

IMUNOLOGIA DO SOFRIMENTO: O ESTUDO DA DEPRESSÃO COMO UM FENÔMENO NEUROIMUNOLÓGICO E O USO DE BIOMARCADORES PERIFÉRICOS ASSOCIADOS COM PREDISPOSIÇÃO, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA DEPRESSÃO

IMMUNOLOGY OF SUFFERING: THE DEPRESSION STUDY AS A NEUROIMMUNE PHENOMENON AND THE USE OF PERIPHERAL BIOMARKERS ASSOCIATED WITH PREDISPOSITION, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF DEPRESSION

ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR¹, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR², FERNANDO FERREIRA RIBEIRO³, NATÁLIA ALVES SOUZA ALMEIDA³, SAMARA LUÍZA SILVA³

1. Professor do curso de Biomedicina e coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professora do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Acadêmicos do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga.

* Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35.160-214 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 10/09/2015. Aceito para publicação em 17/11/2015

RESUMO

Ao longo dos anos pesquisas realizadas indicam que neurotransmissores monoaminérgicos tenham grande relação com o transtorno de humor. Outras mais recentes já argumentam que o sistema neural e neuroendócrino tenha extensa conexão com o sistema imunológico por meio de regulação e sinalização nas vias neurais e hormonais podendo levar a um processo inflamatório. No que se diz ao tratamento, boa parte dos pacientes que tratam a depressão com o uso de antidepressivos não tem resposta satisfatória, possivelmente, a causa seja o próprio sistema imunológico. Daí a importância de se verificar o envolvimento do sistema imune na fisiopatologia da doença, a fim de que a futura utilização de biomarcadores imunológicos possa prever a eficácia do uso de certos antidepressivos em alguns pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão, transtorno depressivo, sistema imunológico, inflamação, citocinas, biomarcadores.

ABSTRACT

Over the years research conducted indicate that monoamine neurotransmitters have strong relation with mood disorder. Other more recent argue that since the neural and neuroendocrine system has extensive connection to the immune system by means of regulation and signaling in neural and hormonal pathways may lead to an inflammatory process. As said treatment, many patients who treat depression with antidepressants has no satisfactory answer possibly be the cause of the immune system itself. Hence the importance of verifying the involve-

ment of the immune system in the pathophysiology of the disease in order that the future use of immunological biomarkers to predict the efficacy of certain antidepressants in some patients.

KEYWORDS: Depression, depressive disorder, immune, inflammation, cytokines biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

Considerada como um problema de saúde pública, devido a impactos psicossociais e socioeconômicos, a depressão tem sido associada com significativa morbidade e mortalidade. Caracterizado por perda de interesse por qualquer tipo de atividade e humor desfalecido. A depressão maior, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a mais frequente, constituindo 5% do total da população mundial¹.

A depressão é uma alteração psiquiátrica que segundo a OMS é considerada um grande problema de saúde pública estimando que cerca de 154 milhões de pessoas no mundo ainda sejam afetadas por ela². Há estudos indicando a relação do sistema monoaminérgico com o surgimento da depressão. No entanto, outros mais recentes, já evidenciam a estrita ligação do sistema imunológico com surgimento dessa síndrome psiquiátrica. Porém, alguns pacientes que fazem o uso de antidepressivos não tem uma resposta adequada ao tratamento, podendo ser causado pelo próprio sistema imune. Por isso fica importante a análise do sistema imune a fim de se utilizar

biomarcadores imunológicos na eficiência dos antidepressivos. Com base a este exposto justifica-se que estudo da depressão envolvendo o sistema neuroendócrino e imunológico se apresenta importante uma vez que afeta grande parte da população mundial.

O sistema neuroendócrino está envolvido na fisiopatologia da depressão devido atuação dos neurotransmissores monaminérgicos. De acordo com a hipótese monoaminérgica, drogas que diminuam o número de neurotransmissores causariam a depressão, e as drogas que elevavam o nível de neurotransmissores tinham um efeito contrário, tendo uma ação antidepressiva³.

Atualmente biomarcadores têm sido empregados na pesquisa clínica. Um biomarcador deve ser um indicador de doença, que seja facilmente medido, e de preferência através de técnicas não invasivas. Um biomarcador é um indicador de um processo biológico normal, processo patológico ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica^{4,5,6}. Em diferentes áreas da medicina, os biomarcadores têm exercido uma função importante que vai desde o diagnóstico, monitoramento de doença, prognóstico, até o tratamento^{7,8}.

Estudos atuais apontam evidências de que o sistema imunológico desempenha um papel importante no desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos. Grande parte da literatura tem evoluído ao relatar as interações cérebro-imunidade, e em especial as citocinas e suas redes de comunicação intercelular. Em múltiplos estudos, pacientes com depressão demonstram todas as características de ativação inata da resposta imune e também elevação das citocinas pró- inflamatórias^{6,9}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura em que a depressão é explorada sob a perspectiva da imunologia. Utilizou-se para a pesquisa as bases de dados MedLine e SciELO, como também outros sites gratuitos com acesso a arquivos de produção científica, como teses, dissertações, artigos, periódicos. A pesquisa foi realizada entre março e outubro de 2015. As palavras-chave utilizadas na busca foram depressão, inflamação, citocinas, estresse, transtorno depressivo, sistema imunológico no transtorno depressivo, processo inflamatório e depressão, sistema monoaminérgico, os mesmos termos também serão pesquisados na língua inglesa. Foi adotado como critério de escolhas as publicações mais relevantes sobre o tema publicadas no período de 2010 a 2014.

3. DESENVOLVIMENTO

Sistema monoaminérgico na fisiopatologia da depressão

Após um período de mais de trinta anos, a depressão tem sido associada a hipótese monoaminérgica, devido a

diminuição da concentração de aminas biogênicas cerebrais como, serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Os mecanismos de ação dos antidepressivos estão todos baseados nessa hipótese monoaminérgica (ALMADA, 2014).

Com a formulação da hipótese monoaminérgica da Depressão, aliada ao bom desempenho dos primeiros antidepressivos, permitiu a descoberta de que a elevação do humor, possivelmente estaria associada ao aumento do nível de monoamina na fenda sináptica. Essa hipótese é de alta complexidade, em virtude de que sua origem pode não estar diretamente ligada a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica, mas com o número de receptores e seu próprio potencial de ação¹⁰.

Os antidepressivos possuem três mecanismos de ação: bloqueio de proteínas pré-sinápticas transportadoras de monoaminas, inibição da enzima MAO (monoamina oxidase), que catalisa as monoaminas neurotransmissoras, e também agem interagindo com receptores pré ou pós-sinápticas que regulam a liberação das monoaminas¹¹.

Com a introdução do fármaco reserpina nos anos 50, notou-se que ele induzia sintomas depressivos em pessoas que tratavam de hipertensão e esquizofrenia. Estudos comprovaram posteriormente, que a reserpina inibia o armazenamento dos neurotransmissores aminérgicos, induzindo a depressão. Esse fato serviu de base para sustentar a hipótese monoaminérgica da depressão¹².

Os inibidores da MAO atuam diminuindo a recaptação da enzima monoamina oxidase, que tem papel importante no metabolismo das chamadas aminas biogênicas¹³. Segundo Canto (2014), a MAO é uma enzima que catalisa a desaminação oxidativa de monoaminas endógenas (adrenalina noradrenalina, dopamina e serotonina) e monoaminas exógenas como a (tiramina).

Sistema imunológico na fisiopatologia da depressão

As citocinas são moléculas polipeptídicas secretadas por células específicas, do sistema imunológico, em decorrer de algum estímulo. Agem de modo autócrino, parácrino ou endócrino, ou seja, a primeira atua em suas próprias células, a segunda em células próximas e a última em células mais distantes. As citocinas induzem ações variadas sobre diversos tipos celulares, chamado de efeito pleiotrópico. Elas são redundantes em suas funções uma vez que, diferentes citocinas têm ações semelhantes. Possuem também atividades antagonista e sinérgica. Elas atuam por meio de envio de sinalizações entre células para indução de diferenciação, reparação e modulação de respostas imunológicas, fazendo com que haja uma resposta pró-inflamatória ou anti-inflamatória. As citocinas são indispensáveis para direcionar uma resposta inflamatória no local da infecção ou lesão. Estas são divididas em interleucinas (IL), fatores de necrose

tumoral (TNF), quimiocinas, interferons (IFN) e fatores de crescimento mesenquimal¹⁴.

De maneira geral, em condições fisiológicas, citocinas são benéficas. Contudo, essas substâncias podem acarretar várias anormalidades, caso sua liberação se dá em condições de ativação excessiva e/ou prolongada. Estas ditas anormalidades, podem estar ligadas a fisiopatologia dos transtornos mentais^{8,15}.

Os sinais de citocinas ao atingirem o cérebro, eles têm a capacidade de influenciar a síntese, liberação e recaptação de neurotransmissores relevantes para o comportamento, incluindo as monoaminas. Há literatura demonstrando que a administração de citocinas ou indutores de citocinas podem afetar profundamente o metabolismo da serotonina, noradrenalina e dopamina^{16,17}.

Tem-se verificado um crescente reconhecimento de que a ativação do sistema imune inflamatório, em especial a liberação de citocinas, poderiam influenciar muitas das alterações neuroquímicas provocadas pelo estresse, dessa forma contribuindo para a fisiopatologia da depressão. As moléculas de sinalização, citocinas, podem interagir com o sistema neuroendócrino e em vias específicas envolvendo o humor. Estudos têm demonstrado uma clara relação entre a inflamação e o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, como a depressão^{16,18,19,20,21}.

As citocinas têm importante ligação com as monoaminas entre seus níveis. Isso se dá pelo fato de que citocinas pró-inflamatórias impulsionam modificações na via metabólica do triptofano, reduzindo os níveis, conseguinte a distribuição de serotonina^{22,23}. Sabe-se que a o triptofano possui duas vias, a via das quinureninas e a via serotonérgica. A última via ocorre através de várias reações no triptofano até a produção de serotonina²⁴.

Citocinas envolvidas na neuroinflamação

As citocinas caracterizadas como pró-inflamatórias são, entre as principais, IL-1 α ; IL-1 β ; IL-2; TNF- α ; IL-6. Entre as citocinas anti-inflamatórias se destacam as IL-4; IL-10; IL-13. De acordo com o autor, a IL-6 e IL-8 exercem atividades imprescindíveis para resposta inflamatória, de maneira que, a primeira relaciona-se com uma hipersensibilidade a dor e a última proporciona uma dor enviada pelo sistema nervoso simpático. Algumas citocinas, como IL-1 β e TNF- α , se destacam por ocasionar sintomas como stress, fadiga, depressão, enquanto outras têm capacidade de bloqueio de dor como a IL-10²⁵.

De acordo com Oliveira *et al.* (2011)¹⁴, em estudo sobre as citocinas da fase pró-inflamatórias, a IL-1 α tem extensa ligação com a membrana das células e ação através de conexão celular. Já a IL-1 β é uma proteína precursora que realiza uma inflamação sistêmica uma

vez que ocorre uma aceleração da enzima ciclooxigenase-2 conseguinte produção de prostaglandina E2 (PGE2) no hipotálamo anterior ocasionando febre, forma também a substância-P (SP), óxido nítrico e moléculas de adesão endotelial. A IL-2 tem a capacidade de induzir o desenvolvimento e propagação de linfócitos T e células B, estimula a produção de algumas citocinas, tais como, INF- γ e TNF- β conseguinte estimulação de monócitos, neutrófilos e células natural killer (NK).

As citocinas IL-6, IL-8 e TNF- α possui um papel fundamental no SNC. Elas atuam em situações funcionais complexas sendo consideráveis fatores tróficos, ou seja, atuam favorecendo o reparo de tecidos e recuperação funcional promovendo a formação de novos neurônios. Relacionam-se também com o desenvolvimento cognitivo normal e a estabilização da memória. A TNF- α têm sido foco de pesquisas pois age nos neurônios e microglia possuindo capacidade de levar a apoptose pela ligação com receptor TNF-R1. A morte celular ocorre quando a sequência do receptor contida no citoplasma, denominada *death domain*, se interliga as proteínas TNF receptor associated death domain (TRADD) e *Fas-associated death domain* (FADD), estimulando a cascata de caspase que induz a condensação e fragmentação nuclear e consequente apoptose¹⁷.

A TNF- α pode ser induzida por algumas citocinas pró e anti-inflamatórias que conduzem diversas reações chegando a um estado agudo de inflamação. A IL-1 β se caracteriza como mediador inflamatório primário uma vez que estimulando o fator de transcrição nuclear kappa B (NF κ B), que atua na resposta imunológica, provoca a formação de IL-6, IL-8, INF- γ . Estudos indicam que encontram-se expressamente elevados os níveis de IL-6 e TNF- α em pacientes depressivos e com mania em comparação aos pacientes eutímicos²⁶.

Couto (2014)²⁷, em estudo com pacientes cancerosos submetidos ao tratamento com INF- α , presume que a principal causa dos pacientes ter um distúrbio de serotonina, causando um transtorno psiquiátrico, seja o uso de INF- α . Já Dowlati (2010)²⁸, em estudo com diversos artigos relacionados as citocinas pró-inflamatórias em pacientes com depressão maior, destaca maior significância em TNF- α e IL-6 comparada a outras citocinas.

Há teoria de que a inflamação esteja relacionada no processo fisiopatológico da depressão na doença parkinsoniana. Estes pacientes apresentam altos índices de IL-1 β , IL-6, TNF- α e cortisol²⁹.

Biomarcadores na depressão maior

A forma atual de diagnóstico de depressão maior dá-se através de uma combinação de procedimentos tais como uma entrevista com o paciente, listas de verificação e questionários de auto-relato. O diagnóstico é realizado também a partir de uma lista de sintomas derivada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos

Mentais (DSM), alguns profissionais da área de psiquiatria debatem sobre o valor e objetividade deste processo de avaliação baseado nos sintomas, particularmente em torno das limitações associadas com o desenvolvimento de planos de tratamento personalizado^{30,31}.

A implementação do uso de biomarcadores na psiquiatria tem potencial para ultrapassar alguns dos problemas associados com a avaliação baseada em sintomas. Na prática médica, os biomarcadores são regularmente usados para supor a presença ou ausência de doenças específicas (biomarcadores de diagnóstico), prevenir opções de tratamento ideal (biomarcadores de tratamento), medir o progresso do tratamento (biomarcadores de resposta), e prever o aparecimento da doença no futuro (biomarcadores preditivos). Entretanto, o progresso na pesquisa de biomarcadores sobre a depressão é dificultada pela heterogeneidade associada com esta doença^{32,33,34}.

Identificação e utilização de potenciais biomarcadores na depressão

A identificação adequada de biomarcadores em doentes humanos com depressão é necessária para auxiliar no diagnóstico, para orientação de opções terapêuticas, e para apoiar a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos. O uso de biomarcadores clínicos poderia funcionar para o médico psiquiatra como uma ferramenta de diagnóstico objetivo, em comparação com a prática atual disponível, em que o diagnóstico e tratamento dependem de entrevistas subjetivas³⁵.

A utilização de biomarcadores também pode ser aplicada na área de descoberta de novas drogas. A necessidade de novos medicamentos para o tratamento da depressão ainda é substancial. As terapias atuais muitas vezes chegaram a seus resultados depois de várias semanas. A descoberta de biomarcadores com confiabilidade que indicam a probabilidade de resposta à terapia poderia facilitar a descoberta de potenciais novos tratamentos. O tratamento para a depressão a partir dos fármacos disponíveis demonstra melhor eficácia do que qualquer outra forma de intervenção da doença, especialmente no caso de depressão grave. No entanto, um número relativamente grande de pacientes não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis. Além disso, alguns sintomas não podem ser adequadamente resolvidos mesmo em pacientes que experimentam uma boa resposta terapêutica global. Vale destacar ainda que, embora o perfil de segurança dos fármacos recentes seja bastante superior, em comparação aos medicamentos mais antigos, a incidência de efeitos colaterais, tais como disfunções sexuais, pode causar a desistência ao tratamento, especialmente em pacientes mais jovens. Portanto, esforços consideráveis precisam ser dedicados à pesquisa de novos agentes terapêuticos abordando diferentes alvos neurobiológicos, com a esperança de superação

dos problemas acima citados^{36,37,38}.

Investigações de novos biomarcadores clínicos para depressão são baseadas principalmente em técnicas de neuroimagem; na análise do padrão de sono; na avaliação dos níveis periféricos de mRNA, e na avaliação de proteínas ou analitos de pequeno peso molecular³⁵.

Os biomarcadores podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico clínico. O seu valor diagnóstico depende da sua capacidade para identificar a presença (sensibilidade) ou ausência (especificidade) da doença. Em alguns estudos, os biomarcadores são revistos individualmente, mas é provável que uma combinação de biomarcadores seja mais aceita, pois aumenta as taxas de sensibilidade e especificidade para os níveis necessários para fins de diagnóstico³⁴.

Inflamação e biomarcadores de resposta imune

Resultados de meta-análises têm confirmado que a depressão maior é associada com níveis elevados de proteína C-reativa (PCR). Em estudo realizado por Valkanova *et al.* (2013)³⁹ foi estabelecido que elevados níveis de PCR estavam associados com um aumento do risco de depressão subsequente.

Perfis de citocinas perturbadas foram confirmados em pacientes com depressão maior. Significativamente, foram identificadas as concentrações mais elevadas de fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1) revelando associação positiva com depressão⁴⁰.

Níveis de neopterin sérica estão aumentadas em pacientes deprimidos^{41,42,43,44} e, particularmente, em pacientes que sofrem de sintomas melancólicas⁴³. Maiores concentrações de neopterin foram também relatadas em pacientes que sofrem de dois ou mais episódios de depressão em comparação com as populações que já sofreram apenas um episódio⁴¹.

A elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) foi identificada em pacientes deprimidos em comparação com voluntários saudáveis. VHS também foi elevado em pacientes que tem artrite reumatóide (AR) e que também sofrem de depressão, em comparação aos que sofrem de AR não deprimidos⁴⁵.

Estresse oxidativo e biomarcadores de defesa antioxidante

Concentrações do malondialdeído (MDA) em pacientes deprimidos são aumentadas em comparação com grupos controle saudáveis⁴⁶. Os níveis elevados de MDA também têm sido identificado em pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo recorrente⁴⁴, e as concentrações são ainda maiores em pacientes deprimidos com histórico de episódios recorrentes de depressão, em comparação com os doentes que sofrem de seu primeiro episódio⁴⁷.

Uma associação entre a depressão e os níveis de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) tem sido confirmado em alguns estudos transversais. Em comparação a um grupo controle saudável, níveis urinários e séricos de 8-OHdG foram maiores em pessoas que sofrem de depressão maior. Os níveis de 8-OHdG também correlaciona positivamente com a gravidade da depressão. Verificou-se também que os participantes com episódios recorrentes de depressão tinham níveis mais elevados do que aqueles com episódios individuais⁴⁸.

Vale ressaltar que nenhum destes biomarcadores podem ser taxados com suficiente sensibilidade e especificidade para ser utilizado isoladamente. Isso significa que mais pesquisas são necessárias para identificar alternativas, biomarcadores individuais ou coletivos mais adequados⁴⁵.

O potencial de biomarcadores para melhorar a resposta ao tratamento

A avaliação de biomarcadores pré-tratamento tem o potencial para melhorar a tomada de decisão clínica, permitindo que o psiquiatra escolha o tratamento mais adequado para um indivíduo ou grupo de indivíduos específicos. O acompanhamento da evolução dos biomarcadores após o tratamento também pode fornecer uma indicação da probabilidade de sucesso do tratamento⁴⁵.

O potencial de biomarcadores para prever o aparecimento da depressão

Avaliação dos níveis de biomarcadores apresenta uma opção adicional para a identificação de fatores de risco para a depressão, facilitando ainda mais a tomada de decisões em torno de identificação precoce, tratamento e prevenção de recaída. A investigação sobre o potencial preditivo de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo está ainda em estágios iniciais. No entanto, numa análise em perspectiva, elevados níveis de PCR foram associados com aumento do risco de hospitalização por depressão⁴⁹.

A hipótese neurotrófica é uma das hipóteses formuladas para explicar a depressão. Estudos já realizados revelam que o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) se encontrava em concentrações reduzidas no hipocampo de animais submetidos a estresse. O BDNF é uma neurotrofina responsável pela estimulação do processo de regeneração neural em diversas áreas cerebrais. A neurotrofina age como mediador da eficácia sináptica, aumentando a conectividade entre os neurônios e favorecendo, dessa forma, a neuroplasticidade⁵⁰.

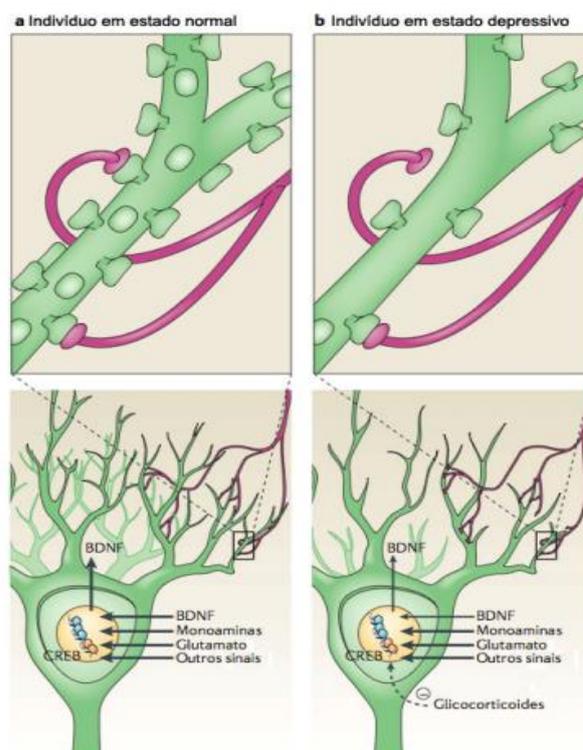


Figura 1. Mecanismos neurotróficos na depressão. **a.** Demonstra um neurônio do hipocampo em um estado normal, sadio. **b.** Em estado depressivo, há diminuição na “arborização” dendrítica e na expressão de BDNF. Fonte: SIGWALT, 2011⁵⁰.

Blugeot *et al.* (2011)⁵¹ a partir de modelos animais demonstraram que a associação de baixo BDNF com as concentrações séricas de corticosterona normais foi indicada como um biomarcador preditivo de vulnerabilidade à depressão. Sobre a expressão de BDNF, a Figura 1 demonstra a diferença entre um neurônio do hipocampo em estado sadio e um neurônio do hipocampo em estado depressivo.

A correlação entre os distúrbios metabólicos e depressão maior foi exaustivamente investigados em modelos crônicos de stress, onde foram avaliados os níveis periféricos da leptina. Foi demonstrado que a produção de leptina é prejudicada em fenótipos de depressão, como é induzida pelo estresse crônico. Dessa forma é sugestiva a atividade antidepressiva da leptina. Achados posteriores indicaram que diminuições de leptina e sinalização de melanocortina podem representar respostas compensatórias para gerenciar o estresse crônico à custa de distúrbios metabólicos³⁵.

Em sua revisão Krishnadas & Cavanagh (2012)⁵² analisaram a ligação entre inflamação e depressão, e explicou que um número significativo das descobertas apresentadas com relação a estes é razoavelmente estabelecido como "fatos", no entanto, nenhuma destas generalizações aplica-se a todos os indivíduos que sofrem de transtorno depressivo maior e, portanto, a relação inflamação e depressão não pode ser tomada universalmente a todos os indivíduos que têm depressão. Lembrando que a depressão possui etiologia complexa. A inflamação parece estar associada com transtorno depressivo e pode de fato, desempenhar um papel na etiologia da doença, pelo menos, em um "grupo" de indivíduos vulneráveis. O processo inflamatório pode não apenas agir como um fator precipitante que empurra uma pessoa para a depressão, mas também como um fator de perpetuação que pode representar um obstáculo à recuperação (Figura 2). E nesse ponto, os marcadores inflamatórios podem ser potenciais biomarcadores, auxiliando o diagnóstico ou até mesmo ajudando a prever prognóstico⁵².

4. CONCLUSÃO

A depressão é uma doença de grande impacto na população mundial, sendo ainda associado com significativa morbidade e mortalidade. Apresenta etiologia complexa e ainda incerta. Há evidências que citocinas pró-inflamatórias tenham intrínseca relação com o surgimento da depressão. O estudo da depressão como um distúrbio inflamatório abre caminhos para a utilização de citocinas como biomarcadores que poderão ser associados com a predisposição, diagnóstico e prognóstico da depressão. Sugere-se novos estudos sobre o tema, de forma que seja melhor esclarecida a interação do sistema de citocinas e do eixo HPA em pacientes deprimidos. Seria interessante medir simultaneamente, os níveis de cortisol e interleucinas, com o objetivo de estabelecer um padrão de correlação.

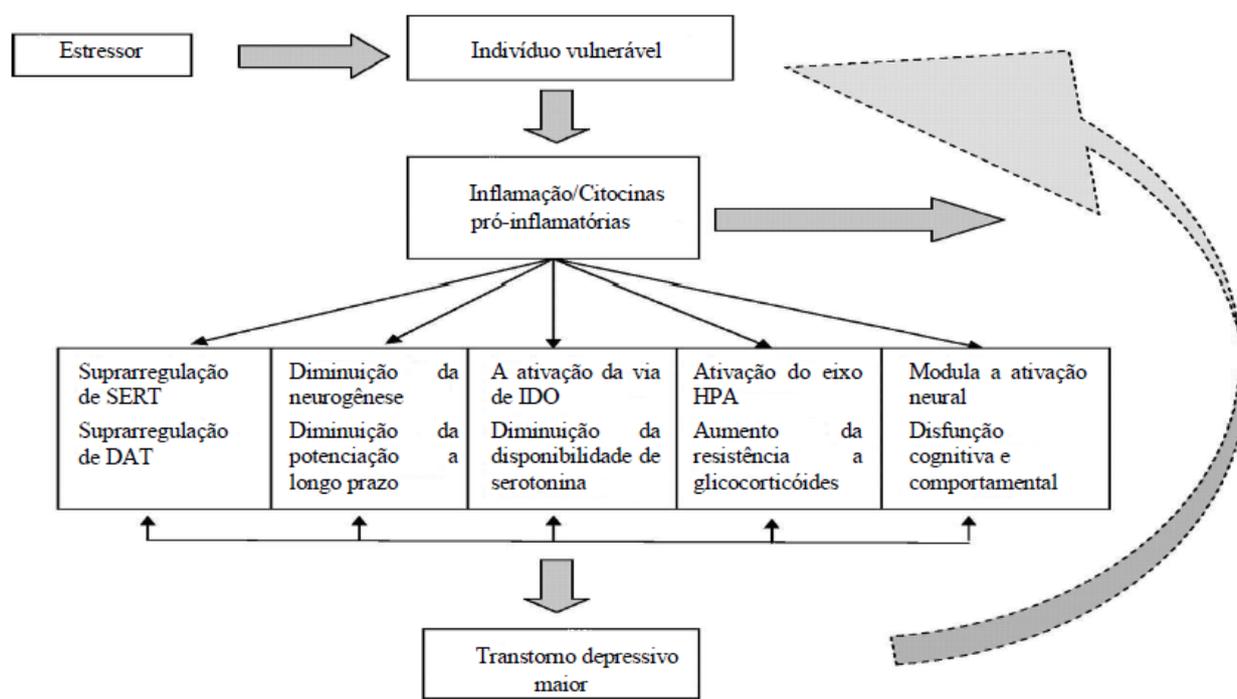


Figura 2. Possíveis caminhos através dos quais a inflamação pode desempenhar um papel na patogênese da depressão maior. A inflamação é ativada em resposta a um estressor endógeno (doença médica) ou exógeno (psicológico/medicação). Isto age como um fator precipitante naqueles que são vulneráveis (predisposição). Isto não só precipita, mas também perpetua e mantém o fenótipo depressivo, impedindo a recuperação. DAT - Transportador de Dopamina; HPA - Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; IDO - Indolamina dioxigenase; SERT - Transportador de Serotonina. Fonte: KRISHNADAS & CAVANAGH, 2012⁵².

REFERÊNCIAS

- [1]. Tagliari B. Investigações bioquímicas e comportamentais em ratos submetidos ao estresse crônico variado: papel protetor das vitaminas E e C. [Tese] Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2012. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/49754?locale=pt_BR>. Acesso em: 07 jun. 2015.
- [2]. Silva ER, Sousa ARP, Ferreira LB, Peixoto HM. Prevalência e fatores associados à depressão entre idosos institucionalizados: subsídio ao cuidado de enferma-

- gem. Rev. esc. enferm. USP. 2012; 46(6):1387-93. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000600015>>. Acesso em: 19 jul. 2015.
- [3]. Aguiar BW. Avaliação de parâmetros bioquímicos em pacientes com depressão unipolar e depressão bipolar. [Dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2012. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/37459?locale=pt_BR>. Acesso em: 25 mar. 2015.
- [4]. Paulsen JS. Biomarkers to predict and track diseases. *Lancet Neurol*, 2009; 8(9):776-7.
- [5]. Singh, I; Rose, N. Biomarkers in psychiatry. *Nature*. 2009; 460(7252):202-7.
- [6]. Kunz M. Citocinas inflamatórias como biomarcadores no transtorno bipolar. [Tese Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/27816/000765682.pdf?sequence=1>>Acesso em: 7 set. 2015.
- [7]. Goldstein B, Young LT. Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers and endothelial function. *Curr Psychiatry Rep*. 2013; 15(12):425.
- [8]. Motta GL. Marcadores inflamatórios e fator neurotrófico derivado do cérebro em crianças e adolescentes com transtorno de humor bipolar. [Dissertação] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/98469>>. Acesso em 25 mar. 2015.
- [9]. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006; 27(1):24-31.
- [10]. Almada LF, Borges MF, Machado SEC. Considerações Neurobiológicas sobre a Depressão Maior. Encontro: Revista de Psicologia. 2014; 17(26):111-24. Disponível em: <<http://www.pgskroton.com.br/seer/index.php/renc/article/view/2420>>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [11]. Souza LC. Participação do sistema catecolaminérgico sobre as respostas do tipo antidepressiva do BAN ORL 24, um antagonista de receptores NOP. [Monografia] Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2013. Disponível em: <<http://dSPACE.c3sl.ufpr.br:8080/dSPACE/bitstream/handle/1884/34873/Monografia%20Leonardo%20de%20Castro%20e%20Souza.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [12]. Borges SR. A Farmacogenômica no tratamento da Depressão Maior com inibidores seletivos da recaptação da 5-Hidroxitriptamina. [Dissertação] Portugal: Universidade do Algarve. 2011. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/2704/1/Tese%20MICF%20Salom%C3%A9%20Borges.pdf>>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [13]. Bittencourt SC, Caponi S, Maluf S. Medicamentos antidepressivos: Inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. *Mana*, 19(2). ISSN 0104-9313. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/mana/v19n2/a01v19n2.pdf>>. Acesso em: 7 set. 2015.
- [14]. Oliveira CMB, *et al.* Citocinas e Dor. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2011; 61(2):260-265. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942011000200014>. Acesso em: 14 jul. 2015.
- [15]. Brietzke E, *et al.* Cytokines in bipolar disorder: recente findings, deleterious effects but promise for future therapeutics. *CNS Spectr*. 2011; 16(7):157-68. Disponível em: <<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8509995&fileId=S1092852912000338>>. Acesso em: 26 mar. 2015.
- [16]. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2009; (9):732-741. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680424/>>. Acesso em: 26 mar. 2015.
- [17]. Brietzke E. Mediadores inflamatórios no transtorno bipolar. [Tese] Rio Grande do Sul: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24601/000747552.pdf?...0>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [18]. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007; 21(4):374-83.
- [19]. Aggarwal BB, *et al.* Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol*. 2006; 30(1):1605-21.
- [20]. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. *Nutr Rev*. 2007; 65(12 Pt 2):S253-9.
- [21]. Aguiar CC, *et al.* Drogas antidepressivas. *Acta Med Port*. 2011; 24(1):91-98. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/339/109>. Acesso em: 29 mar. 2015.
- [22]. Müller N, *et al.* The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders: relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11:319-32.
- [23]. Santiago RM. Participação do sistema serotoninérgico na depressão associada ao modelo animal 6-OHDA: efeito dos antidepressivos e anti-inflamatórios não esteroidais. [Dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná. 2014. Disponível em: <<http://dSPACE.c3sl.ufpr.br:8080/dSPACE/bitstream/handle/1884/35956/R%20-%20T%20-%20RONISE%20MARTINS%20SANTIAGO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso: 20 ago. 2015.
- [24]. Clara RO. Metabolismo do triptofano em melanomas: o que dizem as células do microambiente? [Tese] São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 2015. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-29042015-101458/pt-br.php>>. Acesso em: 20 ago. 2015.
- [25]. Fernandes IS. Perfil de Citocinas na fibromialgia. *Rev. Universidade Atlântica de Barcarena* 2012. Disponível em: <<http://repositorio-cientifico.uatlantica.pt/jspui/bitstream/>

- 10884/811/1/Perfil%20de%20citocinas%20na%20Fibro mialgia.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2015.
- [27]. Magalhães PVS, *et al.* Marcadores Periféricos e a Fisiopatologia do Transtorno Bipolar. *Rev Psiquiatr Clín.* 2012; 39(2):60-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v39n2/04.pdf>>. Acesso em: 08 ago. 2015.
- [28]. Couto AML. Sintomas psiquiátricos em pacientes emu so de antitumorais. [Monografia] Salvador: Universidade Federal da Bahia. 2014. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/17665/1/Arthur%20Melo%20Lemos%20Couto%20Copy.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2015.
- [29]. Dowlati Y, *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2010; 67:446-57. Disponível em: <<http://www.smhc.org.cn/uploadfiles/2014/09/20140929090442442.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2015.
- [30]. Collins LM, *et al.* Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacol.* 2012; 62(7):2154-68. Disponível em: <http://www.researchgate.net/profile/Yvonne_Nolan/publication/221857594_Contributions_of_central_and_systemic_inflammation_to_the_pathophysiology_of_Parkinson's_disease/links/0a85e52ef847266638000000.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2015.
- [31]. Phillips J, *et al.* The six most essential questions in psychiatric diagnosis: a pluralogue part 1: conceptual and definitional issues in psychiatric diagnosis. *Philos Ethics Humanit Med.* 2012; 7(3):1-29. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22243994/>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [32]. Stein DJ, *et al.* What is a mental/psychiatric disorder? From DSM-IV to DSM-V. *Psychol Med.* 2010; 40(11):1759-65. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101504/>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [33]. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2013; 38(2):75-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581594/>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [34]. Kluge W, *et al.* Translating potential biomarker candidates for schizophrenia and depression to animal models of psychiatric disorders. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011; 11(7):721-33. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902534>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [35]. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36(12):2375-2394. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v36/n12/full/npp2011151a.html>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [36]. Carboni L. Peripheral Biomarkers in Animal Models of Major Depressive Disorder. *Disease markers.* 2013; 35(1):33-41. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774958/>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [37]. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neurosciences.* 2012; 35(1):47-56. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22217452>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [38]. Fournier JC, *et al.* Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level metaanalysis. *The Journal of the American Medical Association.* 2010; 303(1):47-53. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051569>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [39]. Griebel G, Holsboer F. Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning? *Nature Reviews Drug Discovery.* 2012; 11(6):462-78. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22596253>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [40]. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2013; 150(3):736-44. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870425>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [41]. Hannestad J, *et al.* The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Journal of Neuropsychopharmacology.* 2011; 36(12):2452-9. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/content/31/36/12889.full.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [42]. Celik C, *et al.* The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34(2):372-5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074610>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [43]. Maes M, Twisk FN, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. *Psychother Psychosom.* 2012; 81(5):286-95. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832503>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [44]. Maes M, *et al.* Activation of cell-mediated immunity in depression: Association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 36(1):169-75. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945535>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [45]. Rybka J, *et al.* Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radic Biol Med.* 2013; 63C:187-94. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707456>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [46]. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 3(48):102-11. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104186>>. Acesso em: 05 ago. 2015.

- [47]. Kotan VO, *et al.* Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(5):1284-90. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21515329>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [48]. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord*. 2012; 143(1-3):34-8. Disponível em: <[http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(12\)00324-2/abstract](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(12)00324-2/abstract)>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [49]. Jorgensen A, *et al.* Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression: associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2013; 149(1-3):355-62. Disponível em: <[http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(13\)00164-X/pdf](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(13)00164-X/pdf)>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [50]. Wiium-Andersen MK, *et al.* Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(2):176-84. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1485898>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [51]. Sigwalt AR. Influência do exercício físico sobre parâmetros comportamentais, bioquímicos e histológicos em modelo de depressão em roedores. [Dissertação] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. 2011. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/95184>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [52]. Blugeot A, *et al.* Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(36):12889–12899. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101504/>>. Acesso em: 05 ago. 2015.
- [53]. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(5):495-502. Disponível em: <<http://jnnp.bmj.com/content/83/5/495.full.pdf+html>>. Acesso em: 02 set. 2015.