



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Neuroinflamação e a Depressão

Novas abordagens terapêuticas no horizonte?

Patrícia Ferreira da Costa Ramos dos Santos

Julho 2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Neuroinflamação e a Depressão

Novas abordagens terapêuticas no horizonte?

Patrícia Ferreira da Costa Ramos dos Santos

Orientado por:

Professora Doutora Sílvia Ouakinin

Julho 2019

RESUMO

A depressão é uma doença com um impacto mundial importante, sendo das patologias que mais contribui para a carga global de doença. A sua fisiopatologia e terapêuticas disponíveis são cada vez mais questionadas.

A presente revisão bibliográfica não sistematizada tem o objectivo de apresentar uma alternativa à fisiopatologia contemporânea, procurando estruturar o conhecimento sobre a associação entre a Depressão e a Inflamação, na tentativa de abrir perspectivas para novas abordagens terapêuticas.

O comportamento dos seres vivos durante doenças, o *Sickness Behaviour*, começou a ser discutido há várias décadas. Existe evidência de que este é provocado por um aumento de citocinas pró-inflamatórias e que teve uma importância na sobrevivência da espécie. O stress é considerado um factor de risco para a Depressão, sobretudo quando envolve perda interpessoal, rejeição social ou quando ocorre durante a infância. Hoje acredita-se que este estimula o Sistema Nervoso Simpático e o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) que levam, entre vários mecanismos, a um estado inflamatório. Existem semelhanças entre o *Sickness Behaviour*, o stress e a Depressão. Actualmente julga-se que a Depressão cursa com um aumento de citocinas pró-inflamatórias, bem como com um risco acrescido para o aparecimento de doenças com base inflamatória. Diferentes vias levam a que este aumento tenha repercussões cerebrais, originando Neuroinflamação que culmina com alterações na neurotransmissão e Depressão. Este novo modelo teórico da Depressão cria a esperança de que novas terapêuticas possam surgir, desde anti-inflamatórios, até à utilização de ácidos gordos polinsaturados, para o tratamento da Depressão.

É importante frisar a necessidade de mais investigação neste tema, de modo a que se possa intervir mais holisticamente no tratamento da depressão, diminuir o sofrimento associado e os riscos a ela associados.

Palavras-chave: *cortisol, depression, inflammation, stress, cytokines*

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

ABSTRACT

Depression is an illness with an important impact on world health, being one of the illnesses that most contributes to the Disease Burden worldwide. Its pathophysiology and therapeutic are both more and more questioned.

This review of the literature has the objective to present an alternative to the present pathophysiology, reviewing the knowledge and associations between Depression and Inflammation with the attempt of introducing new therapeutic approaches.

The behaviour of living beings during infection or disease, the *Sickness Behaviour*, raised interest many decades ago. There is evidence that this behaviour is mediated through the increase of pro-inflammatory cytokines which had an evolutionary importance to the survival of the species. Stress is considered to be a risk factor to the development of Depression especially when it involves personal loss, social rejection or childhood trauma. We believe today that stress, stimulating the Sympathetic Nervous System and the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis which, through several mechanisms, leads to an inflammatory state. There are several similarities between the *Sickness Behaviour*, stress and Depression. Nowadays, Depression is associated with pro-inflammatory cytokines as well as with an increased risk for the onset of inflammatory diseases. Several pathways can lead these cytokines to create many brain repercussions, leading to Neuroinflammation and alterations in neurotransmitters, which ultimately culminate in Depression. This new theoretical model of Depression raises hope for the creation of new therapies, from anti-inflammatory to the use of polyunsaturated fatty acids, to treat Depression.

It is important, however, to raise the awareness and promote investigation in this field, in the hopes that in the future we can intervene more holistically in the treatment of Depression, decreasing the suffering that comes with it and the risks associated to this disease.

Key-words: *cortisol, depression, inflammation, stress, cytokines*

This work expresses the opinions of the author and not of the establishment (FML)

INDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA	9
A DEPRESSÃO E O <i>SICKNESS BEHAVIOUR</i>	10
O <i>STRESS</i> E A DEPRESSÃO.....	12
A NEUROINFLAMAÇÃO E A DEPRESSÃO.....	15
- A VIA DA QUINURENINA E TRIPTOFANO	18
- A VIA DO GLUTAMATO	19
- DO INTESTINO AO CÉREBRO	20
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	22
AGRADECIMENTOS	27
BIBLIOGRAFIA	28

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ALA: Ácido alfa-linolênico

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro

BH4: Tetra-hidrobiopterina

CRH: Hormona Libertadora de Corticotrofina

DHA: Ácido docosa-hexaenóico

EPA: Ácido eicosapentaenóico

HPA: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

IDO: Indolamina- 2,3- dioxigenase

IL: Interleucina

LPS: Endotoxina de *Lipopolysaccharide*

MDD: Perturbação Depressiva Major

MRS: Ressonância Magnética Espectroscópica

NMDA: N-metil D-Aspartato

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Proteína C-Reactiva

PUFA: Ácidos gordos polinsaturados

SB: *Sickness Behaviour*

SNP: Single-nucleotide Polymorphism ou Polimorfismo de Nucleótido Único

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SSRI: Inibidores da Recaptação de Serotonina

TLR: Toll-like Receptor

TNF: Factor de Necrose Tumoral

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença com um impacto mundial em crescendo. É classificada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo a causa principal de incapacidade no mundo e como sendo uma das doenças mais contribuidoras para carga global de doença. (1) É estimado pela OMS que a depressão afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, sendo que cerca de uma em quatro mulheres e um em seis homens, sofreu ou vai sofrer de depressão durante a sua vida (2) e 65% vai experienciar episódios recorrentes da doença (3). Estes números demonstram o impacto que esta doença tem em saúde pública, sendo superior a todas as doenças psiquiátricas.

No início na segunda metade do século XX, quando fármacos que provocam uma depleção das reservas de monoaminas biogénicas, como a Reserpina, foram introduzidos no mercado, começou a perceber-se que estes precipitavam sintomas depressivos. Foi então que surgiu uma ponte farmacológica entre o mecanismo de ação destes fármacos e a fisiopatologia da depressão (4). Assim nasceu a hipótese das monoaminas biogénicas e de que a sua depleção destas podia estar na génese da depressão. Foram então desenvolvidos fármacos especificamente criados com o objetivo de tratar perturbações de humor. Estes funcionam aumentando a quantidade de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central, bloqueando a enzima que degrada as monoaminas (MAO) ou através da inibição da recaptção de neurotransmissores na fenda sináptica (5). Posteriormente, foi comprovado que os antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina (SSRI) podem tratar eficazmente a depressão, tendo assim aumentado muito a confiança de que a serotonina (5-HT) tinha um papel crucial na etiologia da depressão. Contudo, hoje em dia, esta teoria é desafiada por vários autores, principalmente por não ser suficiente para explicar na totalidade a origem da doença. (6, 7, 8) Apesar de mais de quatro décadas de investigação, não foi demonstrado que nenhuma deficiência ou excesso de aminas biogénicas fosse necessário ou suficiente para causar perturbações de humor. Apesar de este modelo ter revolucionado o tratamento da depressão e outras doenças psiquiátricas, a bioquímica dessas doenças está longe de ser compreendida. Contudo, visto que estes fármacos tiveram influência em diversas patologias psiquiátricas, começou-se a teorizar que pudesse haver um modelo mais complexo por de trás da fisiopatologia da depressão, sobretudo após o aparecimento de fármacos com ação simultânea nos níveis serotoninérgicos e noradrenérgicos, sugerindo que a bioquímica da depressão é muito mais complexa do que um simples défice de uma monoamina e portanto que estas pudessem não ser a causa principal na base da doença. (4)

Existem também vários argumentos a favor da necessidade de existir um componente genético que cria uma interação entre o ambiente e o genoma, favorecendo assim o aparecimento da doença, ao criar uma vulnerabilidade para factores ambientais geradores de *stress* (5). Diversos genes foram associados a esta vulnerabilidade, nomeadamente o polimorfismo do gene que codifica o transportador da serotonina. Os portadores do alelo curto deste gene apresentam uma maior reactividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) ao *stress*, verificando-se assim um risco acrescido de desenvolver depressão e também de terem uma doença resistente à terapêutica com antidepressivos ou psicoterapia (9, 5). Outras variantes genéticas já foram documentadas, como os *single-nucleotide polymorphism* (SNPs) no gene que codifica a hidroxilase triptofano e um polimorfismo Val6Met no gene do Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que através de interações complexas dão origem ao fenótipo depressivo (5).

O aparecimento da relação do *stress* com a depressão deu origem a uma onda de interesse na direção de se aprofundar o conhecimento sobre a relação entre a inflamação e a depressão. Existe hoje evidência de que a hipercortisolemia, frequentemente encontrada em doentes com depressão, possa dever-se a uma alteração dos receptores de Glucocorticóides ao nível do hipocampo, que se acredita ter um efeito inibitório no eixo HPA, entre outros factores. Esta teoria postula que o *stress* crónico induz uma hiperreactividade do eixo HPA, originando assim hipercortisolemia, que por sua vez vai causar alterações estruturais em regiões específicas no cérebro. (5) A relação do *stress* com a depressão irá ser explorada bem como, a sua associação com doenças inflamatórias. (3, 10)

Nesta revisão bibliográfica sobre a Neuroinflamação e a Depressão procura-se abordar os mecanismos que possam suportar a associação entre a Depressão e a Inflamação, numa tentativa de aumentar o conhecimento e relevância deste tema. Primeiro discute-se a sua relação com o *Sickness Behaviour* (SB) e como esta despertou um interesse na investigação nesta área. Posteriormente exploram-se as diferentes vias da Neuroinflamação, com fundamentação científica, que comprovam esta associação. Finalmente conclui-se este trabalho com a integração dos vários mecanismos que constituem esta fascinante relação, terminando com uma sistematização de vários estudos que abordam potenciais novas armas terapêuticas, que se baseiam no fundo inflamatório tão associado à Depressão.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi a de uma revisão não sistemática da literatura. Realizou-se uma pesquisa com os termos *cortisol*, *depression*, *inflammation*, *stress*, *cytokines*, em conjunto ou isolados, na PubMed. Selecionaram-se artigos, em Português ou Inglês, publicados entre 2006 e 2019.

Posteriormente alargou-se a bibliografia, tendo em conta algumas das referências bibliográficas encontradas e a sua relevância para este tema.

A DEPRESSÃO E O *SICKNESS BEHAVIOUR*

Já *Sigmund Freud* dizia que “o complexo da melancolia se comportava como uma ferida aberta”. (3) Há várias décadas que se fala do comportamento de seres vivos durante infecções agudas ou doenças. N. E. Miller propôs que este comportamento era aliás crítico para a sobrevivência das espécies, principalmente por conservar energia e priorizar comportamentos que aumentassem a hipótese de sobrevivência. (3) Posteriormente, Haart (3) veio dar um entendimento científico ao *Sickness Behaviour*, concluindo que este resultava de uma resposta altamente organizada, adaptativa que advém de um processo infeccioso, sendo este conceito aprofundado por Dantzer (3) que postula que este comportamento é mediado por citocinas. (3)

O *Sickness Behaviour* é uma resposta adaptativa a um estímulo infeccioso ou inflamatório que se caracteriza por sintomas como apatia, retirada comportamental, anorexia, perturbações de sono, letargia e uma associação possível a perturbações de humor. (11, 12) Esta resposta é mediada por citocinas pró-inflamatórias produzidas no contexto da resposta inflamatória sistêmica. (13) Mas como é que estas citocinas induzem estas mudanças de comportamento? Existem várias teorias que exploram como é que estas moléculas, de dimensões relativamente grandes, conseguem atravessar a barreira hemato-encefálica, que serão discutidas em maior detalhe mais à frente. Mas numa primeira abordagem do tema, é fácil aceitar-se que estas moléculas afetam o cérebro num contexto inflamatório/infeccioso, visto que são responsáveis pela termogénese e redução da termólise que ocorre naturalmente durante um assalto infeccioso ao organismo, acompanhada geralmente por uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Portanto pode deduzir-se que as mesmas também possam ser responsáveis por alterações do comportamento, o dito *Sickness Behaviour*? (12)

Se considerarmos a evolução dos seres humanos e assumirmos o modelo Darwnista da evolução das espécies, nos tempos ancestrais quem sobrevivia eram os organismos mais resistentes a infeções ambientais, o que aumentava a capacidade de sobrevivência da espécie e a reprodução e, por conseguinte, a descendência. Assim os seres humanos desenvolveram-se e evoluíram com um fundo genético altamente reativo a estímulos externos, que predominantemente ativa uma cascata inflamatória em resposta aos mais variados estímulos (incluindo estímulos psicossociais), mesmo quando estes são falsos alarmes. Este fundo genético e foi favorável tendo permanecido no nosso código genético, visto que estabelecia uma maior chance de sobrevivência da espécie, protegendo, pelo comportamento bem como

pela resposta inflamatória, os indivíduos de ataque de microrganismos ou ameaças sociais. (14) Esta hipótese explica também a preponderância de doenças inflamatórias e alérgicas com que nos deparamos nos tempos modernos, como por exemplo as doenças cardiovasculares, alergias, diabetes, cancro e igualmente as doenças neuropsiquiátricas. (15)

Poderemos então fazer o paralelismo entre o *Sickness Behaviour* e a depressão? Será o SB o resultado direto de um insulto inflamatório ou infeccioso e que posteriormente se arrastando dando origem a patologias neuropsiquiátricas como a Depressão? De acordo com esta perspectiva, a depressão seria vista como uma doença que resultava de um processo inflamatório mantido que daria origem a um SB prolongado, transformando-se assim num síndrome maladaptivo. (13) Existem inúmeros estudos que relatam a associação entre um estado inflamatório e o aparecimento sucessivo de episódios depressivos, nomeadamente um quarto dos doentes com hepatite C tratados com interferão desenvolvem um quadro de depressão major. (16, 11) Serão estes quadros causados por um SB arrastado, que se desenvolve devido à administração do fármaco, sendo que o organismo não consegue eliminar o estímulo (interferão), resultando assim num episódio depressivo major? Ou será o quadro, que começa com um quadro inflamatório a que o SB está diretamente associado, mas que culmina, devido a diversas razões, num processo imuno-inflamatório crónico e neurodegenerativo? (13) Esta segunda hipótese parece mais provável atendendo a várias discrepâncias entre a depressão e o SB. Se considerarmos a última hipótese, conseguimos perceber o porquê de haver uma dissociação entre sintomas neurovegetativos, como a febre, cansaço e anorexia, que surgem aquando de um insulto inflamatório, e os sintomas de humor, visto que só os últimos conseguem ser prevenidos através da administração de SSRI. Adicionalmente, também existe uma dissociação entre o SB e a depressão, visto que o primeiro, em condições fisiológicas, é uma resposta a um estímulo concreto, ao passo que quando falamos de SB associado a depressão, este estímulo não está presente em muitos casos. (3, 13)

O STRESS E A DEPRESSÃO

Já há muitos anos que se associa o *stress* com a depressão. Inúmeros estudos publicados relatam esta associação, referindo aliás que o *stress* representa um factor de risco para desenvolver depressão futuramente (3), principalmente quando se trata de *stress* durante a infância. (17, 18, 19) Episódios de vida major são considerados como factores de risco chave para o desenvolvimento de um quadro depressivo, principalmente quando o *stress* envolve perda interpessoal ou rejeição social, sendo que 80% dos episódios de depressão major na população geral são precipitados por este tipo de *stress*. (20) É também estimado que 44% dos episódios depressivos são precedidos por um episódio de vida major que envolva perda interpessoal. (21) Estes dados elucidam-nos para a proximidade entre o *stress* e a depressão, mas não só. Estes *stressors* já foram implicados na fisiopatologia, exacerbação e progressão de outras doenças, que como a depressão, se pensa ou sabe estarem relacionadas com a inflamação, nomeadamente a asma, a artrite reumatoide, doenças cardiovasculares, alguns tipos de cancro e também a dor crónica. (3, 22, 23, 10) Além disto, a capacidade que os indivíduos têm de reagir a vários tipos de *stress* também está relacionada com a história de vida (eventos de vida major passados), bem como com a quantidade de recaídas que tenham tido, sendo que indivíduos com mais episódios de depressão major ou eventos de vida major têm menos tolerância que outros, desenvolvendo Perturbação Depressiva Major (MDD) com eventos menos causadores de *stress*. (24, 25, 26)

Mas porque é que o *stress* tem este efeito a longo prazo? Como é que o *stress* evoca processos biológicos internos e os desregula culminando em depressão? Se considerarmos o impacto que o *stress* tem no organismo do ponto de vista fisiológico, conseguimos deduzir em parte a influência que este pode ter em perturbações de humor, nomeadamente a depressão. Hoje em dia está assente que o *stress* cursa com um estado inflamatório que pode ser observado ao nível celular, proteico e genómico. (3) Mas como é que o *stress* se converte em inflamação, que por sua vez origina episódios depressivos? Há dois mecanismos que se pensam estar envolvidos, sendo o primeiro o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o outro o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (27)

O *stress* induz a libertação da hormona libertadora de corticotrofina pelo hipotálamo levando, através da estimulação de $\alpha 1$ -adrenoreceptores, à estimulação da atividade simpática e à redução da atividade parassimpática ($\alpha 2$ -adrenoreceptores). (6) Esta função vai resultar

num aumento da secreção de catecolaminas pela medula da supra-renal, nomeadamente adrenalina e noradrenalina. (6) O Sistema Nervoso Parassimpático só volta a ser ativado quando o *stress* se dissipa, libertando acetilcolina. Quando o *stress* se torna constante, vamos deixar de ter um organismo a funcionar em condições fisiológicas, passando a haver um estímulo predominantemente simpático, havendo uma desregulação na quantidade de catecolaminas. Além desta desregulação inicial, na Depressão deixa de ser necessário um estímulo externo como fonte de *stress*, passando a haver uma estimulação constante, perpetuando este ciclo. (6, 3) Além deste processo, a ativação do SNS vai também aumentar a transcrição de genes responsáveis pela resposta pró-inflamatória, resultando numa atividade sistémica pró-inflamatória, observada em muitos doentes com Depressão. (3) Logicamente, além do *stress* estimular o Sistema Nervoso Autónomo, também estimula diretamente a libertação de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) pela produção da Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH) que por sua vez vai aumentar a libertação de cortisol. (18) Conseguimos assim perceber o porquê de a depressão estar muitas vezes associada a hipercortisolismo (28) e a uma hiperatividade do eixo HPA (29).

Com a libertação de catecolaminas vamos, paralelamente, ter um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6) e Factor de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). (30) Este aumento sozinho, pode ser responsável por um aumento da reatividade do eixo HPA e uma diminuição da disponibilidade de serotonina. (31, 32) Há uma percentagem de indivíduos com MDD que apresentam uma subida dos valores da Proteína C-Reactiva (PCR), que é estimulada pela libertação de IL-6. (6) É também descrito que indivíduos sujeitos a *stress* durante a infância, quando desenvolvem depressão posteriormente, esta é acompanhada de aumentos significativos nos valores de PCR e IL-6. (33) Os níveis de hipercortisolemia também prejudicam o funcionamento do organismo, nomeadamente o cérebro, levando a uma atrofia do hipocampo (área associada à Depressão) e a uma diminuição das reservas serotoninérgica, além de também ser em parte responsável pelo desenvolvimento de aterosclerose. (29)

O *stress* crónico também se relaciona diretamente com alterações estruturais no cérebro de pessoas com Depressão, nomeadamente através da ponte entre a amígdala e o hipocampo, relaciona diretamente a formação de memórias e a aprendizagem de emoções negativas associadas à Depressão. (34) O Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é essencial para a neuroplasticidade e neurogénese e possui um efeito antidepressivo, sendo que o *stress*

diminui a sua expressão no hipocampo (28), fazendo-nos especular sobre o impacto que esta diminuição terá para o funcionamento cerebral e sobre as memórias dos indivíduos com MDD.

Finalmente, hoje em dia acredita-se que a exposição precoce a adversidade (*stress*) associada a episódios depressivos sucessivos pode levar a uma sensibilização neuro-inflamatória, que defende que os indivíduos se tornam extremamente vulneráveis para desenvolver MDD, devido a uma potenciação da resposta do SNS e do eixo HPA ao *stress*, culminando num ciclo vicioso entre o sistema inflamatório e o cérebro.

A NEUROINFLAMAÇÃO E A DEPRESSÃO

A fisiopatologia atual das doenças psiquiátricas é cada vez mais desafiada nos dias que correm, não sendo as alterações de neurotransmissores suficientes para entender o mecanismo que origina as doenças psiquiátricas. Igualmente, a terapêutica hoje em dia conhecida e utilizada, muitas vezes falha no tratamento de muitos doentes ou estes desenvolvem resistências ao tratamento (19, 8) Nas últimas décadas surgiu um crescente interesse noutras alternativas, como já falado anteriormente. Uma das áreas mais estudadas é a interação entre o sistema imunitário, a inflamação e a depressão, dando origem à Psiconeuroimunologia. (19) Esta estuda a interação entre o sistema imunitário e a inflamação, e como estes afetam o cérebro, a via do triptofano/quinurenina, os neurotransmissores e o sistema glutamatérgico, dando origem à Depressão. (19)

Em 1991, R. S. Smith desenvolveu uma teoria da depressão associada aos macrófagos, tendo sido a primeira vez que a noção que as citocinas podiam afetar o cérebro de modo a desenvolver um quadro depressivo foi descrita. (3) Posteriormente, M. Maes elaborou esta perspectiva, postulando que a Depressão se caracterizava por uma ativação do sistema imunitário inato (3), que posteriormente atuava no cérebro desenvolvendo Depressão. Mais tarde, R. Yirmiya descreveu que as citocinas tinham um impacto direto no cérebro, desenvolvendo sintomas depressivos, e mais, que estes podiam ser travados com a utilização de fármacos antidepressivos. (3) Na realidade indivíduos com MDD apresentam todas as características principais de uma resposta inflamatória, nomeadamente uma expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias e dos seus receptores, um aumento de proteínas de fase aguda e ainda um aumento de quimiocinas e moléculas de adesão celular tanto na periferia como também no líquido cefalorraquidiano. Adicionalmente, há também um aumento da expressão de genes do sistema imunitário e da transcrição de proteínas em doentes com depressão. (14) Vários artigos mencionam a existência de polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF) e Proteínas de Fase Aguda (PCR) em doentes de sofrem de MDD, concluindo que estes polimorfismos podem influenciar a resposta ao tratamento. (35, 14) Assim se percebe o interesse em desenvolver este tema, desde os aumentos isolados de proteínas de fase aguda, como a haptoglobina e a PCR (13), até a uma associação entre doenças sistémicas com uma base inflamatória e a depressão.

Actualmente reconhece-se que uma dieta mais saudável, condições socioeconómicas mais favoráveis e o cessamento de hábitos pouco saudáveis são benéficos tanto para a resposta imunitária como para a tolerância emocional dos indivíduos. (36) Olhando para a influência do sistema imunitário sobre o cérebro, tudo se inicia com a transcrição de genes pró-inflamatórios, já mencionados, dando origem a um estado pró-inflamatório e a um aumento de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda. Posteriormente estas moléculas chegam ao cérebro usando uma de três vias distintas: a via humoral, onde passam através de regiões mais permeáveis da barreira hemato-encefálica (órgãos circumventriculares) e através de transportadores de citocinas presentes noutras regiões da barreira hemato-encefálica; a via neuronal, ligando-se a fibras aferentes do nervo vago estimulando as fibras catecolaminérgicas e/ou transformando estes estímulos em sinais centrais; e finalmente a via celular, onde monócitos periféricos entram na circulação e no parênquima cerebral, estando esta via associada a uma atividade inflamatória periférica aumentada em que o fígado estimula a produção e libertação de TNF, que por sua vez vai estimular as células da microglia que atraem os monócitos. (14, 6, 11)

As células da microglia incluem o conjunto de células inflamatórias primárias do cérebro, sendo que além de uma produção de citocinas pró-inflamatórias, são também responsáveis por uma libertação de óxido nítrico e espécies reativas de oxigénio no parênquima cerebral. (6) Esta ativação e migração de células inflamatórias para o Sistema Nervoso Central vai ter as suas repercussões, nomeadamente uma diminuição da produção e disponibilidade de monoaminas (serotonina, noradrenalina, dopamina e glutamato), a produção de metabolitos neurotóxicos e uma ativação da via da quinurenina. (13, 14, 8, 6) Autópsias de doentes com MDD, que cometeram suicídio, demonstraram um aumento da quantidade de macrófagos perivascularares bem como um aumento da expressão de genes associados com o tráfego macrofágico e ainda um aumento da ativação de células da microglia em regiões cerebrais envolvidas na depressão (córtex frontal, cíngulo anterior e no tálamo). (14) Por outro lado, a diminuição da libertação de dopamina, uma das consequências da Neuroinflamação, nos gânglios da base também leva a uma diminuição da motivação e a uma diminuição da ativação do sistema da recompensa no corpo estriado ventral (14). Portanto, conseguimos deduzir que um dos sintomas mais típicos da depressão, a anedonia, pode ser uma consequência direta das citocinas no parênquima cerebral. (14)

Como já mencionado anteriormente, o BDNF encontra-se diminuído no hipotálamo de pessoas expostas a *stress* crônico. (28) É, contudo, relevante elaborar sobre a função do BDNF no cérebro e o impacto que este tem em Doenças Psiquiátricas, principalmente da Depressão, que é o foco desta revisão. O BDNF é essencial para a neuroplasticidade, interferindo com a neuromodulação de neurónios monaminérgicos, potenciando diversos circuitos neuronais excitatórios e inibitórios bem como a frequência dos potenciais de ação e diminui a morte dos neurónios ao mesmo tempo que potencia sobrevivência destes (37). Este tem também uma relação íntima com os antidepressivos utilizados hoje em dia, visto que o BDNF tem um efeito antidepressivo direto e os antidepressivos aumentam a presença de BDNF no cérebro. Sabe-se que para os antidepressivos atuarem é necessário haver um aumento da neurogênese, podendo concluir-se que os efeitos dos antidepressivos na proliferação e sobrevivência neuronais, no aumento da neurogênese e na diminuição da atrofia do hipocampo possam estar intimamente relacionados com o aumento do BDNF. (28)

Falando agora sobre a neuroplasticidade, esta é essencial para o bom funcionamento cerebral. (28) Quando esta está afetada, vamos ter consequências, por vezes irreparáveis. Hoje em dia sabe-se que as citocinas tem um papel delatório na neuroplasticidade e na neurogênese, diminuindo-a e contribuindo assim para o risco de depressão. (3) A neuroplasticidade é responsável pela formação dendrítica, remodelação sináptica, desenvolvimento axonal, extensão neurítica, sinaptogênese e neurogênese. (28) Segundo Vollmayer, uma das origens dos sintomas e consequências a longo prazo da doença, podem dever-se a uma diminuição da formação de novos neurónios. (38) Num estudo recente, Maes et al. referem que muitos pacientes com MDD apresentam características de uma doença neuroprogressiva. A neuroprogressão é um processo neurodegenerativo, com uma neurogênese e plasticidade reduzidas bem como, um aumento da apoptose. (13) É dedutível então, o porquê de, mesmo após o tratamento com antidepressivos, haver alguma persistência de disfunções, que podem refletir a perda neuronal associada à Depressão e que não é reparável com o tratamento. (28)

- A Via da Quinurenina e Triptofano

Uma das vias que se pensa estar na origem da associação entre a Neuroinflamação e a Depressão é a via da Quinurenina e do Triptofano. Esta via está relacionada com o metabolismo da serotonina, um neurotransmissor fundamental na fisiopatologia da depressão. O triptofano, em condições fisiológicas, é convertido em quinurenina, mas também em serotonina, proporcionalmente. Mas em contexto neuroinflamatório, as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-6, IL-1b, IFN, IL-1 β e IL-6, induzem enzimas da via da quinurenina, como a indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) e a triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) que aumentam a conversão em metabolitos da via da quinurenina, diminuindo as reservas de substrato para a conversão em 5-HT. (11, 39, 40)

A IDO é uma enzima expressada por diversas células, nomeadamente células da microglia, monócitos e astrócitos. Enquanto que a TDO é expressa predominantemente em condições fisiológicas, a IDO está especialmente ativa em ambientes pró-inflamatórios. (11) Como mencionado anteriormente, os metabolitos da catalisação do triptofano são em parte responsáveis pela fisiopatologia da depressão. Além de diminuírem o substrato para a 5-HT, estes metabolitos têm efeitos diretos sobre o parênquima cerebral. A quinurenina e ácido quinolínico são depressogénicos e neurotóxicos, enquanto que o ácido quinurénico é neuroprotetor. (13) Isto porque a quinurenina e os seus catabolitos são estimuladores da libertação de glutamato para o espaço extracelular, inibindo a sua recaptação, levando a uma maior excitabilidade neuronal e apoptose. (6) Enquanto que o ácido quinurénico contraria a ação dos anteriores através da modulação da atividade antioxidante e eliminação de radicais livres, além de que, quando em altas concentrações, consegue antagonizar os recetores N-metil D-Aspartato (NMDA), mas que, em estados inflamatórios, se encontra diminuído. (6) Este desequilíbrio entre metabolitos neuroprotetores e neurotóxicos pode ir, progressivamente, danificado o parênquima cerebral, tornando mais vulnerável para a depressão. (6)

Por exemplo, já foi possível verificar que aquando da terapia com INF- α , onde muitos doentes apresentavam sintomas depressivos posteriormente ao tratamento, se se iniciar a toma de SSRI previamente, estes sintomas podem ser travados ou pelo menos atenuados. (11) Isto elucida-nos para o facto de os sintomas depressivos, que muitos doentes reportam após o tratamento, serem o resultado de uma diminuição da disponibilidade de neurotransmissores, neste caso a serotonina, visto que as citocinas (INF- α) ativam a via oposta para a produção de

5-HT, diminuído assim a sua concentração. Outros estudos reportam que havia uma maior concentração de ácido quinolínico em células do córtex cingulado anterior, área envolvida na depressão, em doentes que cometeram suicídio. (6)

- A Via do Glutamato

Assim como discutido anteriormente, o Glutamato relaciona-se intimamente com Neuroinflamação. Isto porque as citocinas também tem um impacto na sua neurotransmissão, visto que dão origem a metabolitos (quinurenina, ácido quinolínico e ácido quinurénico) intimamente relacionados com a estimulação deste neurotransmissor. Há quem defenda até que uma anormal neurotransmissão de glutamato é a principal fonte dos sintomas apresentados por pacientes com distúrbios de humor. (8)

O Glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central, onde níveis aumentados deste aminoácido levam a uma maior concentração extracelular e extrasináptica, resultando em toxicidade celular e neurodegeneração. (41) Isto porque uma desregulação do sistema glutaminérgico vai dar origem a uma remodelação dendrítica, a reduções sinápticas e a diminuição do volume cerebral. (41) Além destes efeitos celulares diretos, o Glutamato, em concentrações extrasinápticas aumentadas, também diminui o BDNF. (14, 11) Esta neurotrofina, além do já mencionado, é importante para a regulação dos volumes cerebrais, muito afetados pela depressão. (11) Aliás, a IL-1 β e o TNF foram associados a uma redução do BDNF em modelos animais sujeitos a stress. (14) Estes dados suportam a ideia que a Via do Glutamato possa convergir com o modelo inflamatório da depressão. As citocinas, além do impacto que tem nos metabolitos da via do triptofano/quinurenina, tem um efeito direto sobre o Glutamato, conseguindo diminuir a expressão das bombas de recaptção do glutamato nos astrócitos, bem como estimular diretamente os astrócitos para que aumentem a libertação do neurotransmissor, contribuindo assim para um excesso de glutamato fora da fenda sináptica. (14)

Nos últimos anos, esta via tem sido muito estudada, havendo estudos que reportam níveis anormais de glutamato no plasma, líquido cefalorraquidiano e amostras cerebrais de indivíduos com perturbações de humor. (41) Outros mencionam que níveis altos de PCR se correlacionam com níveis elevados de glutamato nos gânglios basais esquerdos, sendo estes resultados associados a sintomas de anedonia e lentificação psicomotora. (8) Também foi descrita uma

forte correlação entre o conteúdo de glutamato extracelular no hipocampo, medido através de microdiálise in vivo. (41) Através de ressonância magnética espectroscópica (MRS), foi possível verificar que o IFN- α induz um aumento de glutamato no córtex cingulado dorsal anterior e gânglios da base esquerda, relacionados com uma motivação reduzida. (11, 14) Além disto, a MRS possibilitou ainda associação entre a PCR, a concentração de glutamato e os sintomas de anedonia e lentificação psicomotora, descrito em muitos doentes depressivos. (11) Outros dados indicam que níveis aumentados de inflamação, medidos através de níveis de PCR $>3\text{mg/L}^{-1}$, se associam igualmente a níveis aumentados de glutamato nos gânglios da base e a sintomas depressivos, como anedonia e retardação psicomotora. (14) Como é possível perceber, há várias associações entre alterações estruturais e os níveis de metabolitos de glutamato aumentando a relevância para esta via. (41)

- Do intestino ao Cérebro

O trato intestinal e o seu tecido linfoide (GALT) são o maior órgão imune do organismo, fazendo com que haja um interesse em crescendo quanto ao seu papel na psicopatologia e na relação do “Leaky gut” com a depressão. (39) Acredita-se que o microbioma, isto é a flora intestinal habitual, pode estar envolvida na patogénese da depressão. A inflamação aguda é caracterizada por vasodilatação e maior permeabilidade vascular, que leva a um aumento da infiltração de leucócitos nos tecidos afetados. Quando esta inflação se prolonga, falamos de inflamação crónica, que pode acontecer com ou sem uma persistência do agente inicial. A inflamação do epitélio intestinal permite um maior contacto e potencialmente uma maior absorção luminal, de bactérias ou de moléculas patogénicas. Estas moléculas são posteriormente apresentadas ao sistema imunitário inato, nomeadamente os macrófagos, monócitos e células dendríticas, que reconhecem constituintes da superfície dos micróbios, nomeadamente os Toll-like receptors (TLR). (16) As células dendríticas migram até aos gânglios linfáticos, ativando assim a resposta imunitária das células T, ou então os exossomas transferem as toxinas bacterianas para as células T através da linfa circulante, modulando assim as respostas inflamatórias. (42) Todo este processo vai originar um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, em resposta a constituintes microbianos ou a células necróticas que provocam mecanismo de apoptose. (16)

O Lipopolysaccharide, ou LPS, é um fragmento ativo da endotoxina de bacterias Gram negativas, tóxico, que ativa o TLR4, ativando uma cascata intracelular com moléculas (NF)-

$\kappa\beta$, que culmina com a síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α). (16) A translocação bacteriana pode agravar a resposta inflamatória e o stress oxidativo e nitrosativo, que leva a um ciclo vicioso entre a barreira intestinal e a resposta do organismo. (16) Já foi demonstrado que a depressão clínica é muitas vezes acompanhada de níveis de IgA e IgM contra uma série de bactérias Gram negativas pertencentes à flora intestinal. (16) Além da sua influência sobre a imunidade adquirida, o LPS induz uma ativação da microglia e Neuroinflamação, medida através do aumento de TNF- α . (13) É possível teorizar que o LPS dessas bactérias esteja relacionado com estes resultados, o que aumenta a evidencia desta hipótese.

Hoje acredita-se que o stress psicológico crie uma maior permeabilidade intestinal, e que esta possa originar uma resposta inflamatória basal que esteja na origem da maior concentração de citocinas pró-inflamatórias, culminando num aumento da quinurenina e dos seus metabolitos. (39) Aliás cada vez mais surge evidência dos benefícios de incluir a microbiota no centro da terapêutica psicológica, os ditos Psicobióticos. Estes apresentam bons resultados nos sintomas ansiosos e depressivos, na síndrome de fadiga crónica e também nas funções cerebrais. (39) Além destes benefícios, estudos demonstraram que era possível atenuar o aumento de citocinas induzidas pelo stress psicológico, através da administração de antibióticos. (14) Esta informação demonstra a importância que o microbioma pode ter na patogénese de doenças psiquiátricas, merecendo, contudo, mais investigação.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Após a revisão apresentada, é certo que a depressão é uma doença heterogênea, cuja origem e fisiopatologia ainda não são bem compreendidas. Desde o SB, associado ao estado inflamatório e produção de citocinas, o stress muito associado à depressão e a Neuroinflamação, são várias as vias exploradas na tentativa de compreender melhor a Depressão.

Está, contudo, assente que as citocinas influenciam a fisiopatologia da depressão. Um dos temas muito discutidos hoje em dia, quando se fala do futuro da Neurociências é o facto de ser das áreas da medicina menos investida até há algumas décadas no que toca ao entendimento fisiopatológico, mas também por uma falta de meios de diagnóstico fiáveis. Um dos campos em que a Psiquiatria está muito atrás é na descoberta de biomarcadores que possam guiar, verificar ou definir um prognóstico. (14) Como já foi explorado anteriormente, existe de facto uma associação entre citocinas e a depressão. Poderão estas ser consideradas biomarcadores da depressão, facilitando o diagnóstico bem como o tratamento desta doença? A presença destas moléculas varia entre estudos, indivíduos e subtipos da doença. (14) Contudo é certo que os três grandes desafios inflamatórios (IFN- α , vacinação tifoide e administração de endotoxina) apresentam consequências metabólicas e estruturais, em regiões cerebrais implicadas na depressão (gânglios da base, cerebelo, córtex cingulado anterior e corpo estriado ventral). (3, 11) Várias são as associações entre a administração de citocinas exógenas e o aparecimento de sintomas depressivos. Desde pacientes com Hepatite C tratados com IFN- α (11, 16), até à infusão de indivíduos saudáveis com endotoxina (3) que nos deparamos com estes relatos. Contudo é interessante perceber que estes sintomas podem ser prevenidos ou tratados através do início de terapêutica antidepressiva, antagonistas de citocinas ou bloqueadores da citocina sintase. (3) Níveis elevados de IL-6 e PCR em ambiente inflamatório foram também associados a uma conexão comprometida entre o córtex cingulado anterior e a amígdala, o córtex pré-frontal mediano, o núcleo accumbens bem como o corpo estriado. (11)

As citocinas (IL-1 β e TNF- α) tem também outros efeitos, como o de aumentarem a expressão e função das bombas de recaptação de monaminas (com a SERT, transportador 5-hidroxitriptamina), além de fomentarem a produção de espécies reativas de oxigénio. (11) Estas duas ações têm como consequência a diminuição da disponibilidade da tetra-hidrobiopterina (BH4), que é um cofactor essencial para o funcionamento da hidroxilase triptofano e

hidroxilase tirosina, essenciais para a síntese de serotonina, sendo também necessário para a conversão de fenilalanina em tirosina, o substrato a síntese de dopamina. (11) Conclui-se que a diminuição de BH4 vai afetar tanto a neurotransmissão de serotonina como a de dopamina. Esta associação entre a tirosina/fenilalanina e o rácio entre as duas, tem sido muito utilizada em estudos para elucidar sobre os efeitos que a BH4 tem sobre os circuitos neuronais e sobre o comportamento. (11, 43, 44, 45) Felger et al (2011) descreve que pacientes sob tratamento com IFN- α apresentavam uma menor concentração de BH4, traduzida por um aumento do rácio entre fenilalanina e a tirosina, o que se pode relacionar que a concentração diminuída de dopamina medida no líquido cefalorraquidiano e um estado inflamatório associado a sintomas depressivos. (46)

Anteriormente, discutiu-se sucintamente que já foram demonstradas alterações genéticas que predisõem a um fenótipo depressogénico, nomeadamente polimorfismos em genes de citocinas pró-inflamatórias, que também influenciam a resposta ao tratamento (14, 35), a expressão aumentada dos genes da COX-2 (40) e de genes associados a um maior tráfego macrofágico em doentes com MDD (14). O stress precoce também poderá ter um impacto genético, na medida que possibilita processos epigenéticos, como a metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN), alterações do transcriptoma leucocitário bem como modificação de histonas, o que terá um impacto na resposta inflamatória futura. (3) Finalmente, estudos *post-mortem* de doentes com MDD que cometeram suicídio, mostrou uma desregulação em genes dos astrócitos (EAAT1, EEAT2 e glutamina sintase) nas regiões frontolímbicas e no córtex cingulado anterior. (11)

Abordando agora a terapêutica atual da Depressão, esta baseia-se na modulação de neurotransmissores, já explicada anteriormente. Com o aparecimento de novas hipóteses fisiopatológicas, aparecem também novas hipóteses terapêuticas no horizonte. Muito discutido nos dias de hoje, é a percentagem de pessoas resistentes à terapêutica antidepressiva, bem como o número de resistências terapêuticas. Há quem defenda que esta resistência é superior em doentes que apresentam marcadores inflamatórios aumentados (14), acreditando que o estado inflamatório, que não é modificável com as terapêuticas atuais, possa ser o responsável. Como já mencionado antes, terapêuticas que bloqueiem os receptores de glutamato ou a enzima IDO parecem ter aplicações únicas em doentes com um estado inflamatório aumentado e com Depressão, simultaneamente. (14) Um estudo tentou perceber a influência da cetamina (bloqueador dos recetores de glutamina) e de inibidores da IDO em ratos, concluindo que os

protegia de comportamentos depressivos, mas que a resposta inflamatória não sofria alterações. (14)

O uso de infliximab com o objetivo de bloquear o TNF apresenta bons resultados, em doentes que não apresentam inflamação, o que aumenta a certeza de que o sistema imunitário tem um papel fundamente na patologia depressiva. (14) Outro estudo menciona ainda que o tratamento com infliximab melhora os sintomas ansiosos e uma grande quantidade de sintomas depressivos, como a ideação suicida, a retardação psicomotora, anedonia e o humor deprimido. Um estudo analisou a influência que o celocoxib apresentava no tratamento de doentes com MDD, relatando que os pacientes que receberam o tratamento duplo com inibidor da recaptação de noreadrenalina e celocoxib apresentavam uma redução na severidade da doença quase duas vezes superior aos doentes no grupo controlo. (40) Pacientes pertencentes ao grupo de resistência ao tratamento, quando são tratados com SSRI mais ácido acetilsalicílico passam a responder ao tratamento. (40) A minociclina, uma tetraciclina, foi associada a uma redução das citocinas produzidas devido ao LPS, a uma diminuição da ativação das células da microglia bem como a menores comportamentos de tipo depressivos, em modelos animais. (11) Além destes resultados, já foi possível aferir que os anti-inflamatórios melhoram o processo neuroregenerativo, sendo possível que esta seja uma das razões para a sua eficácia no tratamento da depressão. Em modelos animais, o tratamento com rofecoxib aumenta os níveis de serotonina no córtex frontal e temporoparietal. (19) Adicionalmente, doentes com um rácio de quinurenina-triptofano aumentado mais uma atividade da enzima IDO elevada, apresentam mais benefícios com o tratamento com celocoxib (19), podendo concluir-se que o estado mais inflamatório beneficia mais da adição de um anti-inflamatório. Contudo é importante frisar que estas novas terapêuticas necessitam de mais estudos, melhores amostras e maior duração, para se aferir a tolerância e eficácia reais destas terapêuticas. Estes resultados levantam a questão de se passar a tratar a depressão com um conjunto de medicação, que inclua anti-inflamatórios. A esperança é que estas novas terapêuticas passem a integrar o tratamento de muitos doentes com perturbações de humor, principalmente aqueles que apresentam marcadores inflamatórios aumentados. (3)

Os ácidos polinsaturados (PUFA) podem ser classificados, dependendo da sua estrutura química, em ácidos gordos ómega-3 e ómega-6. O ómega-3 é sintetizado através do ácido alfa-linolênico (ALA), adquirido numa dieta variada e equilibrada, e posteriormente é convertido no ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosa-hexaenóico (DHA). (47) O cérebro é altamente rico em ácido docosa-hexaenóico, que é considerado neuroprotector, por, mas não

só, estimular a produção de BDNF. O ácido eicosapentaenóico tem um efeito anti-inflamatório natural pela sua transformação em eicosanoides (mediadores lipídicos biologicamente ativos produzidos através dos PUFA) e os seus derivados, sendo que têm um papel na redução do TNF- α , IL-6 e IL-1 β através da sua inibição do factor nuclear kappa-B (NF-kB). (48, 29) Portanto uma diminuição destes pode ser responsável, pelo menos em parte, pela actividade inflamatória aumentada em muitos doentes com MDD. (29) Um artigo reporta que a suplementação com EPA aumenta o N-acetil-aspartato, que é um marcador da homeostase neuronal, sugerindo que o EPA possa, também, ser um agente neuroprotetor. (48) Foram também demonstradas alterações nos receptores da serotonina e da dopamina associadas a mudanças nos PUFA, o que relaciona os ácidos gordos com o modelo fisiopatológico clássico da depressão. (47)

Um estudo de 2 anos relatou uma associação entre o risco de suicídio e a concentração diminuída de ómega-3 em doentes com depressão. (47) Outro demonstrou que a deficiência de ómega-3 promovia uma degradação da transmissão glutaminérgica hipocámpica, associada a uma redução do transporte deste neurotransmissor através da astrogliá. (47) A concentração de cortisol matinal foi associada a uma diminuição da concentração dos PUFA, que aliás era superior em doentes com MDD recorrente bem como predizia uma pior resposta à terapêutica instituída. (29) Finalmente, a fermentação de fibras alimentares pela microbiota intestinal produz ácidos gordos de cadeia curta (SCFA). Estes parecem ter um impacto positivo no funcionamento do sistema imunitário, o que sugere que a suplementação com lácteos fermentáveis possa ser importante para a redução da inflamação. (16, 35) Esta informação sugere uma relação íntima entre os PUFA e a depressão, o que justifica um aumento da investigação nesta área. (48)

Em relação às terapias psicológicas, há evidência que intervenções cognitivas (terapia cognitiva baseada na mindfulness, tai chi e yoga) e de meditação tem um impacto na redução da inflamação e também no alívio dos sintomas depressivos. (3) Diversos estudos reportam uma redução de parâmetros inflamatórios após uma variedade de intervenções psicológicas, nomeadamente a terapia cognitivo-comportamental (49) e a meditação (50). Contudo, a relação entre a depressão e as diversas intervenções psicoterapêuticas e os seus efeitos na mesma ainda estão pouco explorados, pelo que se considera ser necessário mais investigação neste campo, de modo a poder intervir-se mais holisticamente no tratamento da depressão.

Anteriormente, foi elaborada a associação do stress à depressão. É, contudo, importante referir que, muitos dos estudos que associam o stress à depressão e inflamação, apresentam amostras com uma elevada comorbilidade com distúrbios de ansiedade. É facilmente dedutível que os resultados de concentração de cortisol e reatividade do eixo HPA podem reflectir esta associação e não ser específicas em relação à Depressão. É, portanto, necessário mais investigação e amostras maiores e mais robustas. (40)

Finalmente, se se aprofundar este tema e descobrindo novas dinâmicas, podemos conseguir reduzir a prevalência da depressão, que está em crescendo, o sofrimento associado e também a sobrecarga financeira que esta doença representa para o Estado. (40) Além disto, é importante ter em conta que a adversidade da infância pode constituir um factor de risco para inúmeras doenças, tornando-a um problema com implicações em Saúde Pública. (33) Estes factos tornam este tema importantíssimo, frisando a importância da continuação da investigação nesta área numa tentativa de se identificar os vários factores, as diversas interações bem como evitar a recorrência da depressão. (3)

AGRADECIMENTOS

Queria, desde já, agradecer à Professora Doutora Sílvia Ouakinin pela disponibilidade, amabilidade e apoio constantes e principalmente por ter aceite orientar-me neste trabalho.

Os meus amigos também merecem um agradecimento gigante, por todo o carinho, ajuda e paciência durante o decorrer deste trabalho.

Finalmente gostaria de agradecer a toda a minha família pelo apoio incondicional que sempre me demonstraram e ao meu pai, que muito orgulho teria em presenciar este momento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - World Health Organization. *Fact sheets. Depression. Available from: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression [accessed January 2019]*
- 2 - Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., & Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychological medicine, 40*(2), 225-237
- 3 - Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin, 140*(3), 774.
- 4 - Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P. (2010). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 10E*. Lippincott Williams & Wilkins; 1599-1613
- 5 - Fekadu, N., Shibeshi, W., & Engidawork, E. (2017). Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety, 6*(255), 2167-1044
- 6 - Kim, Y. K., & Won, E. (2017). The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. *Behavioural brain research, 329*, 6-11.
- 7 - Khandaker, G. M., Pearson, R. M., Zammit, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry, 71*(10), 1121-1128.
- 8 - Subramaniapillai, M., Carmona, N. E., Rong, C., & McIntyre, R. S. (2017). Inflammation: opportunities for treatment stratification among individuals diagnosed with mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience, 19*(1), 27.
- 9 - Sampaio, D., Figueira, M. L., & Afonso, P. (2014). *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa: Lidel, 53-77

- 10 – Cohen, S., Janicki- Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *Jama*, 298(14), 1685-1688
- 11 - Woelfer, M., Kasties, V., Kahlfuss, S., & Walter, M. (2018). The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder. *Neuroscience*.
- 12 - Dantzer, R., Castanon, N., Lestage, J., Moreau, M., & Capuron, L. (2006). Inflammation, sickness behaviour and depression. *Inflammation*, 12, 12.
- 13 - Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Galecki, P., & Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC medicine*, 10(1), 66.
- 14 - Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews immunology*, 16(1), 22.
- 15 - Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 1-8.
- 16 - Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., ... & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, 11(1), 200.
- 17- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(4), 1319-1324.
- 18 - Høifødt, R. S., Waterloo, K., Wang, C. E., Eisemann, M., Figenschau, Y., & Halvorsen, M. (2019). Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 99, 57-65.

- 19 - Müller, N. (2017). Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(1), 55.
- 20- Mazure, C. M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(3), 291- 313.
- 21- Farmer, A. E., & McGUFFIN, P. E. T. E. R. (2003). Humiliation, loss and other types of life events and difficulties: a comparison of depressed subjects, healthy controls and their siblings. *Psychological Medicine*, 33(7), 1169-1175.
- 22 - Wright, R. J. (2011). Epidemiology of stress and asthma: from constricting communities and fragile families to epigenetics. *Immunology and Allergy Clinics*, 31(1), 19-39.
- 23 – Bower, J. E., Crosswell, A. D., & Slavich, G. M. (2014). Childhood adversity and cumulative life stress: risk factors for cancer-related fatigue. *Clinical Psychological Science*, 2(1), 108-115.
- 24 – Hammen, C., Henry, R., & Daley, S. E. (2000). Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity. *Journal of consulting and clinical psychology*, 68(5), 782.
- 25 – Harkness, K. L., Bruce, A. E., & Lumley, M. N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *Journal of abnormal psychology*, 115(4), 730.
- 26 – Slavich, G. M., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2011). Early parental loss and depression history: Associations with recent life stress in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(9), 1146-1152.
- 27 - Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 625.
- 28 - Gonçalves, A. F., & Coelho, R. (2006). Depressão e tratamento: Apoptose, Neuroplasticidade e Antidepressivos. *Acta Med Port*, 19, 9-20.

- 29 - Ter Horst, D. M., Schene, A. H., Figueroa, C. A., Assies, J., Lok, A., Bockting, C. L. H., ... & Mocking, R. J. T. (2019). Cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, fatty acids, and their relation in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology*, *100*, 203-212.
- 30 - Nance, D. M., & Sanders, V. M. (2007). Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, behavior, and immunity*, *21*(6), 736-745
- 31 - Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, *9*(1), 46.
- 32 - Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, *65*(9), 732-741.
- 33 - Miller, G. E., & Cole, S. W. (2012). Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biological psychiatry*, *72*(1), 34-40.
- 34 - McEwen, B. S., Magarinos, A. M., & Reagan, L. P. (2002). Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *European psychiatry*, *17*, 318-330
- 35 - Lowry, C. A., Smith, D. G., Siebler, P. H., Schmidt, D., Stamper, C. E., Hassell, J. E., ... & Hoisington, A. J. (2016). The microbiota, immunoregulation, and mental health: implications for public health. *Current environmental health reports*, *3*(3), 270-286.
- 36 - D'Acquisto, F. (2017). Affective immunology: where emotions and the immune response converge. *Dialogues in clinical neuroscience*, *19*(1), 9.
- 37 - Shirayama, Y., Chen, A. C. H., Nakagawa, S., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *Journal of Neuroscience*, *22*(8), 3251-3261

- 38 – Henn, F. A., & Bollmayr, B. (2004). Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biological psychiatry*, *56*(3), 146-150.
- 39 - Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, *100*, 213-222.
- 40 - Gerritsen, L., Staufenbiel, S. M., Penninx, B. W., van Hemert, A. M., Noppe, G., de Rijke, Y. B., & van Rossum, E. F. (2019). Long-term glucocorticoid levels measured in hair in patients with depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *101*, 246-252.
- 41 - Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, *62*(1), 63-77.
- 42 - Smythies, L. E., & Smythies, J. R. (2014). Microbiota, the immune system, black moods and the brain—melancholia updated. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 720.
- 43 – Hashimoto, R., Nagatsu, T., Ohta, T., Mizutani, M., & Omura, I. (2004). Changes in the concentrations of tetrahydrobiopterin, the cofactor of tyrosine hydroxylase, in blood under physical stress and in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1018*(1), 378-386.
- 44 – Capuron, L., Schroecksnadel, S., Féart, C., Aubert, A., Higuieret, D., Barberger-Gateau, P., ... & Fuchs, D. (2011). Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biological psychiatry*, *70*(2), 175-182.
- 45 – Neurauter, G., Schroecksnadel, K., Scholl-Burgi, S., Sperner-Unterweger, B., Schubert, C., Ledochowski, M., & Fuchs, D. (2008). Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover. *Current drug metabolism*, *9*(7), 622-627.

46 - Felger, J. C., & Lotrich, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199-229.

47 - Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C., Drago, F., & Caraci, F. (2014). Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014

48 - Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., ... & Caraci, F. (2014). Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS one*, 9(5), e96905

49 - Lopresti, A. L. (2017). Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry*, 51(6), 565-582

50 - Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M., & Ski, C. F. (2017). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 95, 156-178