

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Camila da Silva Lima

**CORRELAÇÃO ENTRE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E
DEPRESSÃO: EVIDÊNCIA DE UMA CONEXÃO
PSICONEUROIMUNOLÓGICA**

SÃO PAULO

2015

Camila da Silva Lima

**CORRELAÇÃO ENTRE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E
DEPRESSÃO: EVIDÊNCIA DE UMA CONEXÃO
PSICONEUROIMUNOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a e
Dr^a. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina

SÃO PAULO

2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Lima, Camila da Silva

Correlação entre citocinas pró-inflamatórias e depressão: evidência de uma conexão psiconeuroimunológica / Camila da Silva Lima. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2015.
69 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina
(Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2015.

Camila da Silva Lima

**CORRELAÇÃO ENTRE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E
DEPRESSÃO: EVIDÊNCIA DE UMA CONEXÃO
PSICONEUROIMUNOLÓGICA**

São Paulo, 28 de outubro de 2015

Professor Orientador

Prof. Dr. Mauro Fantini

DEDICATÓRIA.

Dedico esse trabalho aos meus pais, Laudir e Dalva, por sempre acreditarem que seria capaz de realizar um dos meus sonhos, pelo amor incondicional e apoio, por investirem nesse sonho junto comigo. Mãe, você sempre acreditou em mim e viveu junto comigo esse sonho, se cheguei até aqui é porque a cada queda você me segurou, me levantou e me deu forças para continuar. Pai, você investiu seu tempo e dinheiro nos meus estudos, acredita que esse investimento terá retorno e que esse retorno será breve. Vocês nunca desistiram dos meus sonhos, nunca deixaram de me apoiar e sempre se mostraram orgulhosos de mim, se hoje estou a um passo de me tornar biomédica é graças a vocês. Não sei como agradecer tudo que fizeram por mim, amo vocês, vocês são meus exemplos de vida, honestidade e amor. Além dos meus pais, quero dedicar esse trabalho a uma pessoa muito especial, que apesar de não estar mais comigo foi a pessoa que sempre acreditou em mim e que sempre teve esperança que eu seria capaz de conquistar tudo que eu desejasse, minha avó Eurídes Rosária, esteja onde estiver saiba que sou extremamente grata a você por sempre me receber com um sorriso no rosto, sempre me incentivar a seguir meus sonhos e por ter acreditado no meu sonho desde quando eu era uma criança, você foi um exemplo de mulher, mãe, avó, humildade e sempre será meu exemplo de amor incondicional. Te amo, e sempre vou te amar.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ter me proporcionado saúde, inteligência, forças e a oportunidade de estudar em uma grande instituição.

Agradeço aos meus pais, Laudir e Dalva, pelo apoio emocional, financeiro e por sempre estarem ao meu lado durante todos esses anos. Aos meus irmãos, Ederson e Luiz Henrique, que apesar de todas as brigas de irmãos, sempre acreditaram em mim, me apoiaram e torceram pelo meu sucesso.

Agradeço a todos meus familiares e amigos que sempre compreenderam minhas ausências, que me apoiaram e me ajudaram todos esses anos. Em especial as minhas colegas de classe Thais Pereira e Marisa Langeani, por estarem comigo esses anos, por todos os trabalhos realizados juntas, por todos os momentos de distração e por tornarem minhas manhãs bem mais divertidas.

Agradeço ao meu namorado, Jean, que sempre esteve do meu lado e fez o possível para me ajudar, sempre me apoiou e compreendeu as ausências que tive durante esses anos, minhas crises de ansiedade e respeitou minha prioridade aos estudos. Serei eternamente grata por tudo que ele fez e faz por mim.

Agradeço a todos os professores que sempre estiveram dispostos a responder meus e-mails e retirar minhas dúvidas, inclusive fora dos horários de aula. Por toda a sabedoria passada a nós alunos, não só referente às matérias estudadas, mas também quanto a ser uma boa pessoa e um bom profissional.

Agradeço a minha orientadora Prof^a e Dr^a Beatriz Palma Xylaras pela orientação, por aceitar esse compromisso de forma inesperada e disponibilizar seu tempo e conhecimento a esse trabalho. Obrigada por acreditar no meu potencial.

Muito obrigada a todos que estiveram comigo esses anos de graduação. Serei eternamente grata por tudo que fizeram por mim.

“Meu objetivo é simples. É a compreensão completa do universo, por que ele é assim e por que existe.”

(Stephen Hawking)

LIMA, Camila da Silva. **Correlação entre citocinas pró-inflamatórias e depressão: evidência de uma conexão psiconeuroimunológica.** 2015. 69f. Dissertação (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

O termo depressão pode caracterizar tanto um estado afetivo normal, um sintoma, uma síndrome ou uma doença. O indivíduo deprimido possui uma fisionomia clássica, expressão facial triste, olhar melancólico, testa franzida, ombros curvados e tendência ao choro ou olhar apreensivo. A prevalência na população geral é de 7,4%, sendo mais comum em mulheres entre 15 e 29 anos e menos frequente em indivíduos com mais de 50 anos. A depressão pode durar semanas, meses ou em casos crônicos, anos. A etiologia da depressão não é totalmente esclarecida, é uma doença de característica multifatorial com influências ambientais, psicológicas e genéticas. Existem diversos tipos de depressão, entre elas a depressão unipolar, nesse tipo é possível classificar três subtipos: a depressão maior, a distímia e as depressões subliminares. A depressão maior, que se trata de um distúrbio comum e possivelmente fatal, sendo uma das principais causas de incapacidade, e pode ser caracterizada pela ativação da resposta imunoinflamatória, por isso, várias teorias referem-se à depressão como um fenômeno psiconeuroimunológico. **Objetivo:** apresentar a teoria da psiconeuroimunologia na depressão, enfatizando a relação das alterações fisiológicas induzidas pelo aumento da inflamação em indivíduos depressivos. **Métodos:** Revisão bibliográfica de artigos científicos e livros. **Revisão da literatura:** Hoje, é amplamente aceito que muitas das mudanças psicológicas e comportamentais estejam associadas a processos inflamatórios causados por citocinas pró-inflamatórias produzidas por células imunes ativadas. Dependendo do grau da inflamação essa resposta pode se tornar sistêmica e ascender ao cérebro. No cérebro, as citocinas são as responsáveis pela ativação neural e neuroendócrina, regulam o crescimento e proliferação de células da glia, modulam as atividades de peptídeos opióides e são capazes de ativar o eixo HPA e modular o metabolismo das monoaminas. **Conclusão:** O comportamento depressivo pode sim estar ligado a processos inflamatórios, mas, a depressão não é, obrigatoriamente, relacionada à inflamação.

Palavras chave: 1. Depressão 2. Citocinas 3. Hidrocortisona 4. Sistema hipófise – suprarrenal

ABSTRACT

LIMA, Camila da Silva. **Correlation between proinflammatory cytokines and depression: evidence of a psiconeuroimmunology connection.** 2015. 69f. Dissertation (Bachelor of Biomedicine)- Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

The term depression can characterize a normal affective state, a symptom, a syndrome or a disease. The depressed person has a classic physiognomy, sad facial expression, wistful look, brow furrowed, shoulders hunched and tendency to cry or look apprehensive. The prevalence in the general population is 7.4%, being more common in women between 15 and 29 years old and less common in individuals over 50 years. Depression can last for weeks, months or in chronic cases, years. The etiology of depression is not fully understood, is a disease of multifactorial trait with environmental, psychological and genetic influences. There are many types of depression, including unipolar depression, this type of depression is possible to classify three types: major depression, dysthymia and subthreshold depressions. The major depression that it is a common and potentially fatal disorder, and a major cause of disability, and can be characterized by activation of immunoinflammatory response, therefore, various theories relate depression as psiconeuroimunológico phenomenon. **Objective:** to present the theory of psychoneuroimmunology in depression, emphasizing the relationship of the physiological changes induced by increased inflammation in depressed individuals. **Methods:** Literature review of scientific articles and books. **Literature review:** Today, it is widely accepted that many of the psychological and behavioral changes are associated with inflammation caused by proinflammatory cytokines produced by activated immune cells. Cytokines are molecules that act in the inflammatory response orchestrated by the innate immune system to respond to any sign of danger. Depending on the severity of the inflammation response that can become systemic and reach the brain. In the brain, cytokines are responsible for neural and neuroendocrine activation, regulate the growth and proliferation of glial cells, modulates the activity of opioid peptides and are able to activate the HPA axis and modulate metabolism of the monoamines. Today, it is widely accepted that many of the psychological and behavioral changes are associated with inflammation caused by proinflammatory cytokines produced by activated immune cells. Depending on the degree of inflammation that response can become systemic and ascend to the brain. In the brain, cytokines are responsible for neural and neuroendocrine regulate the growth and proliferation of glial cells, modulates the activity of opioid peptides and are able to activate the HPA axis and modulate metabolism of the monoamines. **Conclusion:** The depressive behavior can be linked to inflammatory processes, but the depression is not necessarily related to inflammation.

Keywords: 1. Depression 2. Cytokines 3. Hydrocortisone 4. System pituitary - adrenal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da serotonina.....	22
Figura 2. Estrutura da dopamina.....	23
Figura 3. Estrutura da norepinefrina.....	24
Figura 4. Estrutura do Cortisol.....	34
Figura 5. Retroalimentação do eixo HPA.....	35
Figura 6. Ilustração da Interação entre o sistema imune, SNC e sistema endócrino.....	41
Figura 7. IDO e a via da quinurenina.....	52

LISTA DE SIGLAS

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos mentais.

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

5-HT – 5-hidroxitriptamina (serotonina)

MAO – Enzima Monoaminoxidase

SNC – Sistema Nervoso Central

AMPC – Monofosfato cíclico de Adenosina

IMAO – Inibidores de monoaminoxidase

ADT – Antidepressivos Tricíclicos

IRSS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

RNA – Ácido Ribonucléico

IL-1 – Interleucina 1

IL-2– Interleucina 2

IL-4– Interleucina 4

IL-5– Interleucina 5

IL-6– Interleucina 6

IL-10– Interleucina 10

IL-12– Interleucina 12

IL-13– Interleucina 13

TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

IFN - Interferon

NK – Natural Killer

COX – Enzima ciclooxygenase

HPA – Eixo hipotálamo – hipófise - adrenal

AIDS–Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

IgG – Imunoglobulina G

IgE – Imunoglobulina E

MHC – Complex Principal de Imunocompatibilidade

Th1 – células T *helper* 1

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

CRH- Hormônio Liberador de Corticotropina

REM–sono de Movimento Rápido dos Olhos

SNS – Sistema Nervoso Simpático

LCR– Líquido Cefalorraquidiano

DEX - dexametasona

GR – Receptores de Glicocorticóides

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

PCR – Proteína C reativa

NF-kB – Fator Nuclear kB

IDO- Enzima indolamina-2,3-dioxigenase

KAT II – Quinurenina aminotransferase II

KMO – Quinurenina-3-monooxidase

3-HAO – 3-hidroxi-ácido antralínicooxigenase

MAPK – via da ProteínaCinase Ativada por Mitógeno

STAT1 – via Transdutora de Sinal e Ativadora de Transcrição 1

IRF – Fator regulador de Interferon

NMDA – Receptor N-metil-D-aspartato

SUMÁRIO

1	Introdução.....	15
1.1	Depressão.....	15
1.2	Causas.....	16
1.3	Classificação.....	18
1.3.1	Depressão unipolar.....	18
1.3.2	Depressão maior.....	18
1.3.3	Distímia.....	19
1.3.4	Depressões subliminares.....	20
1.3.5	Depressão bipolar.....	20
1.4	Teoria monoaminérgica.....	21
1.4.1	Monoaminas.....	21
1.4.2	Antidepressivos.....	25
1.4.3	Tempo de ação dos antidepressivos.....	27
1.5	Citocina.....	28
1.5.1	IL-1.....	30
1.5.2	IL-6.....	31
1.5.3	TNF α	32
1.5.4	INF.....	33
1.6	Cortisol.....	34
2	Objetivo.....	37

2.1 Objetivo do trabalho.....	37
2.2 Objetivo Secundário.....	37
3 Metodologia.....	38
4 Revisão da Literatura.....	39
4.1 Psiconeuroimunologia, teoria da correlação entre sistema imune e nervoso.....	39
4.2 Estresse, sistema imune e depressão.....	42
4.3 Estresse, eixo HPA e depressão.....	43
4.4 Influência das citocinas pró-inflamatórias na depressão.....	46
4.4.1 Depressão e o sistema imune.....	46
4.4.1.1 NF-kB e BDNF	47
4.4.2 Citocinas no SNC.....	48
4.4.3 Citocinas e o eixo HPA.....	49
4.4.4 Citocinas e neurotransmissores.....	50
4.4.4.1 Enzima IDO e a depressão.....	50
4.4.4.2 Citocinas e antidepressivos.....	52
4.5 Depressão é um processo inflamatório?.....	53
5 Considerações Finais.....	57
6 Conclusão.....	58
Referências.....	59

1. Introdução

1.1 Depressão

O termo depressão pode caracterizar tanto um estado afetivo normal, um sintoma, uma síndrome ou uma doença. Por exemplo, no luto a depressão é um estado normal e compreensível. Já a depressão como sintoma pode surgir em outras condições médicas e mentais em resposta a um estresse físico, social, psicológico ou econômico. Para a diferenciação no diagnóstico de sintoma depressivo e de episódio depressivo, considera-se o comprometimento cognitivo e da capacidade hedônica (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007).

Toda via, a síndrome depressiva pode ocorrer em diversas doenças, psiquiátricas, ou não, pode ocorrer devido o uso de medicamentos ou abuso de substâncias como álcool ou drogas. Ela se diferencia dos demais quadros devido a sua evolução clínica (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007). A síndrome depressiva é a mais relatada, e trata-se de uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população em geral, em que deve haver a presença da perda de interesse e alteração no humor por pelo menos duas semanas, além de diversos outros sintomas relacionados, tais como alterações psicomotoras e de sono, redução no grau de concentração, variação de peso corporal e perda de energia (DSM-IV, 1994).

O indivíduo deprimido possui uma fisionomia clássica, expressão facial triste, olhar melancólico, testa franzida, ombros curvados e tendência ao choro ou olhar apreensivo. Há alguns sintomas clássicos da depressão, o humor depressivo, falta de interesse e motivação, prostração psicomotorora e redução ou ausência da capacidade hedônica (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007). Uma porcentagem dos doentes deprimidos apresentam pensamentos de morte com tendência suicida (TERRA, 2008).

O humor também pode ser irritável, manifestado pela tendência de se sentir facilmente incomodado com tudo, mal-humorado e muito sensível a estímulos negativos, esse tipo de humor na depressão é mais comum em crianças e adolescentes. Em alguns casos de depressão não há predominância de humor, por

exemplo nas depressões em que predomina a apatia, ausência de tristeza ou irritação (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007).

Tabela 1. Sintomas fundamentais da depressão

Humor depressivo, irritável e/ou falta de interesse e motivação
Redução de energia, fadigabilidade
Redução da capacidade hedônica
Lentificação psicomotora
Pensamentos e sentimentos negativos
Insônia/hipersonia, aumento/redução do apetite/peso, dores difusas.

Fonte: Adaptado de (LOUZÃ; ELKIS, 2007). Adaptado.

A prevalência na população geral é de 7,4%, sendo mais comum em mulheres entre 15 e 29 anos e menos frequente em indivíduos com mais de 50 anos (HAWTHORNE; GOLDNEY; TAYLOR, 2008). A depressão pode durar semanas, meses ou em casos crônicos, anos. Aproximadamente 20% dos casos de depressão se cronificam. A depressão é uma doença de natureza recorrente, ou seja, apresenta 50% de chances de ocorrer novos episódios após o primeiro, 70% de chances de novos episódios após o segundo e mais de 85% de chances de novos episódios após o terceiro episódio depressivo. Em casos de recuperação completa, o risco de recorrência após dois anos é de 23%, 60% após cinco anos e 80% após dez anos (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007).

1.2 Causas

A etiologia da depressão não é totalmente esclarecida, é uma doença de característica multifatorial com influências ambientais, psicológicas e genéticas (DSM-IV, 1994). Entre uma das possíveis causas esta apontado o estresse, em cerca de 60% dos casos de depressão há relatos de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial (JOCA; PADOVAN; GUIMARÃES, 2003). Já se sabe que o estresse psicossocial é um fator de risco para o desenvolvimento da depressão e é possível identificar um ou mais estressores iniciais para todos os quadros depressivos (KENDLER et al, 2000).

A sensibilidade ao estresse na depressão é, em partes, específica do gênero. Ou seja, apesar de homens e mulheres serem sensíveis ao estresse a resposta de cada gênero varia de acordo com o estressor. Normalmente, os homens são mais propensos a ter episódios depressivos com estressores de caráter afetivo e do ambiente de trabalho, enquanto as mulheres são mais sensíveis a estressores decorrentes de dificuldades no dia-a-dia, doenças graves e o luto. As mulheres geralmente mostram mais resposta ao estresse quando comparadas aos homens, e isso corrobora com as estatísticas que apontam maior incidência de depressão em mulheres (KENDLER; THORNTON; PRESCOTT, 2001).

O primeiro episódio depressivo costuma ser reativo, ou seja, desencadeado por estressores psicossociais importantes, enquanto os episódios subsequentes se tornam cada vez mais endógenos, ou seja, desencadeados por estressores menores ou episódios espontâneos. Há evidências consistentes de que episódios depressivos recorrentes promovem a perda do volume hipocampal e em outras regiões do cérebro. Tal diminuição está diretamente relacionada com a duração dos episódios depressivos, sugerindo que a depressão não tratada corretamente induz ao aumento da sensibilidade ao estresse, e por consequência, aumentando o risco de recorrências com um pequeno intervalo entre elas (KESSING; HANSEN; ANDERSEN, 2004).

Sabe-se que os distúrbios do sono também estão associados com o desenvolvimento da depressão, foi verificado que pessoas que sofrem de insônia apresentam maior predisposição para desenvolver doenças psiquiátricas. Há, também, casos de hipersonolência diurna causando alterações no humor e no comportamento, devido o aumento do cortisol decorrente das mudanças que ocorrem nos sistemas imune e endócrino desses indivíduos (MULLER; GUIMARÃES, 2007). Indivíduos depressivos relatam queixas pertinentes a mudanças nos padrões de sono, principalmente, a insônia. Apenas 10% a 20% dos casos são de queixas pertencentes a hipersonolência noturna e diurna (CHELLAPPA; ARAÚJO, 2007).

Outras evidências comprovam que a depressão trata-se de uma doença genética, isso sugere que o comportamento social dos pais e outros fatores de risco ambientais não são os únicos responsáveis pela patogênese da doença. Estudos

atuais mostram que 30-40% da susceptibilidade a depressão vem da influência genética, sendo que 60-70% da susceptibilidade influencia os demais fatores de risco (SULLIVAN; NEALE; KENDLER, 2000). Isso é observado em famílias com indivíduos depressivos, em que parentes de primeiro grau possuem maiores tendências de desenvolver o mesmo tipo de depressão (CANALE; FURLAN, 2006).

Alguns estudos já mostraram que os fatores hereditários estariam ligados a genes dominantes com penetração incompleta. Nas famílias com indivíduos depressivos foi visto que os genes ligados ao sistema HLA, no cromossomo 6, possuem uma relação com a susceptibilidade a depressão. Já estudos mais recentes, apontam que os genes localizados nos cromossomos 4, 18 e 21 estão ligados a depressão bipolar (CANALE; FURLAN, 2006).

1.3 Classificação

1.3.1 Depressão unipolar

Existem diversos tipos de depressão, entre elas a depressão unipolar, em que a oscilação de humor é sempre no mesmo sentido, pode ser de característica não familiar em cerca de 75% dos casos, ou seja é desencadeada por fatores externos, como por exemplo, o estresse, ou pode ser de característica familiar/endógena em cerca de 25% dos casos, normalmente não relacionada a fatores externos (RANG et al, 2004).

A depressão unipolar se caracteriza por conter apenas sintomas depressivos, portanto, não apresenta episódios de mania ou hiperatividade. Nesse tipo de depressão é possível classificar três subtipos: a depressão maior (pode ser de episódio único ou de episódios recorrentes), a distímia (quadro crônico) e as depressões subliminares (depressão menor, transtorno depressivo breve recorrente e depressão sintomática subsindrômica) (BAUER et al., 2009).

1.3.2 Depressão Maior

A depressão maior, um distúrbio comum e possivelmente fatal, está associado a principal causa da incapacidade (MOUSSAVI et al, 2007). Pode ser caracterizada pela ativação da resposta imunoinflamatória, por isso, várias teorias

referem-se a depressão como um fenômeno psiconeuroimunológico, pois baseiam-se na ideia de que o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias está relacionado, diretamente, com os sintomas apresentados nos quadros depressivos (SZELÉNYI; VIZI, 2007).

A depressão maior possui característica melancólica e reflete potencialmente desregulação da resposta ao estresse (SPASOJEVIC; JOVANOVIC; DRONJAK, 2015). Ela apresenta sintomas de humor depressivo, tristeza, perda de interesse, falta de sentimentos de prazer, conhecidos como anedonia, sentimentos de culpa e baixa autoestima, distúrbios do sono e do apetite, baixo consumo de energia e baixa concentração durante um período de duas semanas (DSM-IV, 1994). A depressão maior é uma das epidemias mais modernas que compromete a qualidade de vida do indivíduo (CASSANO; ARGIBAY, 2010).

Este é o principal tipo de depressão associado com a idealização suicida. O diagnóstico de depressão maior estava presente em aproximadamente 66% dos casos de suicídio já reportados no Brasil. Sendo que, 74,4% dos suicídios estavam relacionados com o primeiro episódio de depressão maior. Sabe-se que apenas 10% dos casos de suicídio não possuíam nenhuma relação com transtornos psicológicos (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

1.3.3 Distímia

Outro tipo, esse mais brando é a distímia. O conceito de distímia vem sofrendo diversas mudanças, hoje está incluído nos transtornos de humor, pertencentes às depressões crônicas. Sendo assim, a distímia é definida como uma forma de depressão crônica, não episódica, de sintomatologia mais branda que a observada na depressão maior. Apesar dos sintomas mais brandos, a cronicidade e a ausência do reconhecimento da doença pode prejudicar a qualidade de vida dos indivíduos de maneira igual ou maior que o prejuízo causado nas outras depressões (SPANEMBERG; JURUENA, 2004).

Os pacientes com distímia normalmente são sarcásticos, niilistas, rabugentos, exigentes e queixosos, apresentam tristeza e preocupação com a inadequação. Na maioria dos casos, esses sintomas surgem antes dos 25 anos de idade. Sua

prevalência é de aproximadamente 3% a 6% da população mundial. Assim como a depressão maior, a distímia é duas vezes mais frequente em mulheres e em pessoas solteiras ou insatisfeitas com seus relacionamentos (SPANEMBERG; JURUENA, 2004).

Esse transtorno depressivo é classificado em duas categorias, a primeira quando é iniciado antes dos 21 anos de idade, chamada de distímia de início precoce, e a segunda quando iniciada após os 21 anos de idade, conhecida como distímia de início tardio. Entretanto, a distímia pode ter início em qualquer idade, porém, quando ocorre em crianças e adolescentes os sintomas são de déficit de atenção, hiperatividade e enurese ou encoprese, e os sintomas vegetativos são mais brandos, diferentes do que é observado em adultos (JIMÉNEZ-MALDONADO et al., 2013).

Quando a distímia é de início precoce pode progredir para vida adulta, e o indivíduo desenvolve uma visão pessimista do mundo, humor distorcido e baixa autoestima. Apesar de ser uma doença que progride em função ao convívio social, há relatos que indivíduos com distímia tendem a investir sua energia e esforços principalmente no trabalho e demonstram desinteresse e falta de energia em atividade de lazer e sociais (JIMÉNEZ-MALDONADO et al., 2013).

1.3.4 Depressões subliminares

Depressões subliminares são doenças psiquiátricas com critérios pertencentes aos quadros de depressão unipolar, mas sem critérios suficientes para serem classificadas como depressão maior ou distímia. Normalmente mais prevalente que a depressão maior, é capaz de afetar a qualidade de vida e rotina do indivíduo depressivo tanto quanto as demais depressões. Hoje, esse tipo de depressão é considerado como a fase prodrômica da depressão, devido as alterações cerebrais encontradas nos mesmos locais, apenas menos críticas que as presentes na depressão maior (LI et al., 2015).

1.3.5 Depressão bipolar

A depressão bipolar nada mais é do que os episódios depressivos que ocorrem em portadores do transtorno bipolar. Esse tipo de depressão apresenta

sintomas atípicos, ocorre a inversão dos sintomas vegetativos da depressão unipolar e o aumento da sensibilidade à rejeição (LAFER; SOARES, 2006). Por estar associada ao transtorno bipolar ela é vista como uma doença crônica e grave que afeta cerca de 1,3% da população (MACHADO-VIEIRA; SOARES, 2007).

Aciclotimia, que é um dos tipos de depressão bipolar, é caracterizada por episódios recorrentes de depressão e períodos de hipomania ou hipertimia. Nos períodos de hipertimia, os indivíduos com esse quadro têm o humor e autoestima elevados, extravagância econômica, de sexualidade e de irritabilidade. O curso da ciclotimia é imprevisível, com diferentes padrões e duração e periodicidade incertas, inclui estados mistos de depressão e hipertimia em ciclagens rápidas (LUQUE; BERRIOS, 2011).

1.4 Teoria monoaminérgica

Por décadas explicaram-se as bases biológicas da depressão com a teoria monoaminérgica, essa teoria propõe que a depressão seja decorrente a uma diminuição na disponibilidade de alguns neurotransmissores, por exemplo, a serotonina e a norepinefrina. Porém, estudos mostram que outros sistemas podem estar envolvidos nas bases biológicas da depressão, entre eles a participação do sistema imune e endócrino (NISHIDA et al, 2002).

Essa teoria descoberta na década de 1960, afirma que a causa da depressão é um déficit funcional das monoaminas em certas regiões do cérebro (RANG et al, 2004). Acredita-se que a base da fisiopatologia da depressão é subjacente a um esgotamento dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina (HASLER, 2010).

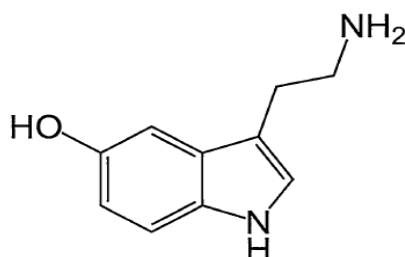
1.4.1 Monoaminas

A serotonina é uma monoamina que foi caracterizada primeiramente como uma substância vasoconstritora. Ela é encontrada distribuída amplamente na natureza, está presente tanto no reino animal quanto vegetal. Nos mamíferos a serotonina é encontrada em diversos tecidos e células, como no sangue, tecido nervoso, plaquetas e células gastrointestinais (GELLYNCK et al., 2013).

Apesar da sua ampla distribuição no organismo, apenas 1% da concentração de serotonina está presente no cérebro, nas regiões dos núcleos da rafe do mesencéfalo, difundindo para o córtex cerebral, hipocampo, sistema límbico, hipotálamo e medula espinhal (GELLYNCK et al., 2013).

Sua estrutura química é identificada como 5-hidroxitriptamina (5-HT). A serotonina tem como precursor o triptofano, que sofre ação da enzima triptofano hidroxilase, originando um produto denominado de L-5-hidroxitriptofano. Essa é vista como a etapa limitante da síntese da 5HT, devido seu gasto energético. O produto dessa primeira etapa é descarboxilado devido à ação da enzima L-5-hidrxitriptofano descarboxilase, originando a 5-HT (Figura 1) (DELUCIA et al, 2007).

Figura1. Estrutura da serotonina (5-hidroxitriptamina)



Fonte: (GELLYNCK et al., 2013)

Depois de produzida, a 5-HT é armazenada em vesículas ou liberada nas fendas, uma vez livre, pode ser recaptada através de transportadores presentes nas células. Por ser uma amina, pode sofrer degradação pela ação da enzima MAO, originando um produto denominado de 5-hidroxiindolacetaldeído, que por sua vez sofre a ação da enzima aldeído desidrogenase tendo como produto final o ácido 5-hidroxiindolacético. Esse ácido pode seguir por uma via em que ocorre a redução do grupo acetaldeído para álcool, dando origem ao principal metabólito da degradação da 5TH, o 5-hidroxitriptafol, que é eliminado normalmente pela urina conjugado a ácido glicurônico ou sulfato (DELUCIA et al, 2007).

Muitos tipos diferentes de tecidos estão susceptíveis as ações da serotonina, devido aos diversos receptores que essa amina possui, eles são classificados como receptores 5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4, 5HT5, e assim por diante. Os subtipos desses receptores são classificados por letras, por exemplo, o 5HT1_A que é encontrado

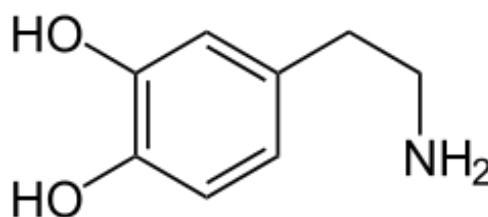
principalmente no cérebro e tem relação direta com as alterações de humor e comportamento (DELUCIA et al, 2007).

A dopamina é um neurotransmissor que atua no controle motor, nas funções endócrinas e cognitivas, na compensação e na emotividade. A dopamina induz diversas respostas como suprimir a liberação de aldosterona, estimular diretamente a excreção renal de sódio, suprimir a liberação de norepinefrina nos terminais simpáticos, promove o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, retarda o esvaziamento gástrico, promove a dilatação da circulação arterial renal e mesentérica, regula a atividade de neurônios colinérgicos do estriado e a liberação de acetilcolina, além de participar da regulação hemodinâmica, do transporte de eletrólitos e secreção de renina (ESTEVINHO; FORTUNATO, 2003).

No SNC está relacionada, principalmente, em quatro vias, envolvendo o mesencéfalo, a via responsável pelas zonas motoras; a via do mesencéfalo para os lobos frontais, responsáveis pela atenção e orientação; a via do mesencéfalo para o sistema límbico, responsável pelas respostas emotivas; e, por fim, a via relacionada com a liberação de hormônios pela hipófise (ESTEVINHO; FORTUNATO, 2003).

A síntese da dopamina é iniciada com a tirosina, um aminoácido, que é convertido em L-dopa pela enzima tirosina hidroxilase, a L-dopa sofre a ação da enzima dopa descarboxilase, originando a dopamina (Figura 2). Após sua síntese a dopamina é armazenada em vesículas e liberada por exocitose devido ao aumento da concentração de cálcio intracelular. Uma vez liberada a dopamina se difunde e liga-se a receptores dopaminérgicos (D1, D2a, D2b, D3, D4 e D5), pode ser recaptada pelo neurônio pré-sináptico e reincorporada a vesículas para ser reutilizada posteriormente (ESTEVINHO; FORTUNATO, 2003).

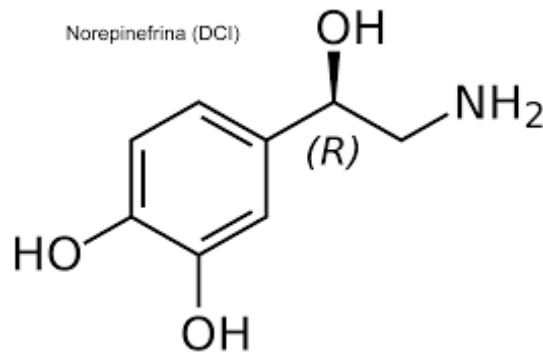
Figura2. Estrutura da dopamina.



Fonte: Acervo público

A norepinefrina, assim como a dopamina, tem como precursor a tirosina, após a cascata de enzimas que atuam para síntese de dopamina pode ocorrer uma reação de hidroxilação e metilação sobre essa amina, gerando a norepinefrina como produto final (figura 3) (DELUCIA, 2007).

Figura3. Estrutura da norepinefrina.



Fonte: Acervo público

Uma vez sintetizada, é armazenada em vesículas e liberadas para as fendas sinápticas quando ocorre a despolarização dos neurônios. Do mesmo modo que as outras aminas já mencionadas, pode ser recaptada, pois, também possui transportadores para sua recaptação (DELUCIA, 2007).

A norepinefrina é um neurotransmissor de ação central e periférica, por isso é amplamente distribuída no organismo, atua em cinco tipos de receptores (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3), cada um desses receptores apresentam uma resposta diferente nos tecidos. Receptores α_1 estão relacionados com a estimulação do *turnover* do fosfoinositol, os α_2 inibem a formação de AMPc e todos os receptores β estimulam a formação de AMPc nas células (DELUCIA, 2007).

A norepinefrina e a 5-HT são considerados elementos fundamentais nos distúrbios de humor. As anormalidades relacionadas à síntese e liberação dessas aminas estão incorporadas a principal teoria da fisiopatologia da depressão, tanto que, os antidepressivos tem como principal função aumentar a concentração dessas substâncias nos indivíduos depressivos (DELUCIA, 2007).

1.4.2 Antidepressivos

Com a descoberta dos antidepressivos no final da década de 1950, foi possível lidar com a depressão como um problema médico passível de tratamento, semelhante a doenças como hipertensão arterial. Hoje, há no mercado mais de 20 compostos antidepressivos a disposição do médico para adequar o tratamento a cada tipo de depressão e indivíduo (LOUZÃ NETO; ELKIS, 2007).

Os fármacos antidepressivos pertencem principalmente as seguintes categorias: inibidores da captação de monoaminas (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da serotonina e outros inibidores), inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos variados (bloqueadores não seletivos) (RANG et al, 2004).

A primeira classe de antidepressivos descobertos foi a dos inibidores da enzima monoaminoxidase (IMAO). Seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio dessa enzima. A MAO é a responsável pela degradação de alguns neurotransmissores livres no citoplasma dos neurônios, como consequência do seu bloqueio a disponibilidade desses neurotransmissores aumenta, entre eles a norepinefrina e a serotonina (STAHL, 2000).

Basicamente existem dois tipos da enzima MAO, a MAO-A e a MAO-B. A MAO-A é normalmente encontrada no sistema nervoso, fígado, trato gastro intestinal e placenta. Quando ocorre seu bloqueio devido o uso do antidepressivo IMAO, o excesso de tiramina pode gerar uma resposta hipertensiva severa, pois, aumenta a liberação de norepinefrina na fenda (STAHL, 2000). A MAO é responsável também pelo metabolismo dessa substância, tiramina, devido a isso, indivíduos em uso de antidepressivos IMAO são orientados a não consumirem alimentos ricos em tiramina, por exemplo, o queijo e produtos concentrados de levedura (RANG et al, 2004).

Os IMAO podem ser classificados como irreversíveis e reversíveis, porém, hoje só são prescritos para tratamento os IMAO reversíveis, devido o risco da

resposta hipertensiva severa. OS IMAO reversíveis apresentam menores riscos a essa resposta hipertensiva mesmo que o indivíduo consuma alimentos ricos em tiramina, uma vez que, sua ação é revertida e em pouco tempo (KATZUNG, 2006).

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) possuem esse nome devido a sua estrutura com três anéis. Eram inicialmente utilizados como antipsicóticos, contudo, quando foi produzida a imipramina (primeiro ADT sintético) não foi mais possível verificar a ação antipsicótica (STAHL, 2000).

Seu principal mecanismo de ação é promover o bloqueio da recaptação das aminas pelos terminais nervosos, através da competição pelo sítio de ligação das aminas nos transportadores. A maioria desses antidepressivos bloqueia a captação de norepinefrina e serotonina de maneira semelhante, mas, no caso da dopamina seu efeito é mais discreto (RANG et al, 2004).

Além de afetar a recaptação das aminas, os ADTs atuam nos receptores muscarínicos, receptores de histamina e nos receptores 5-HT. Os efeitos observados nesses receptores possivelmente não colaboram com o efeito antidepressivo dos ADTs, mas são os principais responsáveis pelos efeitos colaterais, como a sedação, confusão e falta de coordenação nos casos de hiperdosagem e boca seca, constipação e retenção urinária (RANG et al, 2004).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (IRSS) foram desenvolvidos tendo como base os ADTs. Diferentes dos outros antidepressivos possuem baixa afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, e maior afinidade pelo bloqueio dos transportadores responsáveis pela recaptação da serotonina. O principal representante dessa classe é a fluoxetina (BALDESSARINI, 2006).

Normalmente bem tolerados nas doses terapêuticas e com baixos riscos para cardiopatas, quando comparados aos outros antidepressivos, seus efeitos colaterais estão, basicamente, relacionados com a sua ação serotoninérgica, entre elas, insônia, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, ansiedade, agitação, acatisia, tremor e disfunção

sexual. Apesar de ser mais seguro que os ADTs, sua superdosagem pode promover a síndrome serotoninérgica, caracterizada por um aumento exacerbado da serotonina na fenda sináptica podendo gerar, além dos efeitos colaterais já listados, convulsão, coma e, em casos graves, óbito (KIRBY; AMES, 2001).

Os bloqueadores não seletivos têm como principal representante a bupropiona, um bloqueador com maior afinidade para norepinefrina e dopamina, com pouco efeito sob a recaptação da serotonina. Não possui efeitos relevantes em receptores colinérgicos e histaminérgicos (RANG, 2004).

Essa classe de antidepressivos, diferente dos IRSS não provoca disfunção sexual, mas em altas doses pode gerar quadros convulsivos, sendo contraindicado para portadores de transtornos alimentares ou epiléticos. Seus efeitos colaterais mais comuns são: taquicardia, vasodilatação, hipertensão, insônia, tremor, cefaleia, tontura, agitação e ansiedade (BALDESSARINI, 2006).

1.4.3 Tempo de ação dos antidepressivos

Ainda não existe uma explicação simples para a ação dos antidepressivos. O que se sabe, é que os efeitos farmacológicos de diversas substâncias possuem o mesmo efeito terapêutico, provocando mudanças adaptativas lentas que seguem um curso de tempo semelhante. Com isso, foi possível identificar certos tipos de receptores para monoaminas, em especial os β -adrenérgicos, são dessensibilizados após o tratamento crônico com antidepressivos (RANG, 2004).

Essa hipótese foi estudada devido à diferença entre a ação na fenda sináptica dos antidepressivos, que são de horas, e o tempo de recuperação ou sinais de resposta clínica, nesse caso pode demorar semanas. Ou seja, enquanto o antidepressivo consegue mudar de imediato os níveis de monoaminas circulantes a melhora clínica só ocorre, pelo menos, a partir de duas semanas de uso da droga (GOODMAN; GILMAN, 2007).

Pesquisas já mostraram que a administração crônica de antidepressivos leva a redução quantitativa e funcional dos receptores para monoaminas, gerando um feedback que tem como consequência o aumento da liberação de neurotransmissores (GOODMAN; GILMAN, 2007). Isso foi demonstrado em experimentos animais, em que se observou uma redução dos sítios ligantes das monoamina como também uma diminuição na resposta funcional dos agonistas, por exemplo, para estimulação da formação de AMPc por agonistas β -adrenérgicos (RANG, 2004).

É bem provável, que essa dessensibilização dos receptores para monoaminas também ocorra em humanos, pois, estudos provam que as resposta endócrinas a agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos estão reduzidas quando associadas a um tratamento crônico com antidepressivos. Verificou-se também a dessensibilização de outros receptores, entre eles os receptores 5HT₂ (RANG, 2004).

Como já mencionado, o efeito tardio dos antidepressivos sugere que outros efeitos além dos efeitos celulares ao aumento da concentração de monoaminas são importantes. Por exemplo, efeitos sobre os mecanismos de transdução de sinal, fatores de transcrição e fatores de crescimento devem ser estudados, para que futuramente possa existir novos agentes terapêuticos mais eficazes (RANG, 2004).

O tratamento da depressão é feito, normalmente, com antidepressivos voltados para a reposição ou aumento das monoaminas do organismo, são eficazes, porém, aproximadamente 30% da população depressiva apresenta tolerância a esse tratamento, mostrando que há a necessidade de identificar novas e possíveis vias fisiopatológicas diferentes da teoria monoaminérgica para explicar os quadros depressivos (RUSH, 2007).

1.5 Citocinas

As citocinas são moléculas que desempenham um papel crucial na resposta inflamatória orquestrada pelo sistema imune inato para responder a qualquer sinal de perigo, seja um patógeno, uma célula danificada ou qualquer outro fator visto

como anormal, desencadeiam o reconhecimento desses agentes, ativando as células fagocíticas e estimulando a liberação de citocinas que medeiam à resposta inflamatória no local, recrutando outros grupos celulares para conter e eliminar o agente responsável pela inflamação (MILLER et al., 2013).

Dependendo do grau da inflamação a resposta inflamatória pode se tornar sistêmica e aumentar consideravelmente as concentrações de citocinas na circulação periférica, e essas citocinas podem tanto ativar a produção de proteínas de fase aguda no fígado, como também acender ao cérebro (MILLER et al., 2013).

As citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular, muito potentes, capazes de iniciar suas ações através da ligação a receptores específicos, com isso podem promover alterações na síntese do RNA de proteínas de diversas células (KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006). São polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, produzidas por diversas células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinases ativadas por mitógenos. Bem diferentes dos hormônios, as citocinas não são armazenadas (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000). As células produtoras de citocinas no SNC são principalmente as microglias, que são as células equivalentes aos macrófagos no cérebro (MILLER et al, 2010).

As microglias são células pertencentes ao sistema imune inato presentes no SNC, são importantes para a vigilância imunológica na região e ajudar a interpretar e propagar os sinais inflamatórios no cérebro. Por exemplo, como qualquer macrófago, as microglias quando ativadas produzem citocinas pró-inflamatórias e mensageiros secundários que promovem respostas fisiológicas e comportamentais no indivíduo, como já foi relatado na depressão maior (MILLER et al, 2010).

Diferentes células secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode agir em diversos tipos celulares, e diversas citocinas podem desempenhar a mesma atividade. Normalmente formam cascatas estimulando diversas células alvo a produzir mais citocinas. As citocinas se ligam a receptores específicos e ativam mensageiros intracelulares de transcrição gênica, influenciando a atividade,

diferenciação, proliferação e sobrevivência de células imunológicas, além de regular a produção ou atividade de outras citocinas que podem aumentar ou atenuar suas atividades. Algumas citocinas possuem atividades pró-inflamatórias e outras anti-inflamatórias, depende do microambiente em que estão localizadas (ZHANG; AM, 2007).

Os distúrbios que podem ocorrer no equilíbrio e liberação das citocinas têm papel significativo no desenvolvimento e evolução de diversas doenças, o entendimento desse envolvimento é de extrema importância para compreender os sintomas, definir tratamento e promover o controle e regressão do quadro (VARELLA; FORTE, 2001).

As citocinas são classificadas por suas ações e propriedades, portanto pode-se classificá-las em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, ou citocinas com fatores de crescimento e efeitos hematopoiéticos. As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α e IFN- γ), promovem a ativação do processo inflamatório e células do sistema imune, como macrófagos, neutrófilos, células NK, células T e B, além de promoverem a proliferação de imunoglobulinas (REMICK, 2003).

1.5.1 IL-1

Essa citocina, IL-1 é produzida por macrófagos e monócitos, principalmente, mas também são produzidas por células não pertencentes do sistema imune, como os fibroblastos e células endoteliais ativadas durante a lesão celular, infecção ou inflamação. Há dois tipos conhecidos dessa citocina, IL-1 α e IL-1 β , elas atuam sobre os mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII. Cada um dos tipos está reacionado, especialmente a um local, a IL-1 α está associada a membranas celulares e age através de contatos celulares, já a IL-1 β é inicialmente produzida como uma proteína precursora (Pró-IL-1 β), que só liberada após sofrer a ação da enzima caspase-1 e ser ativada (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

As atividades primordiais da IL-1 estão reacionadas com a estimulação das células TCD4+ a secretarem outras interleucinas e produzirem receptores para as

mesmas, proliferação e ativação de linfócitos B, neutrófilos, monócitos, macrófagos, aumento das atividades quimiotáticas e fagocitárias, aumenta a adesão de leucócitos, expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, inibe a proliferação das células endoteliais, aumenta a atividade de coagulação, estimula hepatócitos a produzirem proteínas de fase aguda, atuam na hematopoese, aumenta a atividade de osteoclastos e adipócitos (responsável pelo emagrecimento e fraturas em processos infecciosos crônicos), age no hipotálamo com a função de pirógeno endógeno, causa a sua própria regulação através da ativação do eixo HPA e liberação de cortisol pela adrenal, o cortisol, por sua vez inibe a síntese primária de IL-1 (ROTHERWELL, 1991).

A IL-1 β é responsável por produzir uma inflamação sistêmica através da ativação da COX 2, resultando na formação de prostaglandina E2 no hipotálamo anterior, provocando a febre. Também é responsável por produzir a substância P, óxido nítrico e moléculas de adesão endotelial, está relacionada com o desenvolvimento e manutenção da dor pós-operatória (ZHANG; AN, 2007).

1.5.2 IL-6

A IL-6 trata-se de uma glicoproteína, secretada por diversas células, entre elas estão os macrófagos, eosinófilos, hepatócitos e células da glia, sendo a IL-1 e o TNF α seus maiores indutores (SOMMER; WHITE, 2010). Essa interleucina é produzida especialmente pelos linfócitos B, linfócitos T e monócitos (ROTHERWELL, 1991). Uma das responsáveis pelo estado febril, também é um dos mais precoces indutores e controladores da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos durante estímulos dolorosos, promove a maturação e ativação de neutrófilos, macrófagos, astrócitos e microglia, também promove a diferenciação e manutenção de linfócitos T citotóxicos e células NK (RAEBURN et al, 2002).

É uma citocina pleiotrópica, ou seja, que influencia nas respostas imunes a antígenos específicos e reações inflamatórias, sendo um dos principais mediadores da fase aguda da inflamação (HEINRICH; CALTELL; ANDUS, 1990). É considerada a citocina mais relevante como marcador do grau de lesão tecidual durante um

procedimento cirúrgico. Essa citocina é capaz de regular a expressão de neuropeptídeos após lesão neural e contribuir para a regeneração neural. Além de exercer propriedades anti-inflamatórias durante a lesão, por liberar receptores de TNF e IL-1 (GEBHARD et al, 2000).

Assim como a IL-1, a IL-6, estimula o eixo HPA, o que promove o aumento do cortisol, estabelecendo um feedback negativo no sistema imune (ROTHERWELL, 1991).

1.5.3 TNF α

A citocina TNF é o protótipo das citocinas pró-inflamatórias devido a sua capacidade de dar início a cascata de ativação das demais citocinas e dos fatores tróficos (KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006). O TNF α é produzido por monócitos, macrófagos e linfócitos T, também pode ser produzido por neurônios e células da glia no SNC. Desempenha papel importante na hiperalgesia inflamatória e neuropática. Essa citocina possui duas formas, a transmembrana e a secretada, ambas biologicamente ativas. Essas formas atuam sobre receptores TNFR1, TNFR2 e sTNFRs, seu receptor solúvel (ZHANG; AN, 2007).

O receptor TNFR1 é expresso exclusivamente em neurônios e está relacionado à maioria dos efeitos do TNF α , incluindo a resposta inflamatória e a apoptose. Já o receptor TNFR2 é expresso, principalmente, em macrófagos e monócitos no gânglio da raiz dorsal, promovendo, quando ativados, a proliferação de linfócitos T, fibroblastos e células NK. A ativação dos receptores solúveis promove uma resposta antagonista à atividade excessiva do TNF α , porém, deve-se notar que esses receptores podem causar efeitos indesejáveis ao impedir a ação do TNF α , e que servem de transportadores e reservas de TNF α na circulação (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

Embora sua meia vida plasmática seja de apenas 20 minutos o TNF α é tido como um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória pós-

traumática, pois, promove diversas mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes, além de ativar distalmente outras citocinas (RAEBURN et al, 2002).

É visto também como um forte indutor do metabolismo muscular, estimula a lipólise e inibe a lipoproteína lipase. Possui também a capacidade de ativar a coagulação, estimular a expressão e liberação de moléculas de adesão, promove a liberação de prostaglandina E₂, fator ativador de plaquetas, glicorticóides e eicosanoides, além de influenciar a apoptose celular (RAEBURN et al, 2002).

A principal função dessa citocina é a acentuada citólise e citoestase que promove em diversas linhagens neoplásicas, sua ação antitumoral é importantíssima, devido a essa ação é o principal mediador das neoplasias malignas. Suas demais ações são semelhantes das ações da IL-1, porém, diferente da IL-1 o TNF α não atua no córtex da adrenal (MACKAY et al, 1993).

1.5.4INF

Existe três tipos de INF, o INF α e o INF β , ambos são produzidos por monócitos, macrófagos, células linfoblásticas, fibroblastos e células infectadas por vírus. Apesar do INF α e INF β atuarem nos mesmos receptores possuem atividades diferentes. O INF β é uma molécula extremamente lipofílica, essa característica possibilita sua utilização na indústria farmacêutica. O tratamento com INF é utilizado em doenças, por exemplo, a AIDS, esclerose múltipla, hepatites virais, alguns carcinomas, junto a combinações de outras drogas (BORDEN, 1992).

O terceiro tipo de INF é o INF-gama, antigamente conhecido como interferon imune. É produzido, principalmente, por linfócitos T, linfócitos B e células NK, é sinérgico aos INF α e INF β na atividade antiviral e antiparasitária, mas sua principal ação é imunomoduladora, sendo assim, suas principais funções são a inibição da proliferação de células que sintetizam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 e diminuir a produção de algumas imunoglobulinas, como a IgG1, IgG4 e IgE. Além de aumentar a expressão dos genes de MHC de classe I e II, estimular a produção de receptores

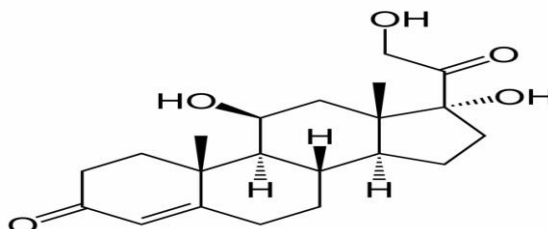
para IgG em monócitos e macrófagos e induzir a síntese de $\text{TNF}\alpha$ por essas células, e também, induz o perfil Th1 da resposta imunológica (BORDEN, 1992).

1.6 Cortisol

O córtex da suprarrenal secreta três classes de hormônios esteroidais, glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. O córtex da suprarrenal é dividido em quatro camadas, a zona reticular, zona intermediária, zona fascicular e zona glomerular (COSTANZO, 2014).

O cortisol, o principal glicocorticoide produzido pelos seres humanos, também chamado de hidrocortisona, é produzido a partir do colesterol, possui em sua estrutura um grupamento cetônico no carbono 3 e hidroxilas nos carbonos 11 e 21 (Figura 4). Sua síntese acontece na zona fascicular do córtex da suprarrenal (COSTANZO, 2014).

Figura 4. Estrutura do cortisol



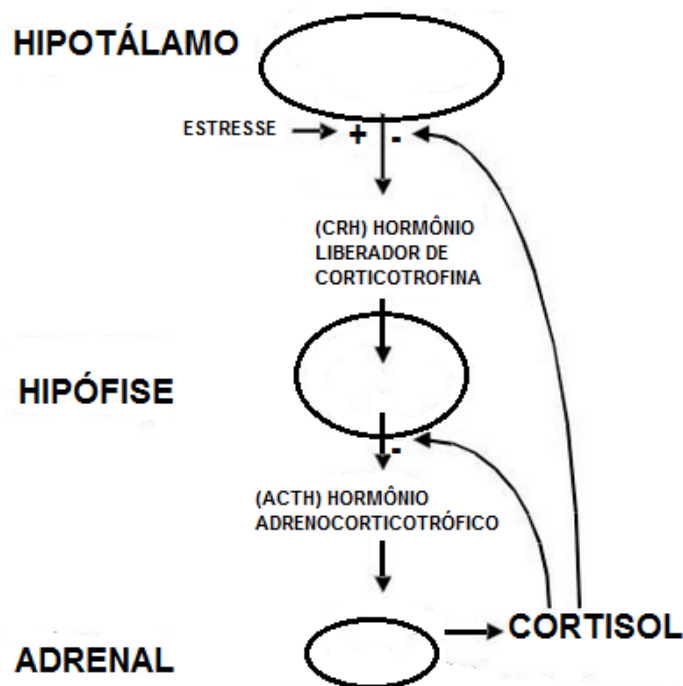
Fonte: Acervo público

A síntese do cortisol é controlada pelo ACTH, que é sintetizado e liberado pela adeno-hipófise. O ACTH atua na via do AMPc estimulando a síntese e a secreção de hormônios do córtex da suprarrenal. O ACTH por sua vez é liberado através da estimulação do CRH, que é produzido e liberado pelo hipotálamo e atua sobre a adeno-hipófise (BERNE; LEVY, 1998). A regulação da secreção do cortisol tem um caráter pulsátil e diurno, ou seja, em 24 horas ocorrem em média 10 surtos de secreção de cortisol, sendo os surtos menos intensos a noite, e os surtos mais intensos durante o dia (COSTANZO, 2014). Esse caráter pulsátil e diurno é devido a

liberação do CRH, que segue o ritmo circadiano, sendo estimulado também pelo estresse (BERNE; LEVY, 1998).

A retroalimentação do eixo HPA, responsável pela síntese e secreção do cortisol, é realizada pela concentração de cortisol presente. A retroalimentação negativa é realizada pelo cortisol em três pontos do eixo HPA, primeiramente o cortisol inibe diretamente a secreção de CRH no hipotálamo, mas também é capaz de inibir indiretamente a secreção de CRH devido os efeitos sobre neurônios hipocâmpais, e o cortisol também inibe a ação do CRH na adeno-hipófise resultando na inibição da secreção de ACTH (Figura 5) (COSTANZO, 2014).

Figura 5. Retroalimentação do eixo HPA



O cortisol é um hormônio indispensável à vida, possui uma ação catabólica, promove a degradação proteica, a lipólise, a glicogenólise, a produção de glicose pelo fígado, inibe a síntese proteica, entre outras funções, basicamente antagoniza as ações da insulina e é crucial no período de jejum (SARAIVA; FORTUNATO; GAVINA, 2005).

Uma das suas principais funções é promover a gliconeogênese e o armazenamento do glicogênio. O cortisol afeta o metabolismo proteico, lipídico e dos

carboidratos de modo coordenado, estimulando a síntese de glicose, aumentando o catabolismo proteico, aumentando a lipólise e diminuindo a sensibilidade à insulina nos tecidos. Por essa razão, o cortisol é essencial durante os períodos de jejum (COSTANZO, 2014).

Os efeitos anti-inflamatórios do cortisol são decorrentes da indução a síntese de lipocortina, inibidor da enzima fosfolipase A, fazendo com que diminua a síntese de prostaglandina e leucotrieno, mediadores da resposta inflamatória. O cortisol também inibe a síntese de IL-2, a proliferação de linfócito T e a liberação de histamina e 5-HT pelos mastócitos e plaquetas (COSTANZO, 2014). Além de diminuir a atividade de células NK (NISHIDA et al, 2002).

Entre suas outras funções está a manutenção da pressão arterial, pois está envolvido na resposta vasoconstritora das arteríolas aumentando o número de receptores α 1-adrenérgicos, diminui a síntese de colágeno (influenciando na formação óssea), aumenta a taxa de filtração glomerular por causa da vasodilatação nas arteríolas aferentes, e diminui o sono REM, aumenta o sono de ondas lentas e aumenta o tempo de vigília (COSTANZO, 2014).

2 Objetivo

2.1 Objetivo do trabalho

Realizar levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas, apresentando a teoria da psiconeuroimunologia na depressão.

2.2 Objetivos secundários

Discorrer sobre os últimos estudos relatando as alterações presentes nos quadros depressivos, enfatizando a relação das alterações fisiológicas induzidas pelo aumento da inflamação em indivíduos depressivos.

3 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando livros didáticos e artigos científicos. Estes foram obtidos a partir da base de dados Pubmed e dos sites de busca Medline, Scielo e Google Acadêmico, utilizando como descritores: depressão maior (*major depression*), citocinas (*cytokines*), cortisol (*cortisol*), estresse (*stress*), eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), monoaminas (*monoamines*), teoria monoaminérgica (*monoamine theory*) e citocinas pró-inflamatórias (*pro-inflammatory cytokines*).

Foram selecionados artigos científicos de revisão e experimentais em Português, inglês e espanhol publicados no período de 1976 a 2015.

4 Revisão da Literatura

4.1 Fisiopatologia da depressão com base na teoria da Psiconeuroimunologia.

Psiconeuroimunologia, como a palavra indica é a interação comportamental dos sistemas imunológico e nervoso. Essa interação entre os sistemas vem resultando em diversos trabalhos, em uma área da pesquisa que é vista como a ciência que estuda as interações entre o comportamento, as funções neurais e endócrinas e os processos imunes (ALVES; PALERMO-NETO, 2007). Hoje, é amplamente aceito que muitas das mudanças psicológicas e comportamentais estejam associadas a processos inflamatórios causados por citocinas pró-inflamatórias produzidas por células imunes ativadas (CASSANO; ARGIBAY, 2010).

Sendo classificada como um fenômeno bidirecional entre os sistemas, a psiconeuroimunologia tem relacionado os efeitos do estresse sobre o sistema imune como a principal justificativa das alterações neuroquímicas e comportamentais presentes na depressão (ALVES; PALERMO-NETO, 2007). Pois, o mesmo interfere na produção de citocinas pró-inflamatórias e resposta imune, e essas alterações imunes são capazes de modular a atividade neural, endócrina e comportamental dos indivíduos atuando no lugar dos neuromoduladores (SZELENYI; VIZI, 2007).

O mecanismo pelo qual as citocinas são capazes de influenciar no comportamento e predispor a depressão se dá pelo fato de conseguirem ultrapassar a barreira hematoencefálica e atuar no núcleo paraventricular do hipotálamo, região que possui uma rede de células, que apesar de não produzirem citocinas apresentam o receptor para elas, possibilitando a ativação do eixo HPA e alterando a disponibilidade dos neurotransmissores (MAIER; WATKINS, 1998).

Outra possível maneira das citocinas influenciarem no comportamento se dá pela estimulação vagal. Alguns estudos recentes mostram que as regiões do cérebro relacionadas com as emoções estão associadas com o sistema parassimpático (estimulação vagal) (CRAIG, 2003). Estudos utilizando produtos bacterianos para estimulação do sistema imune, ou até mesmo a administração de citocinas que induzem o comportamento depressivo, mostraram que as regiões cerebrais ativadas

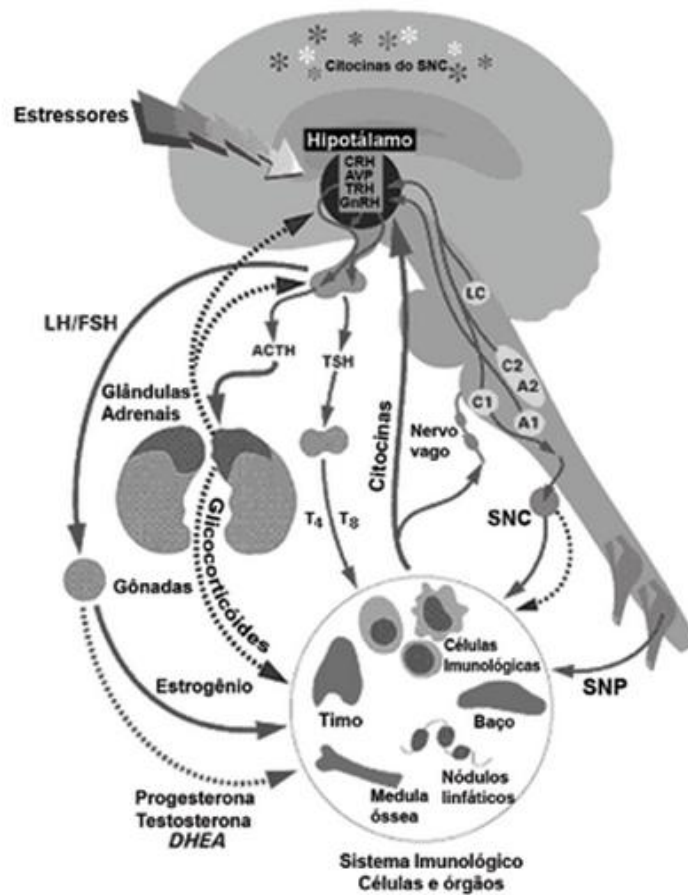
devido as altas concentrações de citocinas eram as mesmas envolvidas nos processos viscerais (GOEHLER et al, 2000).

A estimulação vagal ocorrer inicialmente pela ativação das fibras nervosas sensoriais vagais presentes no núcleo ventrolateral medial, se propaga para regiões do cérebro, entre elas o hipotálamo, região que já está bem estabelecida sua relação com estados afetivos como o estresse, medo, ansiedade, depressão e resposta autônomas e neuroendócrinas (GOEHLER; LYTE; GAYKEMA, 2007).

Alguns estudos já mostraram as interações entre o cérebro e o sistema imune, revelando ligações bidirecionais entre esses sistemas junto ao sistema endócrino. Pelas vias neurais e endócrinas, o SNC é capaz de regular o sistema imune, esse por sua vez, consegue sinalizar o cérebro pelas suas vias neurais e humorais (Figura 6). Essa interação é possível, pois, órgãos imunes são inervados pelo sistema nervoso simpático, por isso, células do sistema imune apresentam receptores para alguns neurotransmissores (monoaminas, neuropeptídeos e hormônios) (ESKANDARI; WEBSTER; STERNBERG, 2003).

Nas ultimas décadas, o crescente interesse pela interação entre esses sistemas demonstrou que tal interação desempenha um papel essencial no desenvolvimento de diversas doenças. No cérebro, as citocinas são as responsáveis pela ativação neural e neuroendócrina, regulam o crescimento e proliferação de células da glia, modulam as atividades de peptídeos opióides e são capazes de ativar o eixo HPA, além de conseguir modular o metabolismo das monoaminas (norepinefrina, serotonina e dopamina) (STERNBERG, 2000).

Figura 6. Ilustração da interação entre o sistema imune, SNC e sistema endócrino.



Fonte: (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007)

Por exemplo, já se sabe que algumas citocinas, entre elas a IL-1 pode induzir a síntese de norepinefrina, serotonina e dopamina, a IL-2 pode aumentar a concentração de norepinefrina e dopamina no SNC. A ativação do SNC por citocinas causa alguns sintomas, entre eles a febre, indução do sono e alterações de comportamento, esse conjunto de sintomas é denominada de comportamento da doença (DUNN; SWIERGIEL; BEAUREPAIRE, 2005).

Sabe-se que as citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6, IFN α e TNF α , são liberadas durante a resposta imunológica do hospedeiro a um patógeno, mas essa liberação também ocorre em casos de lesão tecidual e estresse psicossocial, e são esses fatores que parecem influenciar na comunicação entre o sistema nervoso

e o sistema imune, não atuam somente na resposta celular imune, como também coordenam alterações comportamentais que são vistas como necessárias para a recuperação (CAPURON; MILLER, 2011).

Em um quadro de inflamação aguda, as citocinas pró-inflamatórias são reguladas por mecanismos anti-inflamatórios, e os efeitos comportamentais que ocorrem são controlados pelo SNC e sinalização imune, sendo classificados como eventos temporários, porém em casos de inflamação crônica a liberação de citocinas pró-inflamatórias se torna desregulada, contribuindo para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, incluindo a depressão maior (CASTANON et al, 2001).

4.2 Estresse, sistema imune e depressão.

Diversos estudos já mostraram que o estresse psicológico é capaz de ativar as citocinas pró-inflamatórias e suas vias de sinalização presentes no sistema nervoso central (MADRIGAL et al, 2002), como também é capaz de induzir alterações nas vias endócrinas e neurais, isso pode influenciar a função imune (SAPOLSKY, 2003).

A ativação do SNS pelo estresse faz com que ocorra a liberação de citocinas pró-inflamatórias, a principal produção dessas citocinas ocorre no sistema imune periférico, através do sangue, as citocinas entram no sistema nervoso central pelos órgãos circunventriculares ou pelos sistemas transportadores de citocinas, uma vez no SNC provocam um sistema de retroalimentação positiva estimulando astrócitos e microglias a produzirem citocinas (MÜLLER; ACKENHEIL, 1998).

Em humanos o estresse, tanto agudo quanto crônico, está associado ao aumento da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias e diminuição de citocinas anti-inflamatórias (GOEBEL et al, 2000). As citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF α são liberadas durante o estresse psicológico, normalmente a liberação dessas citocinas é controlada por mecanismos anti-inflamatórios, no entanto, em quadros de inflamação crônica esses mecanismos são desregulados, e a atividade das citocinas pró-inflamatórias resulta em atuar no SNC desenvolvendo doenças neuropsiquiátricas, incluindo a depressão maior (CAPURON; MILLER2, 2011).

O corpo responde ao estresse através da ativação do SNS, nessa resposta ocorre à secreção de adrenalina e norepinefrina, a fim de gerar a resposta de luta ou fuga. As concentrações elevadas dessas aminas também foram detectados em pacientes deprimidos, o aumento da liberação de catecolaminas durante o estresse pode resultar em alterações na síntese das próprias catecolaminas, no seu armazenamento e em sua liberação (SPASOJEVIC; JOVANOVIC; DRONJAK, 2015).

4.3 Estresse, eixo HPA e depressão.

Relacionou-se a resposta ao estresse com sintomas e desenvolvimento de algumas doenças quando foi observado que a desregulação dessa resposta e a frequente exposição a estresses crônicos promoviam a hiperatividade do eixo HPA, e essa alteração no eixo poderia estar associada a algumas doenças. Via-se que o estado doentio do indivíduo era revertido quando a atividade do eixo HPA fosse normalizada. Apesar disso, não podemos esquecer que a resposta ao estresse é benéfica quando se trata de proteger o indivíduo contra danos, e que a adaptação é algo a ser aprendido, uma vez que é essencial para futuras situações adversas (REUL; HOLSBOER, 2002).

A resposta do indivíduo ao estresse passa a ser preocupante quando as situações se tornam repetitivas e persistentes, em que a adaptação não é mais a alteração adequada e o estado de estresse passa a gerar doenças como resultado das altas concentrações de cortisol, alterações no sistema imunológico e distúrbios psicológicos. Assim, transtornos psicóticos, ansiedade e depressão podem surgir a partir desta mudança na atividade do eixo HPA (REUL; HOLSBOER, 2002).

O estresse ativa o eixo HPA e o sistema nervoso simpático, o sistema nervoso simpático por sua vez atua sobre o sistema imune ativando os linfócitos que possuem receptores para catecolaminas. A resposta imune ao estresse ocorre devido um conjunto de sinais que envolvem catecolaminas, glicocorticoides, outros neuropeptídeos e endorfinas que promovem alterações no SNC e no sistema endócrino, e conseqüentemente induz alterações na função imune, de modo que o sistema imune é capaz de modular as funções endócrinas centrais e a neurotransmissão (MYINT et al, 2007).

As disfunções no metabolismo dos receptores de glicocorticoides demonstram que são induzidas por uma série de estressores biológicos que, por sua vez, podem precipitar tanto os sintomas depressivos ou maníacos em indivíduos susceptíveis. Achados neurobiológicos têm demonstrado que o eixo HPA hiperativo precipita o surgimento de sintomas depressivos, principalmente devido à elevação nos níveis do CRH no líquido cefalorraquidiano. A família de neuropeptídeos e receptores de CRH são responsáveis por modular, significativamente, os sistemas relacionados à regulação do humor, emoções, atividade locomotora, ciclo sono-vigília e os processos aversivos (HEINRICHS; KOOB, 2004).

A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior apresenta: altas concentrações de cortisol no plasma, urina, LCR, além de uma resposta exagerada do cortisol ao ACTH; e um aumento da hipófise e da adrenal (HOLSBOER; BARDEM, 1996).

A exacerbação da atividade do eixo provoca um aumento dos níveis do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), esse hormônio por sua vez, é o principal regulador da resposta hormonal, pois ativa o eixo hipotalâmico-pituitário-supra renal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS).(RAISON; CAPURON; MILLER, 2006) A hiperatividade do eixo HPA, devido ao aumento dos níveis de CRH reduz a sensibilidade dos receptores aos efeitos inibitórios de glicocorticoides na produção do CRH e do cortisol (PARIANTE; MILLER, 2001).

Os primeiros estudos relacionando a hipercortisolemia com a depressão foram publicados na década de 1970, em que encontraram indivíduos depressivos exibindo resistência ao teste de supressão de dexametasona. Após estudos iguais a esse foi constatado que muitos indivíduos com transtornos afetivos apresentavam altas concentrações de cortisol, e por isso, desviavam do efeito inibitório da dexametasona (CARROLL; CURTIS; MENDELS, 1976).

Apesar dos resultados apresentados nos estudos, o teste de supressão da dexametasona só passou a ser utilizado como parâmetro para diagnóstico da depressão anos após sua descoberta, quando foi possível aumentar sua sensibilidade combinando o teste de supressão a dexametasona com o teste de

estimulação de CRH, hoje esse teste é conhecido como teste de desafio DEX/CRH (RANG et al, 2004).

Esse teste envolve a administração oral de uma única dose de 1,5mg de dexametasona às 23 horas, e às 3 horas do dia seguinte é administrado, por via intravenosa, 100 µg de CRH, desde então a relação entre hipercortisolemia e depressão ficaram mais evidentes. Atualmente esse teste é utilizado para encontrar distúrbios dos mais sutis no eixo HPA, com esse teste foi possível detectar uma estreita relação entre as respostas ao cortisol e o diagnóstico de depressão (VON; HOLLSBOER, 1991).

Os glicocorticoides têm como uma das suas funções a regulação do eixo HPA através da sinalização em receptores para glicocorticoides (GR). Esse tipo de receptor possui uma alta afinidade pela dexametasona quando comparado a sua afinidade pelos glicocorticoides endógenos (MELLO et al, 2007). A elevação prolongada dos níveis de glicocorticoides provocaria nos receptores centrais uma dessensibilização (SAPOLSKY, 2003).

Essa dessensibilização ocorre tanto no eixo HPA quanto nos receptores presentes nos macrófagos, além de reduzir os níveis de norepinefrina no lócus coeruleus e alteração da expressão dos receptores para serotonina 5-HT1A e 5-HT2A, justificando o quadro clássico da depressão (SAPOLSKY, 2003). Essa hiperatividade do eixo HPA é caracterizada pela hiperativação de CRH, feedback negativo reduzido e hipercortisolemia, esse quadro tem sido encontrado frequentemente em casos de depressão maior (MELLO et al., 2007).

Estudos demonstram que uma exposição prolongada a altas concentrações de cortisol provoca diversas lesões no hipocampo, como perda de dendritos, inibição da neurogênese, causa neurotoxicidade e atrofia. Com isso pode-se dizer que a hipercortisolemia prolongada é, em grande parte, a responsável pelos sintomas cognitivos da depressão, como perda de atenção e concentração e os déficits de memória (SAPOLSKY, 2001).

Analisando os indivíduos com depressão maior, é possível observar que esses indivíduos apresentam elevadas concentrações de cortisol no plasma, urina e

líquido cefalorraquidiano, e apresentam a hipófise e glândulas suprarrenais maiores que o normal, indicando um hiperfuncionamento do eixo HPA (PARIANTE; MILLER, 2001).

O cortisol elevado pode agir como um mediador entre a depressão e suas consequências físicas de longo prazo, tais como doença cardíaca coronariana, diabetes tipo 2 e osteoporose. A hipercortisolemia é encontrada principalmente em indivíduos com depressão psicótica e grave (HASLER, 2010).

A neurotoxicidade causada pelas altas concentrações de cortisol provoca no SNC uma diminuição dos fatores neurotróficos e da neurogênese, podendo ser essa a causa da perda de volume cerebral dos indivíduos deprimidos. Causada pela hipercortisolemia, promove a diminuição dos fatores neurotróficos (BDNF) e por consequência da neurogênese. Estudos pré-clínicos demonstraram uma forte relação entre o estresse e diminuição da concentração de BDNF com o comportamento depressivo, como também foi observado o aumento da expressão de BDNF após o tratamento regular com antidepressivos (MARTINOWICH; MANJI; LU, 2007).

4.4 Influência das citocinas pró-inflamatórias na depressão.

4.4.1 Depressão e o sistema Imune

Os primeiros estudos associando a inflamação com a depressão ocorreram na década de 90, nesses trabalhos haviam identificados o aumento de biomarcadores inflamatórios em indivíduos deprimidos, incluindo as proteínas de fase aguda e as citocinas pró-inflamatórias, como também de marcadores celulares da ativação imunitária. Esses estudos apenas comprovaram uma literatura pré-existente que apresentava diminuição das respostas celulares e na atividade das células natural killer em indivíduos deprimidos (IRWIN; MILLER, 2007).

Grande parte dos dados que corrobora a informação que a inflamação possui um papel importante na depressão foi descoberta a partir da administração de citocinas pró-inflamatórias ou seus indutores em animais de laboratório, mostrando que as citocinas são capazes de induzir o comportamento depressivo. Essa informação também é válida em humanos, uma vez que, quando se administra a

vacina tifoide em seres humanos é possível observar alterações comportamentais, incluindo humor depressivo, fadiga e disfunção cognitiva (HARRISON et al, 2009).

Os estudos sobre a ativação do sistema imune na depressão maior revelaram elevações no sangue periférico de citocinas, IL-6, TNF-alfa e PCR, principalmente, por isso esses se tornaram os biomarcadores mais confiáveis da inflamação em pacientes deprimidos. Há também o aumento das quimiocinas periféricas, moléculas de adesão celular e do NF-kB, induzidos por estresse vem sendo descritos em pacientes com depressão maior (DOWLATI et al, 2010).

Estudos comparativos mais recentes mostraram que indivíduos com depressão apresentam todas as características essenciais da inflamação, como o aumento das citocinas inflamatórias e seus receptores, aumento dos níveis sanguíneos de proteínas de fase aguda, quimiocinas, moléculas de adesão e mediadores inflamatórios (por exemplo, prostaglandinas) (MAIER; WATKINS, 1998). Também foram relatadas associações entre os marcadores inflamatórios e os sintomas depressivos. Em pacientes depressivos com distúrbios do sono foi relatado o aumento de IL-6 e ativação do fator nuclear NF-kB, que trata-se de um fator de início da principal transcrição da resposta inflamatória (MOTIVALA et al, 2005).

4.4.1.1 NF-kB e BDNF no comportamento depressivo

O NF-kB pertence a uma família de fatores de transcrição formada por homodímeros ou heterodímeros de proteínas homólogas à proteína c-Rel (proteína proto-oncogênica). Essas proteínas são importantes na transcrição de diversos genes da resposta imune inata e humoral. Esse fator é normalmente expresso por células hematopoiéticas e promove a diferenciação de linfócitos (ABBAS; LICHTMAN, 2007).

A ativação do fator NF-kB por estressores ambientais conduz a uma resposta inflamatória, que inclui a liberação de citocinas pró-inflamatórias, essas citocinas podem atuar em vias que estão envolvidas no desenvolvimento da depressão, tais como, alteração no metabolismo de neurotransmissores (serotonina, dopamina e norepinefrina); hiperativação do eixo HPA e a ruptura da plasticidade sináptica por

interferir nos fatores de crescimento relevantes, entre eles o BDNF (MADRIGAL et al, 2002).

4.4.2 Citocinas no SNC

O aumento das concentrações de citocinas no SNC tem gerado um enorme interesse em descobrir como as respostas inflamatórias acessam o cérebro. No geral, foram descritas três vias, a primeira trata-se de rotas humorais, nesse caso as citocinas passam para o SNC através de regiões de fuga da barreira hematoencefálica, por exemplo, os órgãos circunventriculares e o transporte ativo pelo parênquima cerebral. Outra via envolve a ativação de receptores de citocinas em fibras nervosas aferentes que levam os sinais das citocinas para o cérebro. E por fim, a outra via, é a via celular, em que as microglias ativadas liberam quimiocinas, que aumentam as moléculas de adesão no SNC e atraem outros tipos celulares, como monócitos e células T ativadas para as meninges e parênquima cerebral, levando ao aumento de citocinas na região (MILLER et al., 2013).

Alguns estudos em animais apontam que as citocinas pró-inflamatórias podem ser as responsáveis pelos sintomas da síndrome depressiva, incluindo anedonia, anorexia, fadiga, raiva, hostilidade, alteração no ciclo circadiano e disfunção cognitiva. Isso ocorre devido a capacidade das citocinas em alterar o metabolismo das monoaminas no hipocampo e gânglios da base (ZHU et al, 2005). Por isso, acredita-se que o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e o desbalanço na resposta Th1/Th2 podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da depressão (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008).

Além da relação entre os marcadores inflamatórios e a depressão, outros estudos indicam que a exposição crônica ou aguda a citocinas ou indutores de citocinas podem desencadear sintomas semelhantes aos encontrados na depressão maior. Por exemplo, indivíduos saudáveis aos quais foi administrado lipopolissacarídeo apresentaram sintomas de depressão e ansiedade, a administração da vacina anti *Salmonella typhi* em indivíduos saudáveis desencadeou humor depressivo, fadiga, confusão mental e lentidão psicomotora. Em ambos os casos a gravidade dos sintomas estavam diretamente relacionados com os níveis de citocinas presentes no sangue periférico (DANTZER et al, 2008).

Estes dados, quando reproduzidos em estudos experimentais em animais de laboratórios mostram que o aumento das citocinas e indutores de citocinas podem resultar em diversas alterações comportamentais condizentes com as alterações observadas na depressão. Outros dados mostram que a exposição crônica a citocinas causa perturbações comportamentais, foi visto que mais de 20% dos indivíduos tratados com IFN α para doenças infecciosas ou câncer apresentam depressão clinicamente significativa (CAPURON et al, 2002).

Algumas citocinas estão associadas a alterações fisiopatológicas que se sobrepõe na depressão, incluindo a hiperatividade do eixo HPA; alterações no metabolismo de neurotransmissores, devido o aumento da atividade da enzima IDO; e resposta a antidepressivos (CAPURON et al, 2003).

4.4.3 Citocinas e o eixo HPA

As citocinas, principalmente quando administradas de forma aguda, são capazes de estimular a expressão e liberação de CRH e ACTH, e por consequência aumentar a concentração de cortisol, anormalidade observada em indivíduos com depressão (PARIANTE; MILLER, 2001). Ao conseguirem acesso ao SNC, as citocinas são capazes de influenciar o eixo HPA atuando sobre a regulação do feedback negativo do eixo, diminuem o feedback negativo. Esse efeito sob o eixo HPA, se dá, em grande parte, por uma rica rede de receptores para citocinas presentes no local que facilita a integração dos sinais das citocinas (PACE; HU; MILLER, 2007).

O feedback negativo diminuído induz uma alteração na resposta a glicocorticoides, essa se torna diminuída. Os indivíduos depressivos, quando submetidos ao teste CRH/DEX apresentam como resultado altas concentrações de cortisol, e o que indica que o feedback negativo do eixo não está ocorrendo normalmente (PARIANTE; MILLER, 2001).

Um dos primeiros estudos sobre o assunto mostrou uma correlação significativa entre a concentração de cortisol pós-DEX e a produção de IL-1 no sangue periférico. Outros estudos com administração tópica de glicocorticoides em

pacientes deprimidos mostrou um aumento relevante nas concentrações de TNF α (FITZGERALD et al, 2006).

Em outro estudo a fim de observar se a relação da inflamação com o eixo HPA ocorria em indivíduos não depressivos de maneira similar aos casos de indivíduos depressivos. Foi administrado LPS após a realização do teste de supressão a dexametasona, os indivíduos depressivos mostraram um aumento superior da concentração de citocinas, e uma resposta inflamatória mais evidente, esse resultado sugere que a relação da inflamação com o eixo HPA pode estar relacionada com o quadro clínico do indivíduo (FITZGERALD et al, 2006).

As alterações provocadas por citocinas no feedback do eixo, é devido a ativação das vias (MAPK, NF-kB) de transdução dos sinais das citocinas, essas vias podem alterar a sinalização dos receptores de glicocorticoides (WANG et al, 2004). As citocinas podem influenciar na expressão do GR, promovendo uma diminuição no receptor GR α (forma ativa do receptor) e, aumentado a isoforma GR β (forma inerte do receptor) (PACE; HU; MILLER, 2007). Estudos mostram que indivíduos tratados com IFN- α apresentam uma exarcebação da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, promovendo a sensibilização dessas vias, sugerindo que o aumento do IFN- α está fortemente associado com a depressão (RAISON et al., 2009).

Hipersecreção de glicocorticoides, devido a situações de estresse crônico promove a ativação dos macrófagos a nível periférico e central, levando a um aumento de mediadores pró-inflamatórios, em especial IL-1 β (PARIANTE; MILLER, 2001).

4.4.4 Citocinas e neurotransmissores

4.4.4.1 Enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) e a depressão

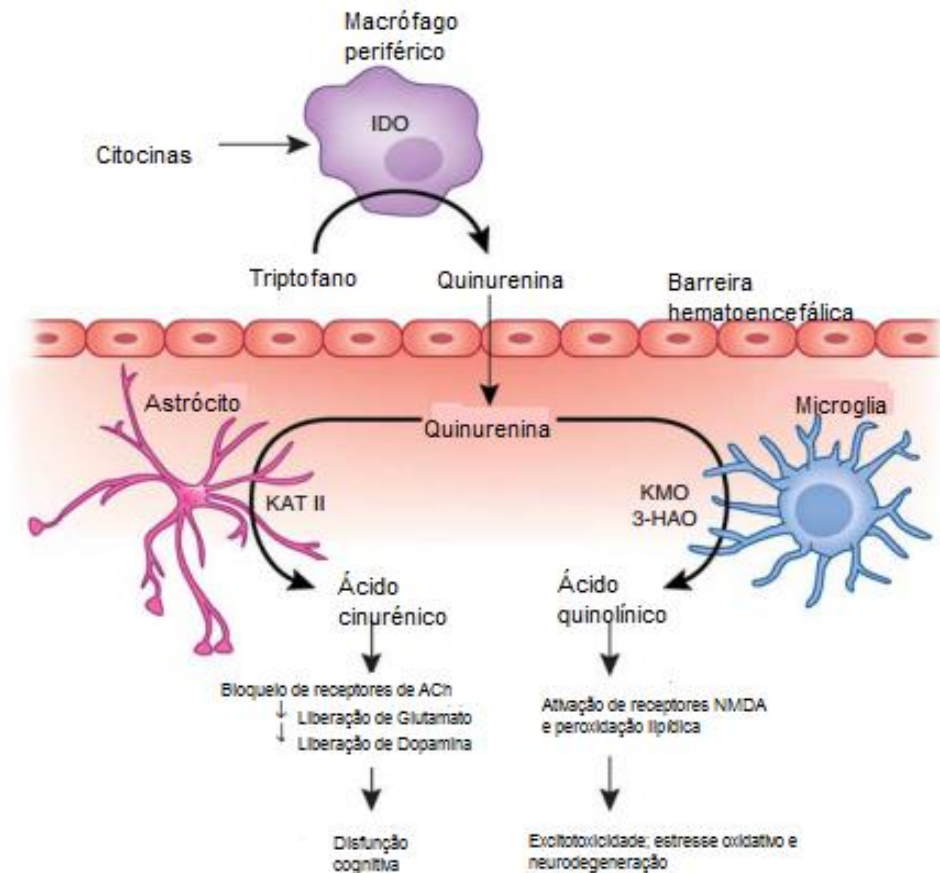
Na depressão maior, com o aumento das citocinas pró-inflamatórias, o triptofano pode ser desviado da via de síntese da serotonina e ir para uma via alternativa. Pois, algumas citocinas, entre elas IFN- γ , IFN- α e TNF- α , ativam células que secretam a enzima IDO, como fibroblastos, células dendríticas, macrófagos, monócitos e microglia. Essa enzima, por sua vez, atua sobre o triptofano produzindo quinurenina. Alterando assim a concentração de serotonina e aumentando a

concentração de quinurenina (SARAIVA; FORTUNATO; GAVINA, 2005). Essa via alternativa para o triptofano é vista como uma das possíveis maneiras com que as citocinas e indutores de citocinas contribuem para os sintomas depressivos (RAISON et al., 2009).

A ativação da expressão da IDO pode ocorrer através de várias vias de sinalização inflamatória relevantes, incluindo o STAT1, IRF, MAPK e pelo NF-kB. Uma vez ativada a enzima IDO cliva o L-triptofano gerando um produto chamado de L-quinurenina, reduzindo assim a disponibilidade do L-triptofano para a regulação das células T, como também para a síntese de serotonina, uma vez que é o precursor desse neurotransmissor (RAISON et al., 2009).

Além disso, a L-quinurenina através da ação de outras enzimas se torna um metabólito ativo chamado de ácido cinurénico (em astrócitos) e ácido quinolínico (em microglia). O ácido cinurénico é capaz de inibir a liberação de glutamato, e consequentemente de dopamina, uma vez que a dopamina é regulada em parte pela atividade glutamatérgica. Em contrapartida, o ácido quinolínico promove a liberação de glutamato pela ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), além de induzir o estresse oxidativo, desenvolvendo um quadro de excitotoxicidade no SNC (Figura 7). Sabe-se que o glutamato tem afinidade com receptores NMDA, e tem como ação a excitotoxicidade e diminuição dos fatores neurotróficos, entre eles o BDNF (MILLER; MALETIC; RAISON, 2010).

Figura 7. IDO e a via da quinurenina no SNC.



Ativação induzida por citocinas que estimulam células imunitárias periféricas (por exemplo, macrófagos e células dendríticas) ou células no cérebro (por exemplo, astrócitos, microglia, e neurônios) leva à produção de quinurenina, a qual é convertida em ácido cinurénico (em astrócitos) pela enzima KATII e em ácido quinolínico (em microglia) pela enzima KMO junto à enzima 3-HAO. Pelo bloqueio da liberação de dopamina e glutamato, pelo ácido cinurénico, colabora com a disfunção cognitiva das doenças neurais. A ativação dos receptores NMDA e aumento da peroxidação lipídica, pelo ácido quinolínico, contribui para a excitotoxicidade, estresse oxidativo e neurodegeneração. Fonte: Adaptado de (HAROON; RAISON; MILLER, 2011).

4.4.4.2 Citocinas e antidepressivos

Embora não seja coerente, o aumento da inflamação na depressão parece se tratar de um fenômeno dependente do estado do indivíduo depressivo. Alguns estudos já demonstraram que os níveis dos marcadores inflamatórios em indivíduos depressivos retornaram a normalidade após o tratamento com antidepressivos (MILLER et al, 2010). Um dado que confira essa descoberta é o fato de que indivíduos deprimidos irresponsivos à terapia antidepressiva apresentam um aumento significativo dos marcadores inflamatórios (FITZGERALD et al, 2006).

Devido a esses achados, estudos em humanos propuseram que um tratamento imunológico poderia conferir benefícios aos indivíduos irresponsivos a antidepressivos. Por exemplo, quando associaram fluoxetina com ácido acetilsalicílico (inibidor da COX 1 e 2) foi observada um aumento nas taxas de remissão no grupo de pacientes tratados deprimidos anteriormente irresponsivos ao tratamento com apenas fluoxetina (MENDLEWICZ, 2006).

Outro exemplo, o infliximab (anticorpo monoclonal contra TNF α) mostrou reduzir os sintomas depressivos em indivíduos portadores de psoríase e doença de Crohn, e estão atualmente sendo estudados para tratamento para indivíduos irresponsivos a antidepressivos sem nenhuma outra doença de base (PERSOONS et al, 2005).

Outros dois estudos utilizaram a combinação de antidepressivos com inibidor da enzima COX e verificaram a melhora sintomática dos indivíduos depressivos clinicamente saudáveis (MULLER et al, 2006). Da mesma forma, estudos mostraram que a utilização de ácido acetilsalicílico pode ser uma das possibilidades de associação com os inibidores da captação de serotonina em pacientes irresponsivos a antidepressivos (BRUNELLO et al, 2006).

Além das combinações de drogas antidepressivas e anti-inflamatórias, pesquisas recentes apontam que atividades físicas, meditação e psicoterapia também reduzem mediadores inflamatórios periféricos e o estresse psicossocial, colaborando com os efeitos terapêuticos dos antidepressivos e auxiliando na melhora dos sintomas depressivos (ZAUTRA et al, 2008).

Esses estudos corroboram com a ideia de outros estudos realizados em animais de laboratório, que sugerem o uso de antagonistas de citocinas ou drogas anti-inflamatórias para o tratamento em conjunto com antidepressivos para depressão (MENDLEWICZ, 2006).

4.5 A depressão é um processo inflamatório?

Os achados imunológicos presentes nos estudos que relacionam depressão com o aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatória são muitas vezes interpretados no sentido de que a depressão, mesmo em indivíduos clinicamente

saudáveis, trata-se de um processo inflamatório. Sendo que, na verdade, esses estudos mostram um valor médio para a alteração nos mediadores inflamatórios em indivíduos depressivos quando comparados com indivíduos não depressivos, muitas vezes sem levar em consideração outros fatores como sexo e massa corporal. Estudos que consideraram esses outros fatores observaram que essa alteração imunológica passa a ser irrelevante para a depressão (O'CONNOR et al, 2009).

Outro ponto a ser considerado é que as elevações nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias observadas na depressão maior são bem menores do que as apresentadas por indivíduos portadores de doenças autoimunes ou infecciosas, e quando comparadas a indivíduos saudáveis essas elevações são apenas duas vezes maiores (DOWLATI et al, 2010).

Por fim, outro dado a ser observado nos estudos sobre inflamação na depressão é que os valores apresentados são convertidos em um valor médio para o grupo controle e outro para o grupo depressivo, podendo indicar que alguns pacientes do grupo depressivo apresenta valores muito próximos do perfil imunológico aos valores encontrados nos grupos controles (RAISON; MILLER, 2011).

Entretanto, mesmo que os perfis imunológicos dos participantes das pesquisas sejam uniformemente distribuídos nos grupos controles e depressivos, pelo menos um terço dos indivíduos depressivos apresentaram valores claramente mais elevados, devido a esse subgrupo os estudos sobre a relação entre a depressão e o sistema imune ocorre, e conseqüentemente leva a interpretação equivocada de que a depressão, como um todo, é impulsionada pela hiperatividade das citocinas pró-inflamatórias (RAISON; MILLER, 2011).

Para validar essa teoria nesse subtipo inflamatório da depressão é necessário avaliar os mediadores inflamatórios desse grupo e verificar se são capazes de induzir o comportamento depressivo com concentrações reais e possíveis do corpo humano (CAPURON et al, 2009).

Nos dados gerados até o momento sobre depressão, é evidente que apenas um grupo de indivíduos depressivos apresente um quadro imunológico alterado, e

isso sugere que a inflamação é uma das vias que podem contribuir para a depressão. Esses indivíduos, normalmente, são os que apresentam resistência a terapia tradicional a depressão, possuem histórico de maus tratos na infância e obesos (MILLER et al., 2013).

Por exemplo, os estudos que utilizam de IFN α em doentes com hepatite C ou câncer, deixaram claro que a exposição crônica a essa citocina induziu a alterações psíquicas nesses indivíduos, as altas doses administradas para o tratamento da doença de base levaram esses indivíduos a apresentar os sintomas e critérios para o diagnóstico de depressão maior em três meses de terapia com IFN α (CAPURON et al, 2002). Apoiando esses resultados, estudos que promovem a indução de citocinas, como IFN α , IL-6 e TNF α , mostraram que o aumento da concentração e da sinalização dessas citocinas promoveram o surgimento e o aumento dos sintomas depressivos (PRATHER et al, 2009).

Se a depressão realmente está associada a processos inflamatórios é necessário que se identifique fatores de risco significativo para ambos os casos, já sabemos que o estresse psicossocial, a massa corpórea e alterações no sono estão associadas tanto com a depressão quanto com a inflamação, isso sugere que esses fatores podem ser a ligação para essa teoria (O'CONNOR et al, 2009). Um estudo já mostrou que pacientes com síndrome metabólica apresentaram uma piora da depressão quando seus níveis de IL-6 e PCR estavam aumentados. Esse achado foi explicado com a associação dos fatores de risco para depressão que são os mesmo para a inflamação (CAPURON et al, 2008).

Em outro estudo, um grupo de indivíduos com doença de Crohn e depressão maior teve a remissão dos seus sintomas depressivos após a administração de infliximab (um anticorpo monoclonal contra TNF α), por outro lado, outro grupo de indivíduos com o mesmo perfil não atingiram a remissão mesmo realizando o tratamento com infliximab (PERSOONS et al, 2005). Esse resultado indicou que a inflamação pode ser relevante para a depressão maior se considerar a sensibilidade dos indivíduos aos efeitos comportamentais a resposta inflamatória de modo individual (CASPI et al, 2010).

Simplificando, a resposta fisiológica ao aumento de mediadores inflamatórios de alguns indivíduos pode não gerar o comportamento depressivo, devido a sua baixa sensibilidade a esses efeitos, enquanto outros indivíduos, mesmos com baixas elevações dos mediadores inflamatórios apresentam uma resposta fisiológica para esses efeitos que os leva a apresentar um comportamento depressivo. Note que se avaliarmos a inflamação dessa maneira, levando em consideração a sensibilidade de cada indivíduo, ela passa a ter um papel semelhante ao estresse como fator de risco (CASPI et al, 2010).

Todas as alterações já descritas na depressão devido a exacerbação da inflamação pode ser explicada com base a vulnerabilidade e sensibilidade de cada indivíduo, desde a insensibilidade ao feedback do eixo HPA, atuação na via parassimpática, diminuição da concentração de BDNF e volume reduzido do hipocampo (VIDEBECH; RAVNKILDE, 2004).

Apesar de vários estudos defenderem essa teoria, outros estudos não aceitam a associação entre o sistema imune à depressão, pois, em alguns casos essa relação não foi fortemente observada, principalmente quando outros fatores foram considerados, por exemplo, massa corporal, gênero e personalidade de cada indivíduo (BOUHUYS et al, 2004). Outros estudos, que apesar de encontrarem alterações no sistema imune dos seus candidatos, não foi possível relacionar essas alterações com a gravidade do quadro depressivo, ou as relações que encontraram eram divergentes entre os outros estudos sobre mediadores pró-inflamatórios na depressão (OWEN et al, 2001).

Devido a esses estudos que não apresentaram fortes ligações entre o sistema imune e a depressão que a inflamação é vista como um agente que contribui, em alguns casos, para o desenvolvimento e agravamento da depressão, mas, na verdade essa relação é, possivelmente, característica de um subgrupo de indivíduos que já apresentam alguma anormalidade na síntese e liberação de citocinas (TIEMEIER et al, 2003).

5 Considerações Finais.

Diversos dados já relatados sugerem que as respostas inflamatórias contribuem para o desenvolvimento da depressão por meio das suas interações com vias que respondem ao estresse (sistema neuroendócrino e sistema nervoso autônomo). O papel do sistema imune na depressão, apesar de ainda não estar totalmente descrito já apresenta novas ideias de tratamentos intrigantes para combater essa doença tão comum e incapacitante.

Os dados apresentados nos estudos realizados até o momento mostram que existe uma ligação entre transtornos de humor e a inflamação, porém é uma relação mais evidente em determinados casos, em especial os casos de indivíduos irresponsivos as terapias convencionais, vítimas de traumas na infância e com alto índice de massa corpórea.

A relação entre o sistema nervoso central e o sistema imune criaram novas perspectivas quanto o tratamento e prevenção dos distúrbios depressivos e de outras doenças neuropsiquiátricas. É provável que essa relação descrita na depressão seja relevante e aplicável para o desenvolvimento de novas terapias para as doenças neuropsiquiátricas. Devido a essas descobertas a oportunidade de personalizar terapias para depressão através da identificação de marcadores imunológicos alterados representa um grande passo na otimização dos tratamentos depressivos.

Porém, não se deve descartar que os dados apresentados mostraram alterações em diversos marcadores imunológicos e esse fenômeno não deve ser generalizado, pois, apenas um grupo de indivíduos apresentou o aumento da inflamação relacionado com a piora ou desenvolvimento dos sintomas depressivos, ou seja, trata-se de um subtipo depressivo que está relacionado à inflamação, e não a depressão em si.

Também não se deve esquecer que as vias inflamatórias estão integradas com outros sistemas para gerar resposta a situações e estímulos diferentes, alguns indivíduos são mais sensíveis e vulneráveis a essas respostas, o que leva ao estímulo inflamatório a ser colocado como depressogênico nesses casos.

6 Conclusão

A depressão é causada pela diminuição das monoaminas, como a teoria monoaminérgica já descreveu perfeitamente, porém, as causas para essa diminuição são distintas e exclusivas de cada caso depressivo, a causa pode ser devido às alterações fisiológicas induzidas pelo aumento da inflamação, mas, não unicamente por esse motivo. Um subgrupo de indivíduos depressivos, principalmente portadores da depressão maior, apresentou o aumento dos mediadores inflamatórios relacionados com a piora dos seus sintomas depressivos, e coincidentemente quando tratados com anti-inflamatórios apresentaram remissão dos seus sintomas. Essa não é uma relação possível de generalização ou quantificação, cada indivíduo apresenta uma resposta, uma sensibilidade e vulnerabilidade diferentes aos fatores que induzem a inflamação e a depressão. O comportamento depressivo pode sim estar ligado a processos inflamatórios, mas, a depressão não é, obrigatoriamente, relacionada à inflamação.

Referências

- ABBAS, A.K; LICHTMAN, A.H. **Imunologia Básica**. 2ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2007.
- ALVES, GlaucieJussilane; PALERMO-NETO, João. **Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune**. Rev. Bras. Psiquiatria, São Paulo, v. 29, n. 4, p.363-369, 03 ago. 2007. FapUNIFESP (SciELO).
- American Psychiatry Association. **Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders**. DSM-IV. 4th ed. Washington: American Psychiatry Press; 1994.
- BALDESSARINI RJ: **Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders**. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. [S.I]: Eleventh Ed, 2006.
- BAUER, Michael et al. **Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para tratamentobiológico de transtornos depressivos unipolares, 1ª parte: tratamento agudo e de continuação do transtorno depressivo maior**. Rev. Psiquiatria Clínica, São Paulo, v. 36, n. 2, p.17-57, jan. 2009.
- BERNE, RM; LEVY, MN. **Physiology**. 4. ed.[S.I]: Mosby, 1998: 949 p.
- BORDE, EC. **Interferons: Pleiotropic cellular modulators**. Clinical Immunology and Immunopathology. [S.I]: 1992; n.62: 18-24 p.
- BOUHUYS, AL et al. **Potential psychosocial mechanisms linking depression to immune function in elderly subjects**. Psychiatry Res. [S.I]: 2004;127:237–245 p.
- BRUNELLO, N, et al. **Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression**. Int. Clinical Psychopharmacology. 2006; n.21:219–225 p.
- CANALE, Alaíse; FURLAN, Maria Montserrat Diaz Pedrosa. **DEPRESSÃO**. Arq.Mudial, Maringá, v. 10, n. 2, p.23-31, jan. 2006.

CAPURON, L, et al. **Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy.** Am. J. Psychiatry. 2003; n.160:1342–1345 p.

CAPURON L, et al. **Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link?** BiolPsychiatry. 2008; n.64: 896–900 p.

CAPURON, L, et al. **Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals?** J AffectDisord. 2009; n.119:181–185 p.

CAPURON, L. et al **Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions.** Neuropsychopharmacology. 2002; n. 26:643-652 p.

CAPURON, Lucile; MILLER, Andrew H..**Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications.**JornalPharmthera. França, maio 2011. p. 226-238.

CARROLL, BJ; CURTIS, GC; MENDELS, J. **Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients.** Arch. Gen. Psychiatry. 1976; n. 33(9):1051-1058 p.

CASPI,A, et al. **Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits.** Am J Psychiatry. 2010; n. 167:509–527 p.

CASSANO, Paola; ARGIBAY, Pablo. **Depresión y neuroplasticidad. Interacción de los sistemas nervioso, endocrino e inmune.** Medicina, Buenos Aires, v. 70, n. 2, p.185-193, abr. 2010.

CASTANON, N; BLUTHE, RM; DANTZER, R. **Chronic treatment with the atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1beta in the rat.** Psychopharmacology. Berlim, 2001; n. 154:50–60 p.

CHELLAPPA, Sarah Laxhmi; ARAÚJO, John Fontenele. **O sono e os transtornos do sono na depressão.** Revista de Psiquiatria Clínica, Natal, v. 34, n. 6, p.285-289, jan. 2007.

COSTANZO, Linda. **Fisiologia.** 5ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2014

CRAIG, AD. **Interoception: the sense of the physiological condition of the body.** Curr. Opin. Neurobiology. 2003; n.13:500–505 p.

DANTZER, R. et al. **From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain.** Nat RevNeurosci. 2008; n.9:46-56 p.

DELUCIA, Roberto et al. **Farmacologia integrada.** 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. 701 p.

DOWLATI Y, et al. **A meta-analysis of cytokines in major depression.** Biol Psychiatry. 2010. n. 67: 446–457 p.

DUNN, AJ; SWIERGIEL, AH, BEAUREPAIRE, R. **Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies?** Rev. NeurosciBiobehav. 2005; n. 29(4-5):891-909 p.

ESKAMDARI, F; WEBSTER, JI; STERNBERG, EM. **Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases.** Arthritis Res Ther. 2003; n. 5(6):251-265 p.

ESTEVINHO, Maria Fernanda; FORTUNATO, J. Soares. **Dopamina E Receptores.** Revista Portuguesa de Psicossomática, Porto, v. 5, n. 1, p.21-31, jun. 2003.

FITZGERALD, P. et al. **Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression.** Psychol Med, 2006. n.36: 37–43 p.

GEBHARD, F, et al. - **Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?** Arch Surg, 2000; n.135:291-295 p.

GELLYNCK, Evelien et al. **The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research.** Experimental Brain Research, Berlin, v. 230, n. 1, p.555-568, set. 2013.

GOEBEL, MU, et al. **Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways.** *Psychosom. Med.* 2000; n.62:591–598 p.

GOEHLER, LE, et al. **Watkins LR. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemoreceptive pathway.** *Auton. Neurosci.* 2000; n.85: 49–59 p.

GOEHLER, Lisa E.; LYTE, Mark; GAYKEMA, Ronald P.A. **Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: Implications for psychoneuroimmunology.** *Brain, Behavior, And Immunity, Virginia*, v. 21, n. 6, p.721-726, ago. 2007.

GOODMAN LS, GILMAN A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** Rio de Janeiro: Ed McGraw Hill. 2007

HAROON, Ebrahim; RAISON, Charles L; MILLER, Andrew H. **Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior.** *Neuropsychopharmacology, Atlanta*, v. 37, n. 1, p.137-162, 14 set. 2011. Nature Publishing Group.

HASLER, Gregor. **Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?** *World Psychiatry. Berne*, p. 155-161. out. 2010.

HARRISON, NA, et al. **Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation.** *Biol Psychiatry.* 2009. n. 66: 415–422 p.

HAWTHORNE G, GOLDNEY R, TAYLOR AW: **Depression prevalence: is it really increasing?** *Aust N Z J Psychiatry* 2008; n. 42(7):606-616 p.

HEINRICH, PC; CASTELL, JV; ANDUS, T. **Interleukin-6 and the acute phase response.** *Biochem J.* 1990; n.265(3):621-636 p.

HEINRICH, SC; KOOB, GF. **Corticotropin-releasing factor in brain: a role in activation, arousal, and affect regulation.** *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;n.311(2):427-40 p.

HOLSBOER, F; BARDEN, N. **Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation.** *Endocr Rev.* 1996. n.17(2):187-205 p.

IRWIN, MR, MILLER, AH. **Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery.** BrainBehavImmun. 2007. n.21: 374–383 p.

JIMÉNEZ-MALDONADO, Miriam E. et al. **La distímia en el contexto clínico.** Revista Colombiana de Psiquiatria, Bogotá, v. 42, n. 2, p.212-218, nov. 2013.

JOCA, Sâmia Regiane L.; PADOVAN, Cláudia Maria; GUIMARÃES, **Francisco Silveira.** **Estresse, depressão e hipocampo.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 25, n. 2, p.46-51, jan. 2003.

KATZUNG B: **Basic & Clinical Pharmacology.** Editora McGraw Hill. 10 ed. 2006

KENDLER, KS, et al. **Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the ‘kindling’ hypothesis.** Am. J. Psychiatry. 2000; n.157: 1243–1251 p.

KENDLER, KS; THORNTON, LM; PRESCOTT, CA. **Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects.** Am J Psychiatry.2001; n.158:587–593 p.

KESSING, LV; HANSEN, MG; ANDERSEN, PK. **The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective.** ActaPsychiatr Scand.2004; n.109:339–344 p.

KIRBY D, AMES D: **Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients.** Int J Geriatr Psychiatry 2001;n.16(5):484-493 p.

KRAYCHETE, Durval Campos; CALASANS, Maria Thais de Andrade; VALENTE, Camila Motta Leal. **Citocinas pró-inflamatórias e dor.** Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 46, n. 3, p.199-206, maio 2006. Elsevier BV.

LAFER, Beny; SOARES, Marcia Britto de Macedo. **Tratamento da depressão bipolar.** Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, v. 32, n. 1, p.49-55, jan. 2006.

LI, Haijiang et al. **Brain structural alterations associated with young women with subthreshold depression.** Sci. Rep.: scientific reports, [S.l.], v. 5, n. 1, p.9707-9711, 18 maio 2015. Nature Publishing Group.

LIN E, Calvano SE, Lowry SF - **Inflammatory cytokines and cell response in surgery**. Surgery, 2000; n.127:117-126 p.

LOUZÃ NETO, Mario Rodrigues; ELKIS, Hélio. **Psiquiatria básica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 712 p.

LUQUE, Rogelio; BERRIOS, GermánE..**Historia de lostrastornos afectivos**. Revista Colombiana de Psiquiatria, Bogota, v. 40, n. 1, p.120-146, jan. 2011.

MACHADO-VIEIRA, Rodrigo; SOARES, Jair C. **Transtornos de humor refratários a tratamento**. Rev. Bras. Psiquiatria., [s.l.], v. 29, n. 2, p.48-54, ago. 2007. Elsevier BV.

MACKAY, F, et al. **Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55**. J Exp Med. 1993; n.177:1277-1286 p.

MADRIGAL, JL, et al. **The increase in TNF- α levels is implicated in NF- κ B activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress**. Neuropsychopharmacology. [SI] 2002; n.26:155–163 p.

MAIER, SF; WATKINS, LR. **Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition**. Psychol. Rev.1998; n.105:83–107 p.

MARQUES, Andrea H; CIZZA, Giovanni; STERNBERG, Esther. **Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders**. Revista Brasileira de Psiquiatria, Maryland, v. 27, n. 1, p.27-32, maio. 2007.

MARTINOWICH, K; MANJI, H; LU, B. **New insights into BDNF function in depression and anxiety**. Nature Neuroscience, Usa, v. 10, n. 9, p.1089-1093, set. 2007.

MELLO, Andrea Feijo et al. **Depressão e estresse: existe um endotipo?**. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, v. 29, n. 1, p.13-18, maio 2007. Elsevier BV.

MENDLEWICZ, J. et al. **Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study.** IntClinPsychopharmacol. 2006; n.21:227-31 p.

MILLER, Andrew H. et al. **Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits.** Depression And Anxiety, [s.l.], v. 30, n. 4, p.297-306, 6 mar. 2013. Wiley-Blackwell.

MILLER, Andrew H.; MALETIC, Vladimir; RAISON, Charles L.. **La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor.** PsiquiatriaBiológica, Espanha, v. 17, n. 2, p.71-80, abr. 2010. Elsevier BV.

MOTIVALA, SJ. et al. **Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression.** Psychosom Med. 2005; n.67:187-94 p.

MOUSSAVI, S, et al. **Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys.** Lancet. 2007; n.370:851-858 p.

MULLER, Mônica Rocha; GUIMARÃES, Suely Sales. **Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida.** Estudos de Psicologia, Campinas, v. 24, n. 4, p.519-528, out. 2007.

MÜLLER, N, ACKENHEIL, M. **Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders.** ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. 1998;n.22(1):1-33 p.

MÜLLER, N, et al. **The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine.** Mol Psychiatry. 2006; n.11:680–684 p.

MYINT, AM, et al. **Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection.** J Affect Disord 2007; n.98: 143-151 p.

NISHIDA, A, et al. **Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders.** IntImmunopharmacol. 2002;n.2(12):1619-26 p.

O'CONNOR, MF et al. **To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers.** BrainBehavImmun. 2009; n.23:887–97 p.

OWEN, BM, et al. **Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression.** Acta Psychiatr. Scand. 2001; n.103:226–228 p.

PACE, TW; HU, F; MILLER A.H. **Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression.** Brain Behav Immun. 2007; n.21:9-19 p.

PARIANTE, Carmine M; MILLER, Andrew H. **Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment.** Biological Psychiatry, Atlanta, v. 49, n. 5, p.391-404, mar. 2001. Elsevier BV.

PRATHER AA, et al. **Cytokine-induced depression during IFN-alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality.** Brain Behav Immun. 2009; n.23:1109–1116 p.

PERSOONS, P, et al. **The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab.** Aliment Pharm Ther. 2005;22:101–10.

RAEBURN, CD, et al. - **Cytokines for surgeons.** Am J Surg, 2002; n.183:268-273 p.

RAISON, Charles L.; CAPURON, Lucile; MILLER, Andrew H..**Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression.** Trends Immunol. Atlanta, p. 24-31. jan. 2006.

RAISON, Charles L. et al. **Activation of CNS Inflammatory Pathways by Interferon-alpha: Relationship to Monoamines and Depression.** Biol Psychiatry, Atlanta, v. 65, n. 4, p.296-303, fev. 2009.

RAISON, Charles L.; MILLER, Andrew H..**Is Depression an Inflammatory Disorder?** Current Psychiatry Reports, Atlanta, v. 13, n. 6, p.467-475, 17 set. 2011.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia.** 5ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2004

REMICK, DG. **Cytokines and cytokine receptors: Principles of action.** Cytokines and mental health. Boston: Kluwer Academic; 2003. p. 1-14.

REUL, JM, HOLSBOER, F. **Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression.** Curr Opin Pharmacol 2002; n.2: 23-33 p.

ROTHEWELL NJ. **Functions and mechanisms of interleukin 1 in the brain.** Trends Pharmacol Sci. 1991; n.12:430-436 p.

RUSH, A.J. **STARD:What have we learned.** Am J Psychiatry. 2007; n.164:739-752 p.

SAPOLSKY, R. **Assumindo o controle do estresse.** Scientific American Brasil. 2003; n.17:79-87 p.

SAPOLSKY, RM. **Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus.** Proc Natl Acad Sci USA 2001; n.98: 12320-12322 p.

SARAIVA, Eduardo Marinho; FORTUNATO, J. M. Soares; GAVINA, Cristina. **OSCILAÇÕES DO CORTISOL NA DEPRESSÃO E SONO/VIGÍLIA.** Revista Psiquiatria Portuguesa, 2005.

SOMMER, C, WHITE, F - **Cytokines, Chemokines, and Pain.** Pharmacology of Pain. 1ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302 p.

SPANEMBERG, Lucas; JURUENA, Mario Francisco. **Distímia: características históricas e nosológicas e sua relação com transtorno depressivo maior.** Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, 2004. N. 26(3), 300-311 p.

SPASOJEVIC, Natasa; JOVANOVIC, Predrag; DRONJAK, Sladjana. **Differential regulation of catecholamine synthesis and transport in rat adrenal medulla by fluoxetine treatment.** Anais da Academia Brasileira de Ciências, [s.l.], v. 87, n. 1, p.343-350, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

STAHL SM: **Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder.** Cambridge University Press 2000

STERNBERG, EM. **Interactions between the immune and neuroendocrine systems.** Prog Brain Res. 2000; n.122:35-42 p.

SULLIVAN, PF; NEALE, MC, KENDLER, KS. **Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis**. Am J Psychiatry. 2000; n.157:1552–1562 p.

SZELÉNYI, J; VIZI ES. **The catecholamine-cytokine balance: interaction between the brain and the immune system**. Ann N Y Acad Sci. 2007; n. 1113:311-324 p.

TENG, Chei Tung; HUMES, Eduardo de Castro; DEMETRIO, Frederico Navas. **Depressão e comorbidades clínicas**. Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, v. 32, n. 3, p.149-159, mar. 2005.

TERRA, JL. **Suicide risk and depression**. Rev Prat 2008; 58(4):385-8

TIEMEIER, H, et al. **Inflammatory proteins and depression in the elderly**. Epidemiology.2003; n.14:103–107 p.

WANG, X, et al. **Interleukin-1 alpha-induced activation of p38 mitogen-activated kinase inhibits glucocorticoid receptor function**. Mol. Psychiatry. 2004; n.9:65–75 p.

VARELLA, Pedro P. V.; FORTE, Wilma C. Neves. **Citocinas: revisão**. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, São Paulo, v. 24, n. 4, p.146-154, ago. 2001.

VIDEBECH, P; RAVNKILDE, B. **Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies**. Am J Psychiatry. 2004; n.161:1957–1966 p.

VISMARI, Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. **Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema**. Rev. Psiquiatr. Clín., São Paulo, v. 35, n. 5, p.196-204, 14 maio 2008. FapUNIFESP (SciELO).

VON,Bardeleben U; HOLSBOER, F. **Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone**.Biol Psychiatry. 1991;n.29(10):1042-1050 p.

ZAUTRA, AJ, et al. **Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with**

and without history of recurrent depression. J Consult Clin Psychol. 2008; n.76:408–21 p.

ZHANGh, JM; AN J - **Cytokines, inflammation, and pain.** IntAnesthesiolClin 2007; n.45:27-37 p.

ZHU CB, et al. **p38 MAPK activation elevates serotonin transport activity via a trafficking-independent, protein phosphatase 2A-dependent process.** J. Biol. Chem. 2005; n.280:15649–15658 p.