

A DEPRESSÃO PERINATAL E O IMPACTO QUE AS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS PODEM TER SOBRE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS

PERINATAL DEPRESSION AND THE IMPACT INTERVENTIONS MAY HAVE ON DEPRESSIVE SYMPTOMS

KARINNE NANCY SENA **ROCHA**¹, EDUARDO EXPEDITO VALERIANO **BATISTA**², VITOR AUGUSTO ALVES DA **SILVA**², DANIELA VIRGÍNIA RIOS DIAS DE **MEDEIROS**², EMANUELA PONTES PEREIRA **SILVEIRA**², ROSIMAR GONÇALVES XAVIER **PEREIRA**², REGIANE HELENA MEDEIROS **BRAGA**², JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE **SOUZA**^{3*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais; 3. Médico, Doutor em Reprodução Humana, Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher e Professor Titular de Ginecologia na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Faculdade de Minas (FAMINAS-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. jhkalil@gmail.com

Recebido em 05/11/2019. Aceito para publicação em 03/12/2019

RESUMO

A depressão é a principal causa de deficiência mental em todo o mundo, afetando cerca de 121 milhões de pessoas por ano, acometendo mais mulheres, que têm duas a três vezes maior risco que os homens. A depressão perinatal é uma doença mental, cujo risco das mulheres de desenvolverem transtorno depressivo maior (TDM) durante a gravidez pode chegar a 20%. Até 20% das mulheres grávidas demonstram sintomas depressivos, e a prevalência diminui ligeiramente de 12 a 16 por cento pós-parto. A depressão pós-parto varia entre a psicose da maternidade e a blucose. As mulheres com depressão pré-natal têm maior risco de complicações na gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, dificuldades de nascimento para mãe e filho e depressão pós-parto. Mulheres que tiveram um quadro depressivo maior anterior à gravidez são mais prováveis de desenvolverem depressão pós-parto do que mulheres que não apresentavam sintomas de depressão antes da gravidez, sugerindo que essas vias provavelmente contribuem para a depressão perinatal. As intervenções nutricionais têm um papel fundamental sobre os sintomas depressivos, os alimentos não são apenas necessários como metabólicos combustíveis para o corpo, mas também influenciam nas funções cerebrais incluindo mente e cognição. Alimentos podem aumentar bem-estar, tanto físico como emocional e a disponibilidade do triptofano, por exemplo, pode representar um elemento para o humor e funcionamento cognitivo, devido ao seu papel como precursor da produção do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Intervenções nutricionais têm o potencial para servir como medidas preventivas e medidas de tratamento para depressão, visto que o uso profilático de medidas nutricionais pode reduzir a incidência de depressão perinatal e medidas nutricionais pode servir como uma solução primária para depressão leve e como medida adjuvante em casos graves de depressão. Além disso, intervenções nutricionais podem ser um método seguro e econômico para aliviar a depressão durante a gravidez. A nutrição é essencial para o cérebro normal incluindo o funcionamento adequado dos neurotransmissores, que

pode ser um elemento chave da conexão entre nutrição e depressão. Estado nutricional, particularmente ácidos graxos, folato e vitamina B12, demonstraram afetar os sintomas depressivos. Os alimentos que interferem no humor são geralmente resumidos como alimentos que possuem a propriedade de proteger o tecido cerebral de insultos por causa do estresse oxidativo e apoiar a síntese de neurotransmissores serotonina, adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina), que derivam do amino precursor ácidos triptofano, fenilalanina e tirosina.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão, manejo nutricional, fisiologia, cuidado perinatal.

ABSTRACT

Depression is the leading cause of mental disability worldwide, affecting about 121 million people a year, affecting more women, who are two to three times more at risk than men. Perinatal depression is a mental illness whose risk of women developing major depressive disorder (MDD) during pregnancy can reach 20%. Up to 20% of pregnant women show depressive symptoms, and prevalence decreases slightly from 12 to 16 percent postpartum. Postpartum depression varies between maternity psychosis and blucose. Women with prenatal depression are at higher risk for pregnancy complications, including preeclampsia, birth difficulties for mother and child, and postpartum depression. Women who had a major depression before pregnancy are more likely to develop postpartum depression than women who had no symptoms of depression before pregnancy, suggesting that these pathways are likely to contribute to perinatal depression. Nutritional interventions play a key role in depressive symptoms. Food is not only necessary as a metabolic fuel for the body, but also influences brain functions including mind and cognition. Food can increase both physical and emotional well-being and the availability of tryptophan, for example, may represent an element for mood and cognitive functioning due to its role as a precursor to the production of the serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) neurotransmitter. Nutritional interventions have the potential to serve as preventive measures and treatment measures for depression, as prophylactic use of nutritional

measures may reduce the incidence of perinatal depression and nutritional measures may serve as a primary solution for mild depression and as an adjunctive measure in cases. severe depression. In addition, nutritional interventions can be a safe and cost-effective method to relieve depression during pregnancy. Nutrition is essential for the normal brain including proper functioning of neurotransmitters, which can be a key element in the connection between nutrition and depression. Nutritional status, particularly fatty acids, folate and vitamin B12, have been shown to affect depressive symptoms. Mood-interfering foods are generally summarized as foods that have the property of protecting brain tissue from insults due to oxidative stress and supporting the synthesis of serotonin, adrenaline (epinephrine) and noradrenaline (norepinephrine) neurotransmitters, which derive from the amino precursor tryptophan, phenylalanine and tyrosine acids.

KEYWORDS: Depression, diet therapy, physiology, perinatal care.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de distúrbios psiquiátricos como ansiedade e transtornos depressivos graves aumentou nas últimas décadas¹. Tais distúrbios geralmente acompanham doenças inflamatórias, mas também estão associadas a idade avançada e perda da cognição, especialmente em idosos. Embora os mecanismos exatos subjacentes ao desenvolvimento desses sintomas ainda não foi totalmente explorado, tornou-se óbvio que a bioquímica de neurotransmissores perturbados desempenha um papel crucial. As vias mais importantes da biossíntese de neurotransmissores são críticas: (1) a via serotoninérgica, que inclui a biossíntese de serotonina a partir do triptofano, bem como sua posterior conversão no hormônio do sono melatonina; e (2) as vias dopaminérgicas, noradrenérgicas e adrenérgicas, originárias da intermediário comum L-3,4-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA) e incluem a síntese de dopamina, adrenalina e noradrenalina². A formação de L-DOPA é dependente das moléculas precursoras fenilalanina e tirosina. A importância dessas vias de neurotransmissores na fisiopatologia do transtorno depressivo maior é a razão pela qual as estratégias atuais de tratamento dependem principalmente sobre a aplicação de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (SNRI), administrado sozinho ou em combinação. A biossíntese de serotonina, bem como de L-DOPA derivados dos aminoácidos essenciais triptofano e fenilalanina requer o mesmo cofator, 5,6,7,8-tetra-hidrobiopterina (BH4)^{1,2}. Tornou-se cada vez mais evidente que existe uma relação entre vias específicas do sistema imunológico e o metabolismo dos neurotransmissores. Várias condições imunopatológicas, como infecções, câncer e doenças autoimunes síndromes são acompanhadas por sintomas neuropsiquiátricos como fadiga, humor deprimido e comprometimento cognitivo. Da mesma forma, sintomas semelhantes podem se desenvolver em

pacientes durante o tratamento com citocinas imunoestimulantes, indicando que a ativação do sistema imunológico provavelmente aumentará o risco de desenvolver sintomas neuropsiquiátricos³.

Os alimentos não são apenas necessários como metabólicos combustíveis para o corpo, mas também influenciam nas funções cerebrais incluindo mente e cognição. Alimentos podem aumentar bem-estar, tanto físico como emocional e a disponibilidade do triptofano pode representar um elemento para o humor e funcionamento cognitivo, devido ao seu papel como precursor da produção do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)^{1,3}.

Níveis elevados de depressão, ansiedade e estresse que existem em pessoas com distúrbios metabólicos, como fenilcetonúria (PKU), os altos níveis de fenilalanina (Phe) interferem no funcionamento executivo e no humor. Baixa tirosina (Tyr) ocorre na PKU, pois a enzima fenilalanina hidroxilase é incapaz de converter Phe em Tyr, um aspecto inerente ao distúrbio metabólico. Tyr é o precursor do neurotransmissor dopamina, níveis reduzidos estão presentes na depressão. Dados experimentais sugerem relações entre aumento da depressão e Phe alto em combinação com Tyr baixo⁴.

As diretrizes para gerenciamento da PKU recomendam que, para crianças maiores, adolescentes e adultos, os níveis de Phe devem ser no máximo de 450 mmol / L (isto é, 10 vezes o de um indivíduo sem PKU); no entanto, algumas clínicas de PKU aceitarão entre 600 e 700 mmol / L, embora tenha cuidado para não isso não é o ideal^{2,4}.

A depressão é a principal causa de deficiência mental em todo o mundo, de acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵. A depressão afeta cerca de 121 milhões de pessoas no mundo, menos de 25% daqueles afetados tenham acesso a tratamento eficaz. O ônus da deficiência mental de depressão cai desproporcionalmente em mulheres, que têm duas a três vezes maior risco que os homens. A OMS prevê que, até o ano de 2020, a depressão pode ser o segundo maior colaborador da incapacidade para todas as idades em ambos os sexos⁵.

A má absorção de carboidratos é uma condição gastrointestinal frequente e generalizada. O dissacarídeo lactose e o monossacarídeos frutose são carboidratos importantes, incluídos na dieta humana diária em todo o mundo. A má absorção primária de lactose do tipo adulto é uma doença autossômica herdada condição recessiva com atividade diminuída de lactase no intestino delgado⁶. Como a frutose é um monossacarídeo, não há decomposição enzimática necessária para a sua absorção intestinal. A proteína GLUT-5 é uma proteína específica transportadora de frutose no intestino delgado, limitado a capacidade de transporte. Em indivíduos com má absorção de frutose e má absorção de lactose os carboidratos não absorvidos atingem o intestino grosso, onde bactérias do cólon geram produtos de degradação, como ácidos graxos de cadeia curta, carbono dióxido de carbono

(CO₂), H₂ e CH₄. Além disso, moléculas de lactose e frutose também são consideradas para interagir com a disponibilidade de triptofano (TRP) através da construção de complexos de carboidratos não absorvíveis-TRP no trato gastrointestinal. O TRP é metabolizado pela via da quinurenina (KYN). A enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) induzida por citocinas converte TRP em KYN, que é metabolizado no ácido cinúrico neuroprotetor (KYNA) e várias neurotoxinas⁷. O índice de discriminação do triptofano (= KYN / TRP) representa a atividade do IDO, que é induzido no sangue e no cérebro por aumento da produção de citocinas em indivíduos com depressão. O índice de triptofano (= $100 \times \text{TRP} / \text{soma de TRP aminoácidos concorrentes: valina, leucina, isoleucina, tirosina, fenilalanina}$) indica a disponibilidade de TRP no cérebro e a razão entre KYNA e KYN são calculados para avaliar a razão neuroprotetora^{6,7}. Um estudo anterior, relatou que a má absorção da frutose está associada a menores concentrações séricas de TRP, que podem desempenhar um papel essencial no desenvolvimento de distúrbios de depressão^{5,7}.

O aminoácido TRP, transportado através do cérebro sanguíneo por um processo ativo, é responsável pela síntese do neurotransmissor serotonina no sistema nervoso central. A disponibilidade reduzida de TRP pode levar à diminuição da síntese de serotonina no cérebro. Relatou-se que níveis reduzidos de TRP sérico estão associados à depressão⁸. A disponibilidade de TRP para serotonina a síntese no cérebro é determinada a partir das concentrações circulantes de TRP, mas também a partir de grandes aminoácidos neutros (ou seja, valina, leucina, isoleucina, tirosina, fenilalanina), que competem com o TRP a barreira hematoencefálica^{7,8}.

A depressão perinatal é uma doença mental e um problema de saúde grave. Reduzindo o período de depressão perinatal pode, portanto, ser fundamental para acabar com as crescentes taxas de depressão e cumprir os objetivos da iniciativa da OMS em depressão em saúde pública. O risco das mulheres de desenvolver transtorno depressivo maior (TDM) durante a gravidez pode chegar a 20%⁹. Mulheres com TDM geralmente não procuram atendimento pré-natal durante a gravidez e são mais propensas a participar de atividades que possam prejudicar o feto, como uso de drogas e álcool. Até 20% das mulheres grávidas demonstram sintomas depressivos, e a prevalência diminui ligeiramente de 12 a 16 por cento pós-parto. A depressão pós-parto varia entre a psicose da maternidade e a blues^{5,9}. As mulheres com depressão pré-natal têm maior risco de complicações na gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, dificuldades de nascimento para mãe e filho, depressão pós-parto. Os bebês de mães com transtorno depressivo maior estão em risco para crescimento físico abaixo da média, desnutrição e doenças crônicas. Além das doenças físicas, a depressão perinatal pode ter efeitos negativos na prestação de cuidados, o que por sua vez, afeta o

desenvolvimento cognitivo e social, incluindo desenvolvimento da linguagem. Um estudo recente revelou que a depressão perinatal é ligada ao desenvolvimento de depressão na prole adolescente¹⁰. Crianças com 16 anos de idade nascidos de mulheres com depressão durante a gravidez tiveram quase cinco vezes mais chances de desenvolver depressão do que os adolescentes nascidos de mulheres sem depressão^{9,10}. Existe um debate sobre se antidepressivos, inibidores especificamente seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e outros antidepressivos serotoninérgicos / noradrenérgicos são seguros durante a gravidez^{8,9,10}. A Academia Americana de Pediatria recomenda usando a menor dose efetiva de drogas psicotrópicas em pacientes grávidas que necessitam de intervenções farmacológicas. A *Food and Drug Administration* (FDA) classifica os ISRS e outros antidepressivos serotoninérgicos/noradrenérgicos como gravidez categoria C ou D. Gravidez categoria C indica que estudos em animais demonstram efeitos adversos no feto ou que estudos em mulheres ou animais não estão disponíveis¹¹. Quando não há estudos disponíveis, o medicamento só deve ser dado se o benefício potencial justifica o risco potencial para o feto. A categoria D de gravidez indica que há evidência positiva de risco para o feto humano, mas que o benefício em uma situação emergente pode ser aceitável apesar do risco. Antidepressivos têm sido associados a malformação fetal grave, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, síndrome comportamental neonatal autolimitante e possivelmente a ocorrência de aborto^{10,11}.

Intervenções nutricionais têm o potencial para servir como medidas preventivas e medidas de tratamento para depressão. Como a consciência da depressão está em ascensão, uso profilático de medidas nutricionais pode reduzir a incidência de depressão perinatal. Além disso, medidas nutricionais pode servir como uma solução primária para depressão leve e como medida adjuvante em casos graves de depressão. A dose de um antidepressivo pode diminuir o risco para o feto, proporcionando o mesmo nível de terapia para a mãe. Intervenções nutricionais podem ser um método seguro e econômico para aliviar a depressão durante a gravidez¹².

A nutrição é essencial para o cérebro normal incluindo o funcionamento adequado dos neurotransmissores, que podem ser um elemento chave da conexão entre nutrição e depressão. Estado nutricional, particularmente ácidos graxos, folato e vitamina B12, demonstrou afetar a depressão. Ácidos graxos ômega-3 tem sido associado a um aumento da incidência de depressão¹³. Os fosfolipídios da membrana mediam a entrada de neurotransmissores na célula. E se a célula possui uma quantidade inadequada de fosfolipídios da membrana, a capacidade dos neurotransmissores de passar através das membranas celulares pode estar comprometida. Vários estudos têm mostrado que o fornecimento de suplementos de ácido fólico em conjunto com inibidores seletivos da

recaptação de serotonina, levou a uma redução de 50% nos escores de depressão. Níveis baixos de serotonina, dopamina e noradrenalina pode afetar a formação de S-adenosilmetionina (SAME), um doador universal de metil que participa da formação da membrana fosfolipídios e síntese de neurotransmissores^{12,13}.

Três causas fisiológicas diferentes para depressão foram identificadas: baixos níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina no cérebro; neuromembranas alteradas e o impacto dos ácidos graxos poliinsaturados nessas membranas; e hormônios, especialmente alterações hormonais que ocorrem durante e após a gravidez. Cada uma dessas vias é afetada por nutrientes específicos e pode ser alterado por abordagens nutricionais^{11,12,13}. Pacientes com depressão alteraram níveis de neurotransmissores de monoamina. Pesquisas mostraram que neurotransmissores monoamínicos que não conseguem atravessar a barreira sanguínea do cérebro pode resultar em depressão. Investigação precoce da relação entre neurotransmissores de monoamina e depressão inicialmente focados na serotonina¹⁴.

A via do triptofano-serotonina, pelo qual o triptofano atravessa a barreira sanguínea do cérebro e se converte em serotonina, também foi associada à depressão. Falha em processar quantidades suficientes de tetra-hidrobipterina, um cofator na biossíntese de neurotransmissores monoamínicos, levarão a produção mais lenta de neurotransmissores. O sistema dopaminérgico tornou-se atualmente interessante como um caminho potencial envolvido na depressão^{13,14}. Estudos sugerem que a dopamina pode ser o principal neurotransmissor responsável pela depressão. Intervenções nutricionais, particularmente suplementação de folato, podem auxiliar na manutenção de níveis saudáveis de monoamina neurotransmissores no cérebro. Disponibilidade de ácidos graxos poliinsaturados determina a estrutura e propriedades de membranas fosfolipídicas, principalmente no cérebro. Esses ácidos graxos desempenham um papel fundamental na função do receptor e da captação de neurotransmissores e transmissão de sinal^{13,14}. As concentrações de ácido docosahexaenóico (DHA) são mais alto no cérebro. O DHA é essencial para a sensibilidade adequada do receptor de serotonina no cérebro.

Pacientes deprimidos têm concentrações reduzidas de ácidos graxos n-3, que alteram a relação entre ácido araquidônico (AA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) nas membranas celulares. A relação plasmática de AA para EPA apresentou sintomas depressivos. Deficiência de ácidos graxos, especialmente n-3 ácidos, altera a composição de ácidos graxos das membranas neurais no cérebro, que altera fluidez e estrutura da membrana¹⁵. Tal alterações podem interferir no metabolismo e sinalização da serotonina, noradrenalina e dopamina. Hormônios mudam drasticamente durante a gravidez, por exemplo, os níveis de estradiol aumentam 50 vezes durante a gravidez. A depressão hormonal pode ser causada por baixa produção de

estrogênio sérico ou alterações nos hormônios gonadais^{14,15}. Estes podem bloquear neurotransmissores, causando sintomas depressivos. Vários mecanismos relacionados a hormônios foram investigados como contribuintes para a depressão perinatal, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e cortisol e hormônios relacionados à gravidez, incluindo estrogênio, progesterona, testosterona e ocitocina. Alguns estudos descobriram que os níveis de hormônio adrenocorticotrópico e cortisol não estão relacionados à depressão; outros mostraram que o hormônio adrenocorticotrópico e níveis mais baixos de cortisol estão associados à depressão perinatal¹⁶. Durante a gravidez, o estradiol aumenta 50 vezes e a progesterona aumenta 10 vezes até o terceiro trimestre^{15,16}.

Mulheres que tiveram um quadro depressivo maior anterior à gravidez são mais prováveis desenvolver depressão pós-parto do que mulheres que não apresentavam sintomas de depressão antes da gravidez, sugerindo que essas vias provavelmente contribuem para a depressão perinatal. Entendendo a interação dos hormônios e neurotransmissores relacionados à gravidez podem ser essenciais para a compreensão da neurobiologia da depressão perinatal¹⁷.

O presente artigo tem como objetivo relatar a depressão perinatal e correlacionar o impacto que as intervenções nutricionais podem ter sobre os sintomas depressivos, a fim de impactar na redução do problema da saúde mental com manejos eficazes e acessíveis.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para realização dessa revisão de literatura, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Library Online* (SciELO), utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): "Depression", "Diet therapy", "Physiology" e "Perinatal Care". Considerando os critérios de inclusão dos artigos, foram analisados 50 artigos no total, sendo estes limitados à língua inglesa, a publicação nos últimos dez anos, de 2009 a 2019, assim como foco de estudo em humanos. Esses artigos foram selecionados por analisarem acerca da possível relação entre as intervenções nutricionais e os efeitos sobre os sintomas depressivos, além da fisiologia da depressão perinatal. As seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes, tempo de seguimento, estudo de casos, metodologia aplicada e resultados.

3. DESENVOLVIMENTO

O triptofano é um aminoácido essencial para os seres humanos e menos de 1% do triptofano é utilizado para biossíntese de proteínas¹⁸. A grande maioria do triptofano é convertida em biomoléculas de grande relevância para os processos de sinalização neuroimunológica e eles são gerados por duas vias importantes bioquímicas: a produção de 5-hidroxitriptofano pela triptofano 5-hidroxilase, que

requer 5,6,7,8-tetra-hidrobiopterina (BH4) como cofator e o caminho da quinurenina com o produto final nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que é iniciado pelas enzimas triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) e indoleamina 2,3-dioxigenases-1 e -2. O 5-hidroxitriptofano é ainda convertido à 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina), que é encontrado principalmente no cérebro, nas plaquetas e no trato gastrointestinal^{13,15,18}. Notavelmente, o IDO também vincula e metaboliza a serotonina, embora com menor afinidade do que o triptofano. TDO e IDO convertem o triptofano em N-formil-quinurenina, que é rapidamente deformilada em quinurenina por formamidase. A quinurenina pode ser utilizado no fígado e em outras células para biossíntese de metabólitos a jusante como ácido cinurênico, ácido picolínico e ácido quinolínico, este último representando uma fonte para o metabolismo produtos finais NAD / NADH^{17,18}. No entanto, fora do fígado existem apenas alguns tipos de células identificadas que possuem enzimas necessárias para executar essas etapas adicionais de conversão, entre são macrófagos derivados de monócitos, células gliais, astrócitos e células dendríticas.

É geralmente recomendado que adultos saudáveis consumam cerca de 5 mg / kg de peso corporal por dia de L-triptofano. Os alimentos com alto teor de triptofano compreendem nozes, como castanha de caju, amendoins e amêndoas; sementes como gergelim, abóbora, e sementes de girassol, soja e grãos como trigo, arroz e milho. A ingestão de tais alimentos pode aumentar a disponibilidade de triptofano no organismo e induz a maquinaria enzimática no fígado e sangue como o TDO, que é ativado quando o triptofano no sangue sobe¹⁹. Como consequência, concentrações dos metabólitos do triptofano, como a serotonina, mas também a quinurenina e seus catabólitos aumentam. No entanto, isso não leva necessariamente a um aumento da disponibilidade de serotonina em tecido cerebral, porque a serotonina não passa para o transporte de triptofano no cérebro, o sistema L1 que prefere leucina é utilizado em competição com os chamados aminoácidos neutros grandes (LNAA). A proporção de triptofano: O LNAA determina o fluxo de triptofano para o cérebro e, portanto, biossíntese de serotonina^{18,19}.

Nutrientes ricos em triptofano geralmente contêm outros aminoácidos em altas concentrações. Então o efeito líquido do alto triptofano é amplamente perdido quando deve competir com o LNAA pelo transporte cerebral.

Pesquisas focadas no microbioma sugerem um papel importante para a microbiota intestinal em influenciar desenvolvimento cerebral, comportamento e humor em humanos. Portanto, a composição do microbioma também pode ter um impacto na disponibilidade de triptofano²⁰.

O metabolismo do triptofano desempenha um papel central na regulação do sistema imunológico e na atenuação de crescimento de agentes infecciosos e células malignas. Por esse motivo, durante a imunidade

mediada por células, o IDO é ativado, principalmente via tipo Th1 interferon- γ de citocina (IFN- γ) representando um estímulo poderoso em humanos^{17,18,19,20}. Outras citocinas pró-inflamatórias também exercem um efeito estimulador, embora menos proeminente, por exemplo, IFN- α e IFN- β . Outras citocinas e outros estímulos pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) lipopolissacarídeo (LPS) pode induzir IDO e potencializar a ação do IFN- γ . Assim, não é apenas o quantidade de triptofano na dieta que determina a disponibilidade de triptofano, o status do sistema imunológico pode ter uma influência drástica para diminuir os níveis de triptofano em caso de ativação contínua. Como o IDO converte o triptofano em quinurenina, em condições clínicas que envolvem aguda ou crônica ativação do sistema imunológico ou sob citocina terapia, níveis mais baixos de triptofano e taxas mais altas de quinurenina para triptofano (Kyn / Trp) são comuns e muitas vezes coincidem com o aumento do risco de anormalidades neuropsiquiátricas, como o humor depressivo^{19,20}. Isso é preferencialmente verdadeiro em pacientes com infecção pelo HIV e com câncer, mas também em pacientes tratados com citocinas pró-inflamatórias. Também em idosos com problemas mentais foi associado um menor nível de triptofano.

O triptofano mostrou-se associado a um maior risco de depressão e perda de peso. Certamente, o metabolismo do triptofano não é o único determinante das alterações de humor em pacientes que sofrem de doenças inflamatórias crônicas. Recentemente, também foi observado que o metabolismo da fenilalanina pode ser alterado em tais doenças, por exemplo, em idosos saudáveis várias relações significativas entre a ativação imune em andamento e inflamação, metabolismo perturbado do triptofano e fenilalanina e sinais de depressão e queixas neurovegetativas são observadas²¹. O aumento do risco em pacientes com depressão maior para desenvolver doenças cardiovasculares e as respostas pobres ao tratamento e aumento da morbidade e mortalidade poderia estar relacionada a maiores distúrbios do metabolismo do triptofano^{20,21}.

Antioxidantes são agentes redutores ou químicos que pode promover reações em cadeia. Contudo, atualmente e especialmente em discussões relacionadas a alimentos e compostos naturais, o termo "antioxidante" é também usado para compostos que podem impedir indiretamente a oxidação de outras biomoléculas, por exemplo devido à quelatação de íons de metais de transição ou devido à ativação da transcrição ou atividade de enzimas antioxidantes citoprotetoras, como hemeoxigenase, superóxido dismutase, glutathione peroxidase ou catalase²². Entre os antioxidantes mais discutidos em alimentos, estão as vitaminas, flavonoides e polifenóis. Altas concentrações de compostos antioxidantes são contidas em frutas, legumes e nozes, mas também em grãos e especialmente em frutas como cranberry ou morango. Em relação a peixes, frutas e vegetais, nozes e sementes, a lista se sobrepõe em certa medida com

alimentos ricos em triptofano. Esses alimentos são considerados para trazer benefícios especiais à saúde, porque os compostos antioxidantes ajudam a melhorar a circulação sanguínea, melhorar a memória e diminuir o colesterol e, portanto, pode melhorar a saúde geral. Estudos em vários modelos *in vitro*, incluindo células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC) revelou que existem vários extratos de plantas e fitoquímicos, principalmente antioxidantes como polifenóis, flavonoides, vitaminas com uma ou mais ligações duplas insaturadas em sua estrutura química que suprimem potentemente as respostas imunes do tipo Th1^{19,20,21,22}. Após a exposição a esses compostos, a atividade IDO mitogênica é diminuída. Portanto, uma dieta rica em antioxidantes é de certo benefício para melhorar o humor, a cognição e também a função do sistema imunológico. De fato, associações inversas foram detectadas entre concentrações sanguíneas de biomarcadores da inflamação e concentrações de compostos antioxidantes, como vitaminas C (ácido ascórbico), E (a-tocoferol), licopeno, luteína e zeaxantina^{21,22}. Ainda há apenas informações limitadas disponíveis *in vivo* se a ingestão de tais nutrientes e compostos podem interferir com colapso do triptofano e, assim, aumentar a disponibilidade de triptofano cerebral para produção de serotonina. Além disso, há apenas dados robustos mostrando que as concentrações de triptofano influenciam a biossíntese da serotonina, mas não necessariamente que a serotonina intracelular seja liberada da célula. Maior ingestão alimentar de alimentos ricos em antioxidantes em indivíduos saudáveis com idade mais avançada foi associada à redução da inflamação e menor taxas de quebra do triptofano e produção de biomarcador imunológico neopterin. Melhor do que uma dieta rica em proteínas, alimentos ricos em antioxidantes é capaz de aumentar o fluxo de triptofano no cérebro, quando os antioxidantes diminuem a quebra do triptofano^{20,22}.

Os alimentos de humor e de cérebro são geralmente resumidos como alimentos que possuem a propriedade de proteger o tecido cerebral de insultos por causa do estresse oxidativo e apoiar a síntese de neurotransmissores como serotonina, adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina), que derivam do amino precursor ácidos triptofano, fenilalanina e tirosina. Ambos os aspectos dependem da proteção contraespécies reativas de oxigênio (ERO), que podem se tornar avassaladoras quando os pools de antioxidantes se esgotam. A geração de ERO é uma reação bioquímica principalmente na mitocôndria, necessária para o metabolismo das células normais. Contudo, em estados de inflamação e ativação imune, a quantidade de tais compostos formados é drasticamente aprimorado²³. Assim, a citocina IFN- γ que é liberada durante a resposta imune do tipo Th1 é provavelmente a estimuladora mais forte da produção de EROs no alvo de células como macrófagos. Por sua vez, antioxidantes empobrecem em estados prolongados do tipo Th1 da ativação imune. Provavelmente isso explica por que em grupos de pacientes muitas vezes

uma relação inversa entre concentrações antioxidantes no sangue e biomarcadores de inflamação são observados, ao mesmo tempo, aumenta a quebra do triptofano. Como consequência, os pacientes apresentam menor concentrações de triptofano do que aquelas com menos inflamação expressa e baixa produção de ERO^{22,23}.

A biossíntese dos neurotransmissores mais importantes como serotonina, dopamina, epinefrina, noradrenalina, mas também de óxido nítrico (NO) é alcançado pelas enzimas triptofano 5-hidroxilase, fenilalanina 4-hidroxilase, tirosina 3-hidroxilase e óxido nítrico sintase, e todas essas enzimas exigem BH4 como cofator. BH4 é um forte redutor e, portanto, sofre oxidação facilmente. Consequentemente, um ambiente rico em antioxidantes pode prolongar a vida útil do BH4 e contribuir para aumentar a atividade das enzimas dependentes de BH4 e a biossíntese do neurotransmissor aumenta. Essa relação pode ser explicada por que os alimentos ricos em antioxidantes são considerados melhoradores de humor e para melhorar as habilidades cognitivas²⁴.

O humor e a cognição nos idosos estão intimamente relacionados e vinculados à bioquímica da serotonina. Medicamentos antidepressivos clássicos como a fluoxetina e a sertralina, pertencem aos chamados inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e atuam aumentando os níveis de serotonina no cérebro. A serotonina foi sugerida como chave na patogênese da depressão. Inibidores da monoamina oxidase (MAO), impedem a inativação de monoaminas nos neurônios, causando excesso de neurotransmissor para difundir-se no espaço sináptico²⁵. Um papel potencial da depleção do triptofano na capacidade cognitiva já foi sugerida e é reforçada pelo fato de que em pacientes com demência de Alzheimer e com Huntington, foi encontrada uma relação significativa entre as pontuações dos minitestes mentais e os níveis de triptofano^{24,25}.

A ingestão de alimentos é um conjunto de processo fisiológicos e bioquímicos, incluindo a ativação da recompensa e centros de prazer no cérebro. O catabolismo do triptofano pode fornecer o elo bioquímico de humor, comida e obesidade. É importante ressaltar que baixos níveis de triptofano foram observados em indivíduos obesos e isso foi preferencialmente verdadeiro em mulheres^{22,25}. A disponibilidade perturbada de serotonina pode levar ao desejo de comer carboidratos, porque dieta rica em carboidratos provoca resposta insulínica para aumentar a biodisponibilidade do triptofano no sistema nervoso central. A combinação de alimentos ricos em carboidratos com antioxidantes pode potencializar esse efeito, pois os antioxidantes podem promover a produção de serotonina, pois as cascatas imunobiológicas por trás da ativação do IDO são neutralizadas. Suplementação de triptofano poderia ter efeitos similares para melhorar o humor, como em pacientes depressivos, embora a eficácia ainda precisa ser mais esclarecido^{21,22,25}.

Com o aumento da idade, há também um aumento da inflamação e ativação imune, que se manifesta no aumento das concentrações de neopterina e na atividade IDO mais alta, levando a uma redução significativa das concentrações de triptofano no sangue. Níveis mais baixos de triptofano sérico são preditivos de aumento cardiovascular e global da mortalidade²⁶. A evidência acumulada sugere que dieta e estilo de vida pode desempenhar um papel importante no adiamento do aparecimento de distúrbios de saúde relacionados à idade e pode melhorar ou manter o funcionamento cognitivo em idosos.

Exercício regular pode ter um papel importante para regular a produção de vários neurotransmissores, como a serotonina, e são associados à melhora do humor e da redução dos sintomas depressivos. Além disso, exercício pode estimular a produção de BH4 via GTP-GCH-I e enzimas dependentes de BH4 e, portanto, a produção de vários neurotransmissores como a serotonina e dopamina²⁷.

O derivado da pteridina 5,6,7,8-tetra-hidrobiopterina (BH4) é um cofator para vários monooxigenases como fenilalanina 4-hidroxilase (PAH), tirosina 3-monooxigenase (TH) e triptofano 5-hidroxilase (TPH)²⁸. O papel principal da HAP na conversão de fenilalanina em tirosina havia sido estabelecido desde a década de 1970. Após sua conversão da fenilalanina, a tirosina é ainda convertida em L-DOPA, o precursor da dopamina, adrenalina e noradrenalina. O TPH sintetiza 5-hidroxitriptofano, que é descarboxilado para formar 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). Além disso, óxido nítrico sintase (NOS) e alquilglicerol A monooxigenase (AGMO) depende da disponibilidade de BH4. NOSs são necessários para a produção do radical gasoso de óxido nítrico (NO) da arginina. A biossíntese de BH4 parte do trifosfato de guanosina (GTP) pela enzima GTP-ciclo-hidrolase I (GCH1)^{27,28}. Na situação normal, a expressão de GCH-1 é regulada por um aumento de fenilalanina. Isso evita a acumulação de fenilalanina e suas consequências neuropatológicas, à medida que níveis aumentados de fenilalanina na presença de BH4 aumentados são convertidos em L-DOPA e de neurotransmissores dopamina, noradrenalina e adrenalina. Um aumento drástico da atividade de GCH-1 ocorre em resposta ao interferon- γ (IFN- γ). Outro regulador do GCH-1 é o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que superinduz a atividade de GCH-1 estimulada por IFN- γ . No entanto, regula negativamente a proteína reguladora de feedback GCH-1 (GFRP) na ausência de IFN- γ ^{26,27,28}. Além disso, o lipopolissacarídeo (LPS) regula a expressão de GFRP, pelo menos in vitro, tornando a síntese de pteridina independente do controle metabólico por L-fenilalanina. A conversão inadequada de fenilalanina pela HAP leva a hiperfenilalaninemia.

A fenilcetonúria (PKU) é um distúrbio caracterizado por níveis aumentados de fenilalanina. É o resultado de um processo autossômico recessivo

defeito genético no gene da enzima PAH no cromossomo 12q23.2 e é comumente diagnosticado pela triagem neonatal. Enquanto a hiperfenilalaninemia é definida por concentrações de fenilalanina > 120 μmol / L, nos casos de PKU, as concentrações de fenilalanina são geralmente mais de dez vezes mais altas. Ao lado da forma clássica de PKU com uma incidência de cerca de 1 em 15.000 nascimentos - mas variando amplamente entre diferentes regiões geográficas, em 2% dos casos ocorre uma forma muito mais rara da doença devido a um defeito na biossíntese ou reciclagem do cofator BH4, apesar da HAP normal genética²⁹. Todos os recém-nascidos são rastreados quanto à PKU e, se a doença for diagnosticada precocemente, uma dieta pobre em fenilalanina permite que um recém-nascido afetado cresça com desenvolvimento cerebral normal. No entanto, porque o aminoácido essencial fenilalanina também é necessário para a biossíntese de proteínas, o nível de fenilalanina precisa ser rigorosamente monitorado^{28,29}. Além disso, a tirosina deve ser suplementada. Alternativamente, o tratamento a longo prazo com BH4 demonstrou ser eficaz em crianças com fenótipos clínicos leves de deficiência de HAP. Mais recentemente, reconheceu-se que uma forma moderada de hiperfenilalaninemia também pode se desenvolver em condições clínicas inflamação^{25,27,29}. A perda oxidativa de BH4 nessas condições pode reduzir a biossíntese de catecolaminas, que pode estar relacionada às alterações dos neurotransmissores nas vias nos pacientes.

Um aumento da produção de neopterina durante os estados de ativação imune foi demonstrado pela primeira vez em 1982, tanto in vitro quanto em humanos estimulando células mononucleares do sangue (PBMC) e in vivo no transplante renal nos receptores alogênicos durante episódios de rejeição. Posteriormente, citocina do tipo Th1 IFN- γ foi elucidado como a principal força motriz da produção de neopterina em humanos e células derivadas de monócitos de primatas, como monócitos-macrófagos, células dendríticas e em certas células derivadas de astrócitos³⁰. No entanto, outros estímulos pró-inflamatórios IFN- α e - β ou LPS também são capazes de induzir a formação de neopterina, embora em menor extensão. Como já foi levantada a hipótese indireta da observação inicial, foi possível confirmar que o aumento da atividade do GCH-1 foi a razão da o aumento das taxas de produção de neopterina em PBMCs estimuladas^{29,30}. Em outras células humanas não derivadas de monócitos, como fibroblastos e células endoteliais, e em células de outras espécies, o IFN- γ também estimula o GCH-1, mas o BH4 é formado em vez de neopterina. Os níveis de neopterina permanecem baixos nessas células devido ao alto nível intrínseco atividade da piruvil tetra-hidropterina sintase (PTPS). A produção de NO. é acionado pelo IFN- γ e é um mecanismo importante por macrófagos que interrompem o crescimento e eliminam patógenos intracelulares em várias espécies. Outros tipos de

células humanas são capazes de gerar BH₄ e, assim, formar NO. uma vez que o iNOS é ativado. Pela mesma razão, os níveis dos metabólitos de nitrito / nitrato são mais elevados em roedores do que no plasma humano^{27,30}. Observam-se concentrações aumentadas de neopterina em pacientes que sofrem de infecção por vírus, por exemplo, vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1), bactérias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* e parasitas como *Plasmodium falciparum*^{27,29,30}. Em pacientes com patologias autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, ou com tumores malignos, o aumento das concentrações de neopterina nos fluidos corporais também são bastante comuns. Além disso, as concentrações de neopterina são aumentadas em pacientes com doença cardiovascular e com distúrbios neurodegenerativos como demência de Alzheimer ou doença de Parkinson. De importância, em todas as condições clínicas mencionadas acima, concentrações mais altas de neopterina se correlacionam com a atividade da doença e predizem progressão e morte mais rápidas da doença. Curiosamente, em distúrbios neurodegenerativos, na maioria dos casos os níveis de neopterina foram maiores no soro ou no plasma dos pacientes em comparação com o líquido cefalorraquidiano (LCR), indicando um gradiente do soro para o cérebro em vez de vice-versa. Embora se tenha verificado que a neopterina aumenta o desempenho cognitivo em roedores quando administrado no ventrículo lateral do cérebro, isso não parece ser o caso em humanos. Por exemplo, as concentrações de neopterina são um preditor altamente significativo de deterioração cognitiva em pacientes em cirurgia torácica^{29,30}.

Enzimas importantes no catabolismo oxidativo do triptofano compreendem a indoleamina 2,3 dioxigenases (nomes de proteínas: IDO-1, EC 1.13.11.52 e IDO-2, EC 1.13.11, nomes de genes: IDO1 e IDO2) e triptofano 2,3-dioxigenase (nome da proteína: TDO)³¹. O TDO está localizado principalmente no fígado e sua atividade é regulada pela concentração de triptofano. Por outro lado, IDO-1 é altamente induzível por estímulos pró-inflamatórios como IFN- γ e TNF- α em células derivadas de monócitos, mas também em vários outros tipos de células, como células epiteliais ou fibroblasto. Todas as enzimas mencionadas acima iniciam a degradação do triptofano ao longo do caminho da quinurenina. A taxa de quebra do triptofano pode ser estimada medindo a proporção de quinurenina para triptofano. Um envolvimento do IDO-1 em vez de TDO na quebra do triptofano, pode ser assumido quando o Kyn / Trp se correlaciona com as concentrações de neopterina ou outro biomarcador de ativação imune. No neste caso, Kyn / Trp permite uma boa estimativa da atividade enzimática do IDO-1^{30,31}. A quinurenina é posteriormente convertida em metabólitos biologicamente ativos por uma série de reações enzimáticas, a maioria exerce propriedades citotóxicas e/ ou neuroativas. Supõe-se que o declínio do

triptofano devido à quebra acelerada causa uma queda nas concentrações total e livre de triptofano, devido ao equilíbrio entre os dois compartimentos^{29,30,31}. O triptofano livre não é ligado à albumina e representa a pequena fração (<10%) do triptofano em circulação. Somente nesta forma, o triptofano está disponível gratuitamente para captação por órgãos e tecidos ou para transporte através da barreira hematoencefálica. Para o transporte de triptofano para o cérebro, o sistema L1 que prefere leucina é utilizado em competição com o chamado aminoácidos neutros grandes (LNAA)³². A proporção de triptofano: LNAA determina a fluxo de triptofano no cérebro e consequentemente biossíntese de serotonina. Assim, o soro livre e não a concentração de triptofano ligado à albumina é relevante e pode-se discutir se a determinação do triptofano livre traria alguma vantagem para uma interpretação mais detalhada das mudanças no metabolismo do triptofano e suas consequências biológicas^{31,32}. No entanto, o triptofano livre é um parâmetro lábil e sua medição requer recém-isolados e ultrafiltrados plasma (ou soro), que não está disponível na maioria das circunstâncias.

Do ponto de vista imunobioquímico, pode-se prever que a indução de GCH-1 por citocinas como IFN- γ não leva apenas a um aumento da formação de neopterina em monócitos-macrófagos humanos, mas também levam à produção de BH₄ em outras células circundantes. A disponibilidade aumentada de BH₄ poderia desencadear a atividade de enzimas dependentes de BH₄, como PAH, TH e TPH, e também iNOS e outras isoformas NOS e AGMO³³. Consequentemente, em pacientes com doenças cardiovasculares com altos níveis de neopterina, deve-se esperar a vasodilatação induzida. No entanto, pacientes com mau prognóstico apresentam pressão alta. Tal observações apontam para níveis subnormais de BH₄ e, portanto, atividade subnormal de BH₄-enzimas dependentes. Assim, pacientes com infecção pelo HIV-1 geralmente não apresentam concentrações aumentadas de biopterina, apesar de às vezes apresentarem níveis elevados de neopterina. Com base nessas considerações fisiopatológicas, o potencial terapêutico da administração de BH₄ em pacientes com doença cardiovascular e pressão alta foi avaliado^{32,33}. Aumento das concentrações de oxigênio reativo (ROS), como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) ou ânion superóxido (O₂⁻) que são formados durante a resposta imune e são desencadeados por IFN- γ em paralelo ao GCH-1 são típicos para doenças inflamatórias crônicas^{31,32,33}. Este cenário corresponde muito bem com as observações feitas em pacientes que sofrem de doença arterial coronariana, na qual foi observada associação entre concentrações mais altas de neopterina e declínio de vários antioxidantes, incluindo vitamina C e E, luteína e zeaxantina. De maneira semelhante, foram observadas concentrações mais baixas de vitamina E em idosos saudáveis que ao mesmo tempo apresentavam maior interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR), indicando uma diminuição da vitamina

com maior grau de inflamação. Vários estudos relataram a ocorrência de concentrações moderadamente elevadas de fenilalanina e razões fenilalanina / tirosina (Phe / Tyr) em pacientes sofrem de condições crônicas com um histórico de ativação imune e inflamação, como infecção pelo HIV-1 ou câncer, mas também em idosos saudáveis³⁴. Além disso, as razões Phe / Tyr se correlacionaram com as concentrações de neopterinina, fornecendo uma ligação entre a bioquímica da fenilalanina alterada e a ativação imune. Isso também é apoiado pela constatação de que pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C apresentaram um aumento de Phe / Tyr em tratamento com IFN- α e ribavirina. Além disso, o aumento de Phe / Tyr, que é indicativo de distúrbios da atividade da HAP, e estava relacionada a níveis mais baixos de dopamina e ao desenvolvimento de fadiga^{33,34}. Curiosamente, para a quebra do triptofano e níveis séricos mais baixos de triptofano, as proporções Phe / Tyr se correlacionaram com os níveis de neopterinina em pacientes que sofrem de doença arterial coronariana. Como as concentrações de BH4 não são facilmente avaliadas em amostras de pacientes e nos métodos disponíveis são bastante trabalhosos, as determinações de Phe / Tyr podem servir como um conveniente índice de disponibilidade da BH4 e, portanto, permite também algumas conclusões indiretas sobre a atividade das outras enzimas dependentes de BH4^{32,33,34}. Na maioria dos casos de inflamação crônica associada a altos níveis de neopterinina, altas taxas de Phe / Tyr indicam produção diminuída em vez de aumentada de BH4. Assim, quando um episódio ativação imunológica com produção esmagadora de ERO torna-se crônica, os pools de antioxidantes estão esgotados e o estresse oxidativo se desenvolve. Ao mesmo tempo a disponibilidade de BH4 fica prejudicada e a fenilalanina e Phe / Tyr aumentam. No contexto da teoria da depressão da serotonina, a descoberta da influência do sistema imunológico no metabolismo do triptofano levou à conclusão que esse caminho é de grande relevância para o desenvolvimento da depressão³⁵. O conceito original afirmava que a indução de IDO-1 durante estados clínicos de ativação está associada a um risco aumentado de depressão. Este conceito não implica que toda forma de depressão esteja relacionada à serotonina ou distúrbios de quinurenina causados pela ativação do sistema imunológico. A quebra do triptofano foi encontrada em pacientes com câncer colorretal, com correlações positivas entre diminuição dos níveis de triptofano e menor qualidade de vida bem como escores mais altos de fadiga^{34,35}. De maneira semelhante, relacionamentos significativos entre a ativação do sistema imunológico, a quebra do triptofano e o desenvolvimento fadiga foram relatados em pacientes com câncer de pulmão e em pacientes sofrendo de infecção pelo vírus Epstein Barr.

Curiosamente, muitos dos estudos clínicos mais recentes sobre os principais transtornos depressivos excluem um quadro inflamatório dos pacientes, quando

o estudo critérios de exclusão, por exemplo, proteína C reativa (PCR) elevada ou biomarcadores semelhantes³⁶. Consequentemente, não é surpreendente não encontrar alterações induzidas por inflamação do metabolismo do triptofano como forte denominador da depressão em tais estudos. Apesar dessas dificuldades, a atividade do IDO-1 às vezes é considerada um ator primário no desenvolvimento da depressão. A hipótese subjacente é que a degradação de triptofano por IDO-1 cria uma diminuição na biodisponibilidade deste aminoácido essencial para a síntese de serotonina. Isso se encaixaria na observação de aumento das proporções Kyn / Trp no sangue dos pacientes^{34,35,36}. Os níveis de triptofano no sangue não levam necessariamente a um aumento paralelo ou diminuição da disponibilidade de serotonina no tecido cerebral, porque o transporte de triptofano para o cérebro é mediado pelo sistema LAT1 que prefere leucina com triptofano competindo com outros aminoácidos neutros grandes (LNAA). A proporção de triptofano / LNAA determina o fluxo de triptofano para o cérebro e, portanto, a biossíntese de serotonina. Além disso, não há evidências de correlação direta entre os níveis periférico e central de triptofano. Estudos demonstraram apesar das diminuições significativas no triptofano periférico após a terapia com IFN- α , o LCR os níveis de triptofano não foram afetados^{35,36}. Assim, taxas elevadas de Kyn / Trp na periferia não podem ser interpretados como diretamente causal para a diminuição da síntese de serotonina devido a disponibilidade reduzida de triptofano. Porém, condições inflamatórias podem favorecer a degradação oxidativa ao longo da via da quinurenina à custa da serotonina síntese. Como os sintomas neuropsiquiátricos são comuns em idosos, a envolvimento do metabolismo desregulado do triptofano e da fenilalanina-tirosina nestes sintomas foi investigado.

A idade correlacionou-se significativamente com as concentrações circulantes dos marcadores imunes neopterinina e PCR e sintomas neuropsiquiátricos, e o aumento da inflamação foi relacionado a menor concentração de triptofano e aumento dos níveis de quinurenina³⁷. Esses achados são sugestivos do catabolismo por triptofano induzido por IDO-1 associado à idade mais avançada. A inflamação também foi associada a aumentos nos níveis de neopterinina e nitrito, bem como concentrações de fenilalanina à custa da tirosina. Além disso, o aumento catabolismo do triptofano correlacionado com sintomas depressivos como lassidão, redução motivação, anorexia e pessimismo, enquanto marcadores da atividade do GCH-1 se correlacionam mais com sintomas neurovegetativos, como distúrbios do sono, distúrbios digestivos, fadiga e sintomas motores. Assim, alterações nas vias enzimáticas podem participar da fisiopatologia de diferentes sintomas neuropsiquiátricos em idosos. De maneira semelhante em pacientes com câncer de mama com depressão comórbida ou estado de ansiedade, as proporções Phe / Tyr foram maiores nos pacientes com depressão,

enquanto as proporções Kyn / Trp foram associadas à ansiedade^{35,36,37}. Da mesma maneira, a administração de IFN- α / ribavirina em pacientes com infecção pelo HCV levou a um aumento de Kyn / Trp e Phe / Tyr, enquanto os níveis de dopamina na o LCR foi diminuído e as reduções na atividade dopaminérgica foram correlacionado com os escores de fadiga^{36,37}. Em pacientes com câncer com depressão comórbida, por exemplo, o uso de inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina pode ser recomendado enquanto com ansiedade predominante, inibidores seletivos da recaptção de serotonina podem ser os tratamentos de escolha. Nos pacientes que apresentam principalmente fadiga como sintoma, pode ser indicado o uso de drogas direcionadas à deficiência de dopamina.

Durante e após a gravidez, as mulheres exibem triptofano significativamente acelerado que se correlaciona com a semana gestacional e normaliza durante o puerpério. Foi levantada a hipótese de que o IDO-1 esteja envolvido devido à significativa relação entre os níveis de Kyn / Trp e neopterin³⁸. Mais tarde, várias relações significativas entre as alterações metabólicas do triptofano e foram relatados o desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos em mulheres. O blues pós-parto se desenvolve preferencialmente naquelas mulheres que apresentam triptofano sérico baixo após o parto devido a uma maior degradação da quinurenina, mas esse efeito é independente de variações nos níveis de neopterin^{37,38}.

O triptofano e a serotonina são precursores da biossíntese da melatonina que desempenha um papel importante na regulação do sono. A perturbação do sono contribui para a má qualidade de vida e um risco aumentado de desenvolvimento de depressão. Foi estabelecida uma ligação entre a quebra avançada do triptofano e os distúrbios do sono. Metabolismo perturbado do triptofano pode estar subjacente não apenas ao sono ruim, mas também pode explicar o aumento da suscetibilidade ao resfriado comum que se associou ao sono ruim³⁹. No entanto, a via perturbada de triptofano-serotonina não é a única via bioquímica relevante para o desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos, por exemplo, a via fenilalanina-tirosina-dopamina e a correspondente biogênica aminas são de significância comparável. A suplementação com BH4 deve teoricamente corrigir a atividade prejudicada de todas as vias dos neurotransmissores relacionados ao BH4^{37,38,39}. Além disso, a biodisponibilidade BH4 certamente não é o único fator que precisa ser levado em consideração para normalizar alterações na neurotransmissão, por exemplo, receptores de serotonina certamente desempenhar um papel importante. Outro conjunto de fatores críticos é representado por metabolitos de quinurenina que agem como agonista (ácido quinolínico) ou antagonista (ácido cinurênico) do receptor N-metil D-aspartato (NMDA)^{35,39}.

O status imunológico e a inflamação podem ser influenciados por fatores de estilo de vida, incluindo

nutrição e exercício, mas também o ato de fumar. O triptofano representa um elemento chave para o funcionamento do cérebro e nutrientes ricos em triptofano, como castanha de caju, peru ou afirma-se que a banana exerce um impacto positivo sobre o humor e cognição⁴⁰. Contudo, o conteúdo real de triptofano desses nutrientes só pode ter relevância limitada ao metabolismo cerebral, porque os níveis de aminoácidos concorrentes ácidos são altos e qualquer benefício desses alimentos para as vias cerebrais através do sistema LAT-1 permanece questionável. Achados derivados do modelo in vitro de sangue periférico estimulado por células mononucleares revelaram que vários fitoquímicos, principalmente antioxidantes como polifenóis e vitaminas, podem interferir nas cascatas de sinalização inflamatória, que, como consequência, também pode reduzir as taxas de quebra do triptofano^{39,40}.

E se extrapolados para condições in vivo, os antioxidantes podem diminuir a imunidade mediada por células e, assim, a quebra do triptofano via IDO-1. Isso resultaria em um aumento de disponibilidade de triptofano no sangue e no cérebro. Embora exista alguma evidência para tais efeitos in vivo dos antioxidantes, os resultados são dificilmente previsíveis e provavelmente dependem do estado imunológico de um indivíduo. Em conclusão, provavelmente mais do que uma dieta rica em triptofano, uma dieta rica em antioxidantes pode ter um impacto positivo no sono, humor e cognição quando o metabolismo da triptofano-serotonina-melatonina cadeia é melhorada. Assim, intervenções alimentares podem ter maior relevância, especialmente em indivíduos que apresentam condições de inflamação de baixo grau⁴¹. Contudo, a exposição esmagadora a compostos antioxidantes - que podem ser nutrientes com vitaminas suplementares, conservantes de alimentos e / ou corantes - pode causar "estresse anti-oxidativo". A ingestão excessiva de antioxidantes pode desempenhar um papel no desenvolvimento de alergias quando a supressão da imunidade do tipo Th1 regula positivamente sua contraparte, o tipo Th2 resposta imune. Curiosamente pacientes que sofrem de alergia aguda respostas podem apresentar aumento do triptofano no sangue, em vez de diminuição concentrações^{40,41}. Desse ponto de vista, a probabilidade de humor depressivo deve ser mais raro em pacientes atópicos em comparação com pacientes não atópicos.

Os efeitos positivos da atividade física no humor e nos transtornos mentais são bem documentados. No que diz respeito ao humor, a maioria dos estudos concentra-se na influência de atividade física em sintomas depressivos ou distúrbios afetivos. Esses estudos mostram que o exercício aeróbico em uma dose consistente com as recomendações de saúde pública é um tratamento eficaz para o transtorno depressivo maior leve a moderado⁴². Além disso, o exercício está associado a aumentos duradouros dos níveis de triptofano cerebral. Um estudo recente identificou um mecanismo pelo qual o músculo

esquelético co-ativador gama 1-alfa de receptor ativado por proliferador de peroxissomo 1 (PGC-1 α 1), induzida pelo treinamento físico, alterna o metabolismo da quinurenina de ácido quinolínico em ácido cinurênico e protege contra a indução de depressão. A atividade física tem impacto significativo nas cascatas de inflamação e induz cascatas imunorreguladoras envolvendo IFN- γ e outras citocinas impactando as vias bioquímicas a jusante, como a produção de neopterina^{36,37,42}. Esses dados se encaixam bem na observação de que treinamento intenso está associado não apenas a um aumento de neopterina, mas também a acelerou concomitantemente a quebra do triptofano e aumentou Kyn / Trp^{41,42}. Curiosamente, o exercício físico moderado agudo pode ter efeitos opostos os do exercício físico crônico. O exercício físico pode melhorar a produção de neurotransmissores por indução da síntese de BH₄, o que aceleraria a atividades das enzimas dependentes de BH₄ e resultam em aumentos no neurotransmissor biossíntese, o que poderia contribuir para aumentar o humor. No mesmo tempo, produção de NO. aumenta e devido à vasodilatação a pressão arterial diminui. No entanto, caminhos contrarregulatórios são iniciados em paralelo, levando à ativação de cascatas pró-inflamatórias e produção de ERO, que empobrecem os antioxidantes endógenos, incluindo concentrações de BH₄. Repartição do triptofano por IDO-1 durante exercícios intensos diminui a disponibilidade de triptofano que finalmente retarda a formação de serotonina^{40,42}. Os processos de oxidação ativam ainda mais as máquinas desintoxicantes da célula, como pode ser observado por um aumento da superóxido dismutase (SOD) -1 e -2 ou glutathione peroxidase. Consequentemente, a biossíntese dependente de BH₄ de vários os neurotransmissores diminuirão e o humor principalmente aprimorado será seguido declínio que pode ter um papel no aparecimento de fadiga e distúrbios do sono quando os esportes se tornam muito pesados ou os intervalos de treinamento muito curtos⁴³. Supõe-se que isso seja semelhante ao cenário que podem ocorrer em doenças agudas vs. crônicas, como infecções microbianas em qual a atividade antiproliferativa do sistema imunológico resulta primeiro em diminuição triptofano. Ao mesmo tempo, o BH₄ sobe e pode compensar parcialmente produção de serotonina^{42,43}. No entanto, no curso posterior também BH₄ se torna deficiente como realiza a produção dos neurotransmissores biogênicos relacionados à amina e os a probabilidade de sintomas neuropsiquiátricos aumenta. Assim, pode haver um efeito benefício de suplementos antioxidantes para neutralizar os efeitos psicológicos negativos de esportes intensos. Essa relação se torna especialmente importante quando o exercício é realizado como parte de um programa de perda de peso, juntamente com uma redução na ingestão de alimentos. Depois de curto tempo, a dieta de restrição calórica está associada ao declínio dos níveis séricos / plasmáticos de triptofano, seguido de um declínio da fenilalanina.

Consequentemente, a adesão a uma dieta para perda de peso pode resultar na deficiência dos aminoácidos e pode-se considerar a suplementação destes durante esses períodos para evitar efeitos colaterais indesejados. Ambos os efeitos juntos melhorarão disponibilidade dos neurotransmissores que influenciam o humor^{41,43}.

Finalmente, a composição das bactérias intestinais é influenciada pelos componentes da dieta e pode afetar o metabolismo da serotonina. Não é de surpreender que a dieta seja um fator importante para a composição da microbioma intestinal humana. Curiosamente, em pacientes com demência de Alzheimer, baixo nível sérico de triptofano, mas não os níveis de fenilalanina correlacionam-se com o desempenho cognitivo e estão associados não apenas com o estado inflamatório sistêmico dos pacientes, mas também com biomarcadores de inflamação nas fezes, como a calprotectina, que indica uma permeabilidade patologicamente aumentada da barreira intestinal⁴⁴. Outros fatores do estilo de vida podem afetar o metabolismo dos aminoácidos aromáticos. O Monóxido de Carbono (CO) se liga ao ferro heme e impede o suprimento de oxigênio. Assim, o fumo ou a poluição do ar podem suprimir a atividade da IDO-1, ligando-se ao site ativo heme. De fato, mesmo doses baixas de CO exercem propriedades anti-inflamatórias e são, portanto, usado em ensaios clínicos para tratamento de, por exemplo, lesão pulmonar aguda ou sepsis pacientes^{43,44}.

Condições como fenilcetonúria (PKU) fornecem um "experimento natural" em que as relações entre bioquímica e variáveis psicológicas podem ser investigadas. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a vida útil e a exposição simultânea a Phe e Tyr (separadamente e em proporção) e escores de depressão, ansiedade e estresse em adultos jovens com PKU tratada precocemente e continuamente⁴⁵.

As mulheres grávidas têm maiores riscos de deficiências nutricionais, a OMS recomenda que as mulheres gestantes consomem três vezes mais vitamina B-12 (0,4 mcg / dia não grávida a 1,4 mcg / dia de gravidez) para compensar alterações no metabolismo do B-12 durante gravidez. Além disso, grávidas as mulheres precisam de 70% a mais de folato em comparação com as mulheres não grávidas e não lactantes mulheres⁴⁶. As altas demandas nutricionais da gravidez juntamente com uma ingestão inadequada de nutrientes antes da gravidez podem levar a esgotamento até o final da gestação. O DHA é essencial para o crescimento e desenvolvimento do cérebro no feto. O status materno do DHA começa a declinar no segundo trimestre e, no final das contas, está esgotado no final da maioria das gestações. O status do DHA não retorna ao seu nível original até mais de 6 meses após o parto^{5,12,46}. Como resultado, é provável que mulheres que não complementam suas dietas com ácidos graxos n-3 desenvolvem deficiência de DHA, que está associada a distúrbios depressivos graves.

Folato, vitamina B-12 e vitamina B-6 são fatores críticos no metabolismo da homocisteína e a homocisteína é um precursor necessário na biossíntese da monoamina, neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina. O folato provavelmente influencia na taxa de síntese de tetra-hidrobiopterina, que é um cofator na hidroxilação de triptofano e está envolvido na biossíntese de dopamina, noradrenalina e serotonina. Todos esses neurotransmissores estão implicados na patogênese da depressão. Os ácidos graxos essenciais compõem 45% dos ácidos graxos nas membranas sinápticas; como resultado, eles são necessários para função normal da membrana neuronal⁴⁷.

A homocisteína é um componente chave de duas principais vias metabólicas: remetilização em metionina (requer folato e vitamina B-12) e transsulfuração em cistationina (requerendo piridoxal-5-fosfato, o plasma de hemácias forma de vitamina B-6). Esses caminhos são coordenados por SAME. Uma vez que a metionina é formada, a maioria é ativada para formar SAME em uma reação dependente de folato, que serve como um metil doador em reações neurológicas como a síntese de neurotransmissores, a formação fosfolipídios da membrana e metabolismo dos ácidos nucleicos^{46,47}. O folato e a vitamina B-12 são necessários para a síntese e metabolismo da serotonina e outros neurotransmissores de monoamina. Altos níveis de homocisteína e deficiência de folato não são apenas fatores de risco para depressão perinatal, mas também para várias doenças mediadas pela placenta: baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, aborto espontâneo e descolamento de placenta. A suplementação de folato evita defeitos do tubo neural e diminui a incidência de baixo peso ao nascer. A deficiência de folato pode levar a alterações perinatais. Um estudo descobriu que em pacientes deprimidos com 60 anos ou mais velhos a eficácia de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (sertralina), bem como como o de um antidepressivo tricíclico (nortriptilina), dependia dos níveis de folato. Além de seu potencial como complemento para intervenções farmacêuticas, o próprio ácido fólico pode ter efeitos antidepressivos⁴⁸.

Os ácidos graxos poliinsaturados são classificados em dois grupos principais: n-3, nos quais os o ácido graxo essencial dos pais é alfa-linolênico ácido (ALA) e n-6, no qual o ácido graxo essencial dos pais é o ácido linoleico (LA) n-3 ácidos graxos n-6 devem ser obtidos através de dieta. As principais fontes de ALA são peixes, óleo de canola, óleo de soja e nozes; principais fontes de AL são óleos vegetais, margarina, carnes magras, carnes de órgãos e ovos. Os ácidos graxos n-3 podem influenciar a depressão por seus efeitos na fluidez da membrana. A deficiência de ácidos graxos n-3 altera a composição de ácidos graxos das membranas orgânicas, incluindo o cérebro; isso resulta em uma mudança na viscosidade da membrana^{47,48}.

Alterações na viscosidade da membrana influenciam o metabolismo de serotonina 5-hidroxitriptamina, um neurotransmissor associado à

fisiopatologia da depressão. Pacientes deprimidos têm concentrações reduzidas de n-3 ácidos, especialmente DHA, nos glóbulos vermelhos membranas e uma relação AA: EPA aumentada. Essa alteração é geralmente atribuída à baixa ingestão alimentar de ácidos graxos n-3. O EPA e o DHA são os principais ácidos graxos de cadeia longa derivados do n-3 ácidos graxos n-3 acumulam nos fosfolipídios da membrana de tecido neural principalmente como DHA, necessário para a função cerebral. EPA e DHA controlam a fluidez da membrana, atividades enzimáticas, ligação entre moléculas e receptores, interações bioquímicas e movimento de nutrientes⁴⁹. Estudos observacionais e experimentais sugerem uma associação entre ácidos graxos n-3 e depressão. AA é um ácido graxo n-6 derivado de LA. AA compete com EPA e DHA para o espaço da membrana e conversão para eicosanoides biologicamente potentes. Quando há abundância de AA, produção excessiva dos resultados dos eicosanoides. O excesso de produção dos eicosanoides afeta a função dos sistemas imunológico, cardiovascular, renal, ósseo e nervoso central. AA tem efeitos pró-inflamatórios, enquanto a EPA tem efeitos anti-inflamatórios. Quando houver uma distribuição igual dos ácidos graxos n-6 e n-3, a EPA é capaz de mediar os efeitos inflamatórios do AA^{48,49}. É importante ter uma distribuição uniforme de ácidos graxos n-6 e n-3 para que os efeitos de cada um sejam mantidos sob controle. Existem evidências epidemiológicas de que baixa ingestão de ácidos graxos n-3 pode ser um fator contribuinte no transtorno depressivo maior. Um estudo de ácidos graxos e depressão descobriram que os ácidos graxos n-3 são significativamente empobrecidos nas membranas dos glóbulos vermelhos de pacientes deprimidos. Ácido graxo n-3 empobrecido níveis foram fortemente associados à gravidade da depressão. A depressão pós-parto está associada com alterações na composição de ácidos graxos lipídios séricos. Pacientes deprimidos que não estavam no pós-parto apresentam menor total ácidos graxos n-3 em ésteres de colesterol sérico em comparação com pacientes deprimidos menores ou saudáveis. Um estudo de pacientes com depressão pós-parto descobriu que pacientes com depressão do parto tiveram n-3 reduzido ácidos graxos e uma mudança no equilíbrio de gordura ácidos de n-3 em direção a n-6⁵⁰. Concentrações maternas de ambos os EPA e DHA diminuem durante a gravidez. Pode levar até 1 ano para as concentrações de DHA normalizar. O DHA é particularmente importante durante a gravidez porque se acumula rapidamente no tecido neural do feto desde a gestação até o primeiro ano de vida^{49,50}. Os ácidos graxos essenciais desempenham um papel na produção de neurotransmissores.

4. CONCLUSÃO

O triptofano é um aminoácido essencial, uma dieta rica em antioxidantes pode contribuir para manter o nível de triptofano alto. Isso pode estar relacionado à

impacto positivo de uma dieta saudável no humor e conhecimento, o que pode ser de especial relevância para indivíduos que apresentam condições inflamatórias de baixo grau. Intervenções nutricionais podem ser uma maneira econômica de prevenir e tratar a depressão na gravidez. Quando usado profilaticamente, intervenções nutricionais podem diminuir a incidência ou gravidade de depressão perinatal. Quando usadas como métodos de tratamento, intervenções nutricionais podem reduzir a utilização de drogas psicotrópicas. As medições do metabolismo do triptofano e da fenilalanina podem fornecer informações razoáveis sobre as vias bioquímicas envolvidas na patogênese de anormalidades neuropsiquiátricas, paralelamente, a dieta pode influenciar as vias imunoquímicas. As vias são muito sensíveis a situações de inflamação, mas também podem ser moduladas em certa medida por fatores do estilo de vida, incluindo dieta. Na ausência de resposta inflamatória, os níveis plasmáticos de quinurenina são mantidos relativamente estável pela atividade de TDO2 e mais catabolismo a jusante no fígado. Durante a inflamação, a ativação da via do metabolismo da quinurenina eleva os níveis circulantes de quinurenina enquanto os níveis de triptofano declinam. Como a ativação da via da quinurenina é avaliada medindo-se os níveis circulantes dos metabólitos do triptofano e da quinurenina, é importante observar que as formas de medir esses metabólitos podem ser enganosas. Os níveis de aminoácidos podem variar devido a vários insultos. Portanto, é importante que uma medida paralela dos biomarcadores da inflamação é realizada para distinguir a atividade IDO-1 induzida por inflamação do TDO. Assim, a neopterin se tornou um analito estável e confiável e uma correlação entre Kyn / Trp e neopterin pode servir como forte apoio ao envolvimento de IDO-1 em vez de TDO na quebra do triptofano. Ainda precisa ser considerado que o cortisol é frequentemente liberado durante respostas inflamatórias e é conhecido por regular positivamente o TDO. Nas últimas duas décadas, várias descobertas importantes sobre o envolvimento de metabolismo de aminoácidos aromáticos na depressão foram obtidas. No entanto, ainda muito precisa ser trabalhado para permitir uma avaliação mais detalhada de sua contribuição e levar a melhores justificativas para a escolha da intervenção e tratamento. As mulheres grávidas têm maiores riscos de deficiências nutricionais, e precisam de 70% a mais de folato em comparação com as mulheres não grávidas e mulheres não lactantes. Portanto, intervenções nutricionais têm o potencial para servir como medidas preventivas e medidas de tratamento para depressão, o uso profilático de medidas nutricionais pode reduzir a incidência de depressão perinatal. Além disso, medidas nutricionais pode servir como uma solução primária para depressão leve e como medida adjuvante em casos graves de depressão.

REFERÊNCIAS

- [1] Strasser B, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Kynurenine pathway metabolism and immune activation: peripheral measurements in psychiatric and co-morbid conditions. *Neuropharmacology* 2016 Ago.
- [2] Werner ER, Blau N, Thöny B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J* 2011 Ago; 438:397–414.
- [3] Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012 Jul; 37:137–162.
- [4] Jenny M, Klieber M, Zaknun D *et al.* In vitro testing for anti-inflammatory properties of compounds employing peripheral blood mononuclear cells freshly isolated from healthy donors. *Inflamm Res* 2011 Jul; 60:127–135.
- [5] Sperner-Unterwieser B, Neurauter G, Klieber M *et al.* Enhanced tryptophan degradation in patients with ovarian carcinoma correlates with several serum soluble immune activation markers. *Immunobiology* 2011 Jul; 216:296–301.
- [6] Pedersen ER, Midttun Ø, Ueland PM *et al.* Systemic markers of interferon- γ -mediated immune activation and long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 Jul; 31:698–704.
- [7] Ghisoni K, Aguiar AS Jr, de Oliveira PA, *et al.* Neopterin acts as an endogenous cognitive enhancer. *Brain Behav Immun* 2016.
- [8] Forrest CM, Mackay GM, Oxford L *et al.* Kynurenine metabolism predicts cognitive function in patients following cardiac bypass and thoracic surgery. *J Neurochem* 2011; 119 (1):136–152.
- [9] Stone TW, Darlington LG. The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. *Br J Pharmacol* 2013; 169:1211–1227.
- [10] Badawy AA. The non albumin-bound tryptophan (free tryptophan) (tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. *Neuropharmacology* 2016.
- [11] Badawy AA. Perspective: plasma free tryptophan revisited: what you need to know and do before measuring it. *J Psychopharmacol* 2010; 24:809–815.
- [12] Gostner JM, Becker K, Ueberall F, Fuchs D. The good and bad of antioxidant foods: an immunological perspective. *Food Chem Toxicol* 2015; 80:72–79.
- [13] Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C *et al.* Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 2011; 70:175–182.
- [14] Felger JC, Li L, Marvar PJ, Woolwine BJ, Harrison DG, Raison CL, Miller AH. Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations. *Brain Behav Immun* 2013; 31:153–160.
- [15] Zoller H, Schloegl A, Schroecksnadel S, Vogel W, Fuchs D. Influence of interferon- α therapy on phenylalanine hydroxylase activity in patients with HCV infection. *J Interferon Cytokine Res* 2012; 32:216–220.
- [16] Murr C, Grammer TB, Kleber ME *et al.* Low serum free tryptophan is associated with immune activation, inflammation and predicts mortality in patients with

- cardiovascular disease, the ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45:247–254.
- [17] Murr C, Grammer TB, Kleber ME *et al.* Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios, the ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *J Amino Acids* 2014;783730.
 - [18] Scholl-Bürgi S, Schroecksnadel S, Jenny M, Karall D, Fuchs D. Chronic immune stimulation may cause moderate impairment of phenylalanine 4-hydroxylase. *Pteridines* 2011; 22:120–125.
 - [19] Opladen T, Okun JG, Burgard P, Blau N, Hoffmann GF. Phenylalanine loading in pediatric patients with dopa-responsive dystonia revised test protocol and pediatric cutoff values. *J Inher Metab Dis* 2010; 33:697–703.
 - [20] Willoughby RE, Opladen T, Maier T *et al.* Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies. *J Inher Metab Dis* 2009; 32:65–72.
 - [21] Hefner K, Oberguggenberger A, Kohl C *et al.* Levels in neurotransmitter precursor amino acids correlate with mental health in patients with breast cancer. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 60:28–38.
 - [22] Kurz K, Fiegl M, Holzner B *et al.* Fatigue is related with immune-mediated tryptophan degradation in patients with lung cancer. *PLoS One* 2012.
 - [23] Kurz K, Fiegl M, Holzner B, Giesinger J, Pircher M, Weiss G, Denz HA, Fuchs D. Fatigue in patients with lung cancer is related with accelerated tryptophan breakdown. *PLoS One* 7 2012.
 - [24] Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, Spivey JR, Saito K, Miller AH. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010; 15:393–403.
 - [25] Capuron L, Geisler S, Kurz K, Leblhuber F, Sperner-Unterwieser B, Fuchs D. Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterin metabolism. *Curr Pharm Des* 2014; 20:6048–6057.
 - [26] de Bie J, Guest J, Guillemin GJ, Grant R. Central kynurenine pathway shift with age in women. *J Neurochem* 2015.
 - [27] Krause D, Jobst A, Kirchberg F *et al.* Prenatal immunologic predictors of postpartum depressive symptoms: a prospective study for potential diagnostic markers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264:615–624.
 - [28] Wang YQ, Li R, Zhang MQ, Zhang Z, Qu WM, Huang ZL. The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13:543–553.
 - [29] Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold. *Sleep* 2015; 38:1353–1359.
 - [30] Hulsken S, Martin A, Mohajeri MH, Homberg JR. Food-derived serotonergic modulators: effects on mood and cognition. *Nutr Res Rev* 2013; 26:223–234.
 - [31] Patten S, Kennedy S, Lam R, O'Donovan C, Filteau M, Ravindran A, *et al.* Research report: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management. *J Affect Disord.* 2009; 117 Suppl 1:S5–14.
 - [32] Lohoff F. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psych Rep.* 2010;(6):539.
 - [33] Jin G, Zhenglun P, Zhian J, Feng L, Guoqing Z, Evangelou E, *et al.* TPH2 gene polymorphisms and major depression — a meta-analysis. *Plos ONE.* 2012; 7:1–5.
 - [34] De Araújo P, Romano-Silva M, Bicalho M, De Marco L, Correa H, De Miranda D, *et al.* Association between tryptophan hydroxylase-2 gene and late-onset depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011; 19:825–9.
 - [35] Anttila S, Viikki M, Huuhka K, Huuhka M, Huhtala H, Leinonen E, *et al.* TPH2 polymorphisms may modify clinical picture in treatment-resistant depression. *Neurosci Lett.* 2009; 1:43.
 - [36] Serretti A, Chiesa A, Pocelli S, Han C, Patkar A, Pae C, *et al.* Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011; 189:26–32.
 - [37] Mushtaq R, Shoib S, Shah T, Mushtaq S. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphism in anxiety and depressive disorder in Kashmiri population. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8:1–3.
 - [38] Nazree N, Loke A, Zainal N, Mohamed Z. Lack of association between TPH2 gene polymorphisms with major depressive disorder in multiethnic Malaysian population. *Asia Pac Psychiatry.* 2015; 7:72–7.
 - [39] Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Battaglia M, *et al.* The influence of family structure, the TPH2 G-703T and the 5-HTTLPR serotonergic genes upon affective problems in children aged 10-14 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009; 50:317–25.
 - [40] . Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock Synopsis de Psiquiatria. 10.a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
 - [41] Chen G, Miller G. Tryptophan hydroxylase-2: an emerging therapeutic target for stress disorders. *Biochem Pharmacol.* 2013; 85:1227–33.
 - [42] Mandelli L, Antypa N, Nearchou F, Vaiopoulos C, Stefanis C, Stefanis N, *et al.* Research report: The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism. *J Affect Disord.* 2012; 14:282–9.
 - [43] Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG, *et al.* Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at 18 years. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70:1312–9.
 - [44] Martini J, Petzoldt J, Einsle F, Beesdo-Baum K, Höfler M, Wittchen H. Research report: Risk factors and course patterns of anxiety and depressive disorders during pregnancy and after delivery: A prospective-longitudinal study. *J Affect Disord.* 2015; 175:385–95.
 - [45] Wisner KL, Sit DK, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL, *et al.* Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:490–8.
 - [46] Leight KL, Fitelson EM, Weston CA, Wisner KL. Childbirth and mental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:453–71.
 - [47] Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25:141–8.
 - [48] Screening for perinatal depression. Committee Opinion No. 630. American College of Obstetricians and

- Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:1268–71.
- [49] Merrill L, Mittal L, Nicoloro J, Caiozzo C, Maciejewski PK, Miller LJ. Screening for bipolar disorder during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2015;18:579–83.
- [50] Myers ER, Aubuchon-Endsley N, Bastian LA, Gierisch JM, Kemper AR, Swamy GK, *et al.* Efficacy and safety of screening for postpartum depression. Comparative effectiveness review 106. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under contract no. 290-2007-10066-I.) AHRQ publication no. 13-EHC064-EF. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.