

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO ACERCA DA INFLUÊNCIA DA EPIGENÉTICA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ALUNOS DE MEDICINA

Karine Franco¹, Renan Massahiro Okamoto Oishi², Sandra Cristina Catelan-Mainardes³

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR.
karinefranco98@hotmail.com

²Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. oishirenan@gmail.com

³Orientadora, Mestre, Departamento de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. sandra.mainardes@unicesumar.edu.br

RESUMO

Considerando a alta prevalência do transtorno depressivo maior (TDM) e a partir do entendimento de que a relação entre epigenética e o TDM é pouco explorada no âmbito acadêmico, este presente trabalho se propõe a avaliar o conhecimento dos estudantes de medicina do estado do Paraná quanto à influência dos fatores epigenéticos no TDM de maneira a instigar o modo como é apresentado, possibilitando diferentes abordagens de intervenção seja na atenção básica de saúde ou no próprio autogerenciamento do indivíduo. Como forma de avaliação será empregado um modelo de pesquisa de autoria própria, quantitativo, autoaplicado por meio de plataforma on-line Google Forms. Para o tratamento de dados será utilizado o software Microsoft Excel, auxiliando na formatação e análise dos dados obtidos. A análise dos resultados esperados deve evidenciar o conhecimento dos temas quando isolados e ressaltando a discrepância deste entendimento quando esses conteúdos estão relacionados. Deste modo espera-se demonstrar a relevância do tema tanto para a formação do médico generalista, quanto à vida dos participantes através dos riscos que os hábitos de vida podem predispor ao transtorno depressivo maior.

PALAVRAS-CHAVE: Processos Epigenéticos; Depressão; Estresse Psicológico.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença altamente prevalente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015), o número estimado de indivíduos com depressão ultrapassou 300 milhões no mundo. Destes, 11,5 milhões só no Brasil, representando 5,8% da população brasileira. Acomete, principalmente, indivíduos na puberdade, com um pico três vezes maior em pessoas de 18 a 29 anos quando comparado com pessoas acima de 60 anos. Ademais, o sexo feminino tem de 1,5 a 3 vezes mais chance desenvolver o TDM do que o sexo masculino (DSM-V; WHO, 2017). Por fim, estima-se que o TDM será a principal causa de carga de doença até o ano de 2030 (OMS, 2012).

Sendo reconhecidamente uma doença multifatorial, sofre interferência de fatores biológicos, psicológicos, sociais e ambientais tais como tabagismo, maus tratos na infância, conflitos interpessoais, estresse, traumas, obesidade, etilismo, que, através de mecanismos epigenéticos, contribuem para TDM (PARK *et al.*, 2019; BARBU *et al.*, 2020).

A epigenética é um fenômeno que envolve mudanças herdáveis e reversíveis da expressão gênica que não implicam na alteração da sequência de nucleotídeos do DNA, podendo ser potencialmente hereditária, porém, ambientalmente modificável. Os dois principais mecanismos de modificações epigenéticas são a metilação do DNA e a acetilação das histonas (SUN *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2019).

A metilação do DNA é o mecanismo no qual há adição enzimática de um grupo metil ao carbono cinco da citocina formando a 5-metil-citocina. Quando isso ocorre no promotor de um gene limita-se a transcrição gênica. Além disso, a acetilação de histonas é mediada pela adição de um grupo acetil aos resíduos de lisina, aumentando assim a atividade transcricional do segmento acetilado (LEVESQUE; SZYF; BOOIJ, 2016; PARK *et al.*, 2019).

Portanto, entende-se que a genética por si só não explica totalmente esta doença. Conforme exposto por Fraga (2015), mesmo possuindo a mesma carga genética, ao longo da vida, gêmeos monozigóticos acumulam inúmeras diferenças epigenéticas dadas as diferentes exposições ambientais. Diversos estudos também apontam para o mesmo caminho. Ding (2019) correlacionou o efeito crucial do estresse na etiologia do transtorno depressivo. Park (2019) apresentou a influência dos maus-tratos na infância, conflito interpessoal e trauma contribuindo para os transtornos mentais. Barbu (2020) comparou obesidade ao uso de tabaco e álcool, verificando que o tabagismo foi o principal fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TDM.

Há evidências crescentes acerca do forte impacto que o estresse, principalmente o estresse crônico e o estresse do início da vida exercem sobre o desenvolvimento de transtornos depressivos. Deste modo, eventos estressantes são fatores de risco para a predisposição do TDM, no entanto, estes fatores ambientais fazem parte de apenas uma parcela deste desenvolvimento. A contribuição genética, neste caso, é de aproximadamente ~ 40%, podendo ser aumentada para 75% na depressão recorrente (DING, 2019).

Estressores ambientais, tais como, maus-tratos na infância, conflitos interpessoais e traumas, podem interagir com o genoma humano através mecanismos epigenéticos e garantir mudanças na expressão do DNA que podem estar relacionadas ao comportamento anormal dos portadores de depressão (PARK, 2019).

Barbu (2020) investigou a associação entre o TDM e variações na metilação do DNA causados por fatores ambientais (obesidade, índice de massa corpórea, tabagismo, anos/maço e consumo de álcool) e para isto, criou uma ferramenta na tentativa de quantificar tais influências o “Methylation Risk Score – MRS” ou pontuação de risco de metilação. Comparando estes scores com o de portadores do TDM, o objetivo era verificar se estes poderiam servir como valor preditivo para a incidência do TDM entre 4 a 10 anos depois. Por fim, concluiu que embora o MRS tenha obtido um valor preditivo inferior ao “Polygenic Risk Score – PRS” ou pontuação de risco genético, a precisão e aplicabilidade clínica provavelmente aumentarão conforme os dados referentes à metilação do DNA tornarem-se mais acessíveis (BARBU *et al.*, 2020).

Ainda que os mecanismos fisiológicos da depressão sejam bem esclarecidos, sua associação com o ambiente ainda é limitada, progressos estão sendo feitos, portanto, trabalhos futuros se fazem necessários (LEVESQUE; SZYF; BOOIJ, 2016).

Sendo assim surgiu o interesse em investigar com relação ao conhecimento dos estudantes de medicina acerca da influência dos fatores epigenéticos sobre o transtorno depressivo maior.

2 METODOLOGIA

O estudo a ser realizado é caracterizado como descritivo com uma abordagem quantitativa no âmbito do conhecimento acerca do Transtorno Depressivo Maior e Epigenética, que será constituído por duas etapas.

Primeiramente, será realizado uma revisão de literatura a respeito do tema abordado nas bases de dados PubMed e Science Direct. Os estudos serão delimitados entre os anos de 2012 e 2020, as palavras-chave que vão ser usadas são: epigenética; depressão; transtorno depressivo maior; estresse ambiental; obesidade e tabagismo.

O delineamento amostral aleatório, utilizando como critério de inclusão estudantes de medicina do Estado do Paraná – Brasil, que cursam do primeiro ao décimo segundo período, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, das seguintes instituições: Universidade Cesumar, Universidade Estadual de Maringá, Centro Universitário Ingá, Universidade Paranaense, Centro Universitário Integrado e Pontifícia

Universidade Católica do Paraná. Como critério de exclusão os formulários que não estiverem preenchidos na íntegra. A pesquisa contará com uma participação voluntária, mediante a assinatura virtual do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela plataforma Google Forms anexado junto ao questionário.

A coleta de dados será realizada em uma etapa única com início em agosto e término em outubro de 2021, por intermédio de uma plataforma online: Google Forms, em que será aplicado um questionário com um roteiro semiestruturado sobre o conhecimento dos estudantes de medicina em relação à influência dos fatores epigenéticos no transtorno depressivo maior (link para acesso: <https://forms.gle/oVBTQ4KyQG6z9b2G9>). Os documentos preenchidos serão codificados com o intuito de preservar o anonimato dos entrevistados.

O questionário é composto por 4 seções, sendo as duas primeiras referentes ao aceite do TCLE e identificação do voluntário respectivamente. A terceira seção composta por 4 perguntas referentes ao conhecimento isolado de epigenética e depressão, enquanto que a quarta e última seção é composta por 5 perguntas na qual os assuntos estão relacionados.

Por fim, o tratamento dos resultados, a inferência e a interpretação dos principais achados se baseiam nas respostas do questionário e serão colocados em quadros descritivos, tabulados com auxílio do software Microsoft Excel, por meio de planilhas, que possibilitará o manejo de dados e integralidade as informações coletadas. A análise dos resultados será feita por meio da estatística descritiva, construindo-se gráficos, tabelas e medidas descritivas, no qual são acrescentadas inferências específicas sobre o conteúdo de acordo com a literatura específica, pertinente e atual sobre o tema.

O projeto será encaminhado para aprovação pelo Comitê Permanente em Ética em Pesquisa com Seres Humanos (COPEP) da Universidade Cesumar. Os participantes antes das entrevistas serão esclarecidos quanto ao objetivo do estudo e a seus direitos, conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, e neste momento assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de maneira online.

3 RESULTADOS ESPERADOS

Embora os temas epigenética e depressão estejam presentes na grade curricular do curso de medicina, pouco é abordado e muito se tem negligenciado sobre a influência destes fatores em conjunto. Diante disso, espera-se um entendimento pelos temas quando isolados, porém acreditamos não ser de domínio geral os fatores ambientais que influenciam diretamente a epigenética da depressão. O fato que corrobora esta hipótese se baseia na atualidade sobre o tema e na observação de que alguns estudantes de medicina compartilham de hábitos de vida conhecidamente deletérios, tais como tabagismo, obesidade, estresse e consumo de álcool.

Concomitantemente, espera-se um maior entendimento sobre o tema por parte dos alunos que se encontram no fim do curso, visto que o conteúdo de genética das instituições participantes não é abordado no primeiro ano. Ademais, pretende-se conscientizar quanto aos riscos que estes hábitos através de mecanismos epigenéticos podem predispor ao TDM para si próprios e para seus descendentes. Por fim, almejamos proporcionar conhecimento e instigar à mudança no estilo de vida dos participantes da pesquisa e contribuir para a formação do médico generalista.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5** [Recurso eletrônico]. Tradução M. I. C. Nascimento. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2014.

BARBU, MIRUNA C. *et al.* **Epigenetic prediction of major depressive disorder**. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523041/>. Acesso em: 22 set. 2020.

DING, YUQIANG; DAI, JINXIA. **Advance in stress for depressive disorder**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784962/>. Acesso em: 06 mar. 2021.

LEVESQUE, MELISSA L.; SZYF, MOSHE; BOOIJ, LINDA. **Epigenetic Mechanisms in Depression**. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128024560000066?via%3Dihub>. Acesso em: 17 dez. 2020.

PARK, CAROLINE *et al.* **Stress, epigenetics and depression: a systematic review**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005627/>. Acesso em: 06 mar. 2021.

SUN, HAOSHENG; KENNEDY, PAMELA J; NESTLER, ERIC J. **Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation**. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22692567/>. Acesso em: 22 set. 2020.

WHO. World Health Organization. **Depression and other common mental disorders**. Genebra, 2017.