, e não conduzia minhas pesquisas de olho nos prêmios que poderia ganhar.

Nos últimos anos de sua carreira, o laboratório de Julie (que eu assumi) ficava no corredor D2 do centro clínico. Mas boa parte do seu trabalho era feito no prédio 3, uma estrutura do tamanho de uma pequena escola de Ensino Fundamental, que também abrigava os laboratórios de outros cinco cientistas que, nos quarenta anos seguintes, viriam a ganhar o Prêmio Nobel: Arthur Kornberg, 1959, por elucidar o mecanismo da síntese do DNA e do RNA; Marshall Nirenberg, 1968, por desvendar o código genético; Chris Anfinsen, 1972, por explorar as características básicas da estrutura proteica; Michael Brown, 1985, por desvendar as minúcias do metabolismo de colesterol; e Stan Prusiner, 1997, por descobrir os príons.

O trabalho de Julie sobre a imipramina foi realizado em 1964. Antes disso, no entanto, Julie já tinha feito várias descobertas importantes. Em cada uma delas, mostrou sua capacidade de fazer a pergunta certa e traçar estratégias simples para conseguir uma resposta. Ele se interessava por como os medicamentos sintéticos eram processados em compostos mais simples no corpo apesar de serem substâncias externas. Ele descobriu um grupo de enzimas

no fígado encarregadas de decompor mais de 75% dos medicamentos sintéticos de então. Hoje, com milhares de novos medicamentos no mercado, essas enzimas ainda cumprem esse papel.

Julie descobriu o suposto mecanismo da ação da imipramina por meio de uma série de experimentos simples, porém sofisticados. Como já dissemos, ele descobriu que a imipramina aumentava rapidamente a neurotransmissão de noradrenalina e que a reserpina, um medicamento anti-hipertensivo que costumava levar à depressão, esgotava a noradrenalina no sistema nervoso central. A hipótese da noradrenalina foi publicada pela primeira vez por Joseph Schildkraut e William Bunney no final dos anos 1960. A noradrenalina está envolvida em muitos componentes da síndrome depressiva, dentre os quais ansiedade, nível de ativação, memória emocional, secreção do hormônio do estresse, apetite e sono, então ela parecia naturalmente suspeita de contribuir para o complexo de sintomas da depressão. Como a imipramina também aumenta a neurotransmissão de serotonina, uma deficiência de serotonina foi acrescentada como outra causa possível para a doença depressiva.

Praticamente todos os antidepressivos desenvolvidos ao longo dos quarenta anos seguintes foram projetados para afetar os níveis de noradrenalina e serotonina. William Bunney, um dos colegas de Julie, liderou muitos estudos clínicos que levaram à hipótese da noradrenalina para a depressão e foi um personagem-chave na história da psiquiatria biológica. Conhecido por quase todo mundo como Biff, ele teve uma notável carreira de vinte anos no centro clínico dos NIH. Fez muitas contribuições para nossa compreensão das características clínicas da depressão e para a elucidação dos primeiros conceitos dos mecanismos biológicos básicos subjacentes à doença depressiva, especialmente aqueles

que envolvem a noradrenalina. Como detalharei mais à frente, ele também foi fundamental para a avaliação da dopamina e da serotonina na depressão. Biff foi uma das primeiras pessoas que conheci nos NIH, e passei a gostar muito dele.

Biff ajudou a desenvolver uma série de estratégias para examinar a secreção de noradrenalina na depressão. Com Fred Goodwin, meu primeiro mentor, ele também estudou os efeitos de começar e parar um tratamento com lítio. Biff e Fred, repetidas vezes, constataram que pacientes que respondiam positivamente ao lítio recaíam quando o medicamento era retirado e voltavam a responder quando o medicamento era reiniciado. Essa foi a primeira validação convincente de que o lítio funcionava.

Após a graduação no Oberlin College, Biff cursou medicina na Penn e foi aceito em Yale para a residência, mas hesitou. Ele pensou em ir para o Colorado trabalhar em um pronto-socorro, esquiar nos fins de semana e terminar de escrever seu romance. O chefe da Psiquiatria em Yale escreveu que havia recusado 131 pessoas para a posição que agora oferecia a Biff, e que Biff precisava se decidir em 24 horas. Biff pensou no assunto e sentiu que talvez pudesse conseguir um bom material para um romance durante uma residência psiquiátrica, então aceitou a vaga.

Embora Biff nunca tenha terminado o romance, ele se apaixonou pela residência e pôde trabalhar com luminares como Tom Detre e Danny Freedman, dois ícones da psiquiatria americana. Quando, mais tarde, Biff foi trabalhar nos NIH, ele chefiou a Unidade de Pesquisa Clínica sobre Depressão, onde recebia os casos mais graves da doença. Muitos eram altamente suicidas. Ele se lembrava de um indivíduo que era físico. Após algumas semanas, o paciente foi liberado para um dia livre. Seguiu zelosamente as instruções da equipe para coletar urina em garrafas de amostragem para registrar

a secreção de cortisol. Então se dirigiu a uma ponte de 45 metros de altura sobre o rio Potomac e pulou. Deixou um bilhete: “Favor devolver esta garrafa ao dr. Bunney nos NIH”. Felizmente, um homem em um barco a remo o viu pular e salvou sua vida.

Biff finalmente deixou os NIH em 1982 para ir para a Universidade da Califórnia em Irvine, que tinha um dos melhores departamentos de neurobiologia do país. Foi presidente do Departamento de Psiquiatria e chefe de um programa de pesquisa. Teve uma carreira muito bem-sucedida lá, estudando biologia e neurobiologia molecular e aspectos moleculares dos distúrbios do ritmo biológico na depressão.

Avaliando a biologia da depressão de William

Avaliamos a função da noradrenalina em William por meio de infusões da própria noradrenalina e medições da noradrenalina em seu líquido cefalorraquidiano (LCR). Os dados revelaram que a função da noradrenalina estava nos limites superiores do considerado normal. Como observado, a noradrenalina está envolvida em muitos componentes da doença depressiva, como ansiedade, o nível de ativação, memória emocional, apetite e sono. Os níveis de dopamina em seu LCR também estavam baixos. Como a dopamina é crucial para a promoção da capacidade de prever e experienciar prazer, níveis baixos contribuem para a anedonia da depressão. Os níveis de serotonina de William também estavam baixos, em conformidade com evidências de estudos que mostravam níveis baixos de serotonina em pacientes deprimidos. A serotonina é um neurotransmissor-chave que restringe a amígdala e ativa o centro de prazer e recompensa, mas uma deficiência de

serotonina não está diretamente correlacionada à depressão, e a premissa da deficiência de serotonina na depressão não está plenamente estabelecida.

Como indivíduos melancólicos pareciam frequentemente estressados e ansiosos, medimos os níveis de hormônios do estresse no sangue de William e de outros durante todo o dia. Eles ficavam elevados continuamente, mesmo durante o sono. Esse achado sugeria que as anomalias biológicas de William provavelmente não se deviam ao estresse consciente em relação ao transtorno.

É típico que pacientes melancólicos tenham insônia, caracterizada por acordar nas primeiras horas da madrugada e por dificuldade de voltar a adormecer. Conduzimos diversos eletroencefalogramas durante o sono em William. Eles mostravam consistente diminuição do sono profundo e insônia generalizada. Também mostravam altos níveis de sono REM (com movimento rápido dos olhos), o tipo de sono associado aos sonhos. O sono REM ocorre normalmente no final do ciclo do sono, sinalizando que a pessoa está perto do estado de vigília. Todos nós precisamos de uma certa quantidade de sono REM, o qual está estreitamente articulado à atividade do sistema de estresse. Quando uma proporção grande demais do nosso tempo adormecido é gasta no estado REM, isso significa que o sistema de estresse está ativado.

Abrindo um parênteses: conduzir esses estudos demanda muito tempo, e participei deles em primeira mão. Realizei as infusões, as punções lombares, tirei sangue ao longo do dia e preparei as pessoas para os eletroencefalogramas durante o sono. Meus próprios ritmos do sono certamente sofreram nessa época da minha vida!

Estudamos William e muitos outros como ele enquanto tomavam placebo, durante o tratamento com antidepressivos e depois da

remissão da depressão induzida pelo antidepressivo. Constatamos uma associação na remissão com a normalização dos níveis de compostos como noradrenalina, dopamina e serotonina. Além disso, as taxas de secreção dos hormônios do estresse e os padrões do eletroencefalograma voltaram ao normal em quase todos os pacientes após a remissão da depressão induzida pelo antidepressivo.

William foi um dos felizardos que tiveram uma resposta positiva à imipramina. Infelizmente, no entanto, os antidepressivos não são uma cura instantânea. A imipramina e todos os outros antidepressivos padrão daquela época conseguiam induzir a remissão da depressão e resolver anomalias biológicas total ou parcialmente, mas isso só era possível em menos de 60% das vezes. Além do mais, os pacientes precisavam continuar tomando imipramina ou outros antidepressivos indefinidamente para melhorar suas chances de permanecer em remissão, e mesmo muitos que continuavam a tomar o medicamento indefinidamente acabavam tendo recaídas. Um importante artigo recente relatou que a taxa de recaída era maior se a imipramina ou outros antidepressivos fossem interrompidos aos doze meses em vez de serem continuados indefinidamente. Esses medicamentos também não trazem alívio imediato, e, em vez disso, levam de duas a três semanas para funcionar. A imipramina não é uma pílula mágica, mas realmente trouxe alívio para milhões de indivíduos.

Questionando a hipótese da noradrenalina para a depressão

Posteriormente, contestei essa hipótese, em parte mostrando que pacientes com depressão melancólica tinham níveis elevados de

noradrenalina no sangue e no líquido cefalorraquidiano coletado de hora em hora durante todo o dia. Também constatei que a administração crônica de imipramina em experimentos com animais provocava redução importante nos níveis de noradrenalina. Esses achados não eram inesperados, já que a noradrenalina produz ansiedade e ativação, duas das manifestações cardinais da depressão melancólica. Também sabemos que a imipramina não melhora a depressão assim que eleva os níveis de noradrenalina, mas que exige três ou quatro semanas para funcionar. Então o que estava realmente acontecendo? Qual era a verdadeira ligação entre a noradrenalina e a depressão?

Mais de quarenta anos após a descoberta da imipramina, os cientistas começaram a notar que pacientes deprimidos rotineiramente tinham anomalias na estrutura e no funcionamento de muitos componentes do sistema de estresse no cérebro. Algumas áreas mostravam claros sinais de neurodegeneração e eram significativamente menores que as mesmas áreas em pacientes não deprimidos. Eles também descobriram problemas em conexões entre células nervosas, na estrutura e no funcionamento das sinapses e no nascimento de novos neurônios em um componente especializado dos sistemas de estresse dos acometidos. A maioria dos antidepressivos melhorava boa parte dessas anomalias (se é que não todas) em duas a quatro semanas, mas não por meio da noradrenalina. Em vez disso, outros fatores contribuíam para os déficits nas estruturas e funções mencionadas, e também para a resolução desses déficits por meio de tratamentos com antidepressivos.

Nos últimos anos, pesquisas revelaram que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), um fator de crescimento que alimenta os neurônios,

é uma molécula-chave envolvida no mecanismo de ação dos tricíclicos (a imipramina e outros medicamentos) e dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS, ou SSRI na sigla em inglês). Ambas as classes de medicamentos estimulam ações do BDNF após as três semanas necessárias para seu funcionamento. O BDNF aborda e corrige diversos fatores da doença depressiva, incluindo problemas de perda de tecidos, integridade sináptica, interconexões entre os neurônios e nascimento de novos neurônios (isto é, a neurogênese), e reduz a morte prematura de neurônios e das células que os sustentam. De fato, a inativação do sistema BDNF aboliu a eficácia antidepressiva da imipramina e dos ISRS. Essa descoberta significou que precisávamos construir um novo modelo conceitual que explicasse o que eram esses processos e como sua desregulação codificava a síndrome depressiva – uma enorme parte da minha pesquisa e do que pretendo fazer neste livro.

No final do século 20, sabíamos que os antidepressivos padrão ajudavam alguns pacientes, mas não se podia confiar totalmente na sua eficácia, e que os pacientes muitas vezes tinham recaídas com eles, independentemente do tempo que os tomavam. Os planos para o século 21 envolviam desenvolver novas famílias de antidepressivos que agissem mais rapidamente, fossem eficazes em bem mais que 60% dos pacientes, tivessem menos efeitos colaterais, tivessem efeitos de longo prazo e que pudessem ser tomados com segurança por indivíduos deprimidos de todas as idades. Esses medicamentos, hoje, são uma realidade e serão discutidos em detalhes mais à frente.