



18 a 21 de outubro de 2022 – Avaré/SP

ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS ENVOLVIDAS NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO: INTERAÇÃO NEURO-IMUNE

Higor Hernany Dias – Faculdade Eduvale de Avaré –

higor.dias@ead.eduvaleavare.com.br

Lucas Alexandre dos Santos – Faculdade Eduvale de Avaré –

lucas.santos@ead.eduvaleavare.com.br

Camila Contin Diniz de Almeida Francia - Professora do Departamento de Biologia de Biologia Estrutural e Funcional, Setor de Anatomia do Instituto de Biociências, UNESP

Botucatu –

cacontin@gmail.com

Luis Alberto Domingo Francia Farje –

Faculdade Eduvale de Avaré -

Faculdade de Tecnologia de Botucatu (FATEC BOTUCATU) -

Faculdades Integradas de Bauru (FIB) –

luis.farje@fatec.sp.gov.br

ÁREA: Ciências da Saúde

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM), mais conhecido como depressão, é uma doença mental multifatorial complexa, com envolvimento de diversos sistemas biológicos, que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo todo. Os estudos para compreender a neurobiologia e fisiopatologia da depressão são realizados a várias décadas. As principais hipóteses para depressão que surgiram no decorrer do tempo são: a hipótese da monoamina, relacionada com alterações serotonérígicas e noradrenérgicas do SNC, a hipótese do eixo HPA e a hipótese da inflamação, relacionadas respectivamente com alterações neuroendócrinas e inflamatórias. O presente estudo tem como objetivo descrever a hipótese da inflamação e seu envolvimento na fisiopatologia do TDM. A hipótese da monoamina é citada mundialmente como causadora da depressão, por causar um “desequilíbrio químico”, porém as evidências atuais são desfavoráveis contra a manutenção da hipótese como causadora da depressão. O eixo HPA e a inflamação tem sido hipóteses bem aceitas na sociedade científica. A inflamação propriamente dita, apresenta um apoio grande por parte dos estudos, como os de neuroimagem e estudos em cérebros post mortem com ativação



microglial, pois, observou-se elevados níveis de marcadores inflamatórios, como IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α , em pacientes com depressão, que poderia levar a lesão neuronal. As evidências atuais apoiam a hipótese da inflamação na depressão, porém mais estudos são necessários para confirmar se os processos inflamatórios alteram estruturalmente e funcionalmente o SNC em pacientes com TDM.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno depressivo maior; inflamação; Citocinas; Neurobiologia.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno mental multifatorial, incapacitante, com alto índice de prevalência, que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (ZHOU et al., 2021). A pandemia de COVID-19, em seu primeiro ano, foi responsável por um aumento de 25% na prevalência global de depressão, destacando o efeito da pandemia na saúde mental da população (OMS, 2022).

Os sintomas envolvidos classicamente são tristeza persistente ou perda de interesse, que pode ser acompanhada por uma ampla gama de sintomas, como: baixa autoestima, falta de concentração, distúrbios do sono ou alimentares, sendo que em casos mais graves, a depressão pode conduzir ao suicídio em diferentes faixas etárias (ZHOU et al., 2021).

Existem diversas hipóteses para explicar a fisiopatologia da depressão, sendo a mais conhecida e estudada, a hipótese das monoaminas, relacionada com alterações serotoninérgicas e noradrenérgicas que ocorrem no sistema nervoso central (SNC) no TDM (TIAN, et al., 2022). Outras hipóteses como as alterações do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), neurogênese, neuroplasticidade, alterações no eixo intestino-cérebro, e alterações inflamatórias, são hipóteses que complementam a complexa fisiopatologia da depressão (TIAN et al., 2022, ZHOU et al., 2021).

O envolvimento das células gliais na patogênese do TDM também foi relatado, com a participação de células como astrócitos e microglias, que participam dos processos inflamatórios, remodelação neuronal e sináptica (MÉNARD; HODES; RUSSO, 2016; JIA; GAO; HU, 2021; ZHOU et al., 2021; TIAN et al., 2022). As evidências de achados clínicos indicam que a inflamação está ligada aos processos fisiopatológicos da depressão, tendo em vista que pacientes com TDM apresentam alteração na expressão de mediadores



18 a 21 de outubro de 2022 – Avaré/SP

inflamatórios, tais como citocinas, quimiocinas presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou na circulação periférica de pacientes deprimidos (SAKAMOTO et al., 2021).

O presente estudo tem como objetivo descrever a hipótese da inflamação e seu envolvimento na fisiopatologia do TDM.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, que foi realizada a partir da seleção de artigos entre 2016 a 2022. Foi utilizado o seguinte banco de dados: PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: depression, inflammation, cytokines, Neurobiology e physiopathology, utilizando o operador booleano “AND”, para fazer o cruzamento de dados entre a palavra-chave “depression”. O período de coleta dos artigos foi de agosto à setembro de 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HIPÓTESE DA MONOAMINA E EIXO HPA: VISÃO BIOQUÍMICA E HORMONAL

O TDM afeta diversas pessoas em todo o mundo ao longo da vida, e atualmente é visto como um transtorno multifatorial, pois engloba fatores como suscetibilidade genética e fatores ambientais, como o estresse (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

A hipótese mais conhecida e amplamente divulgada para explicar a depressão é certamente a hipótese da monoamina, que se concentra na ideia de que há um “desequilíbrio químico” em neurotransmissores no cérebro, particularmente se tratando da serotonina (5-HT), que tem sido estudada amplamente durante mais de 50 anos (MONCRIEFF et al., 2022; VASILIU, 2022). A hipótese defende a ideia que os sintomas da depressão surgem devido a uma alteração em níveis de neurotransmissores, tais como a serotonina, dopamina (DA) e noradrenalina (NA), se baseando na evidência que os antidepressivos aumentariam os níveis dos neurotransmissores, e que agem como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibindo a ação da enzima monoamina oxidase (MAO), cuja função de degradação de monoaminas (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021). Pórem, diversos estudos mostraram que a depleção de 5-HT, DA, e NA, não levou a alterações depressivas em



18 a 21 de outubro de 2022 – Avaré/SP

pessoas saudáveis, o que levou a crer que a diminuição monoaminérgica não basta para causar depressão em indivíduos saudáveis (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021; MONCRIEFF et al., 2022). Segundo Moncrieff et al. (2022) mais de 80% do público em geral, acredita que está confirmado cientificamente que a depressão é causado por um “desequilíbrio químico”, resultados de estudos de crenças do público sobre a depressão, e mesmo os estudos mostrando que as evidências atuais não são convincentes sobre a hipótese monoaminérgica ser a responsável pela depressão. Sites famosos e também muitos pesquisadores concordam e citam essa hipótese (MONCRIEFF et al., 2022).

Uma das hipóteses mais promissoras que tenta explicar a fisiopatologia e etiologia da depressão é através do eixo HPA, que possui uma íntima relação com o estresse, pois é um sistema que é ativado quando somos expostos ao estresse (LOB; KIRSCHBAUM; STEPTOE, 2020). O eixo HPA possui um papel de regulação homeostática em resposta ao estresse, através da liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, para que então ocorra o estímulo na adenohipófise, onde secretará o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que tem ação estimuladora no cortéx adrenal, que irá realizar a liberação de cortisol, onde através de um feedback negativo, inibirá a secreção de CRH e ACTH, retornando a homeostase (MIKULSKA et al., 2021).

No contexto da depressão, os achados clínicos mostram evidências de hiperativação do eixo HPA, que está associado à depressão, com altos níveis de cortisol, relacionado com o comprometimento cognitivo, devido aos níveis altos de glicocorticoides (GR), produzidos a partir do cortisol, levando ao comprometimento das funções neuronais (KELLER et al., 2017). Estruturas como amígdala, cortéx pré-frontal (CPF) e hipocampo desempenham um papel crítico no desenvolvimento da depressão. Estudos comprovam a importante função do hipocampo na patogênese da depressão, tendo em vista que o hipocampo é uma estrutura importante para processos de consolidação de memórias e aprendizagem, e também apresenta uma rica distribuição de receptores para GR (MIKULSKA et al., 2021; LOB; KIRSCHBAUM; STEPTOE, 2020). A hipercortisolemia mediado pela hiperativação do eixo HPA terá efeitos negativos no hipocampo, afetando a plasticidade hipocampal, neurogênese, gerando apoptose neuronal, e modificações no volume hipocampal (MIKULSKA et al., 2021).

Vários estudos relatam níveis elevados de interleucinas (IL-6, IL-1), proteína C-reativa (PCR), e fator de necrose tumoral (TNF- α), que são normalizados com a administração de



18 a 21 de outubro de 2022 – Avaré/SP

antidepressivos, e que apresentam conexões bidirecionais entre a disfunção do eixo HPA e inflamação periférica e central, sendo atualmente dois eventos importantes na fisiopatologia da depressão (BAUMEISTER; LIGHTMAN; PARIANTE, 2016).

INFLAMAÇÃO NA DEPRESSÃO: INTERAÇÃO NEURO-IMUNE

Como dito anteriormente, estudos clínicos relataram níveis elevados de mediadores inflamatórios na circulação periférica e LCR em pacientes com depressão (BAUMEISTER; LIGHTMAN; PARIANTE, 2016). A neuroinflamação faz parte das associações fisiopatológicas da depressão, sendo associada a diversos outros distúrbios do sistema nervoso, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e estando relacionada à indução de um comportamento do tipo depressivo em estudos com animais e humanos (TROUBAT et al., 2021). A ativação de processos neuroinflamatórios geralmente podem vir através de citocinas periféricas produzidas por células imunes no sangue, tendo em vista que as citocinas podem atravessar a BHE, e agir diretamente em neurônios ou células gliais, como astrócitos e microglia (MALHI; MANN, 2018). A evidência de processos neuroinflamatórios, como microgliose foram encontrados em cérebros post mortem de pacientes suicidas com TDM, e essas descobertas levaram a administração de medicamentos anti-inflamatórios no tratamento da depressão (MALHI; MANN, 2018). Os mecanismos inflamatórios fornecem uma boa explicação do por que pacientes com doenças autoimunes ou de característica infecciosa apresentam maior índice de desenvolvimento de depressão comparado com a população em geral (MALHI; MANN, 2018).

A alteração na expressão de mediadores inflamatórios foi relatada contendo citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, tais como (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-13), TNF- α , interferon (IFN) e PCR (SAKAMOTO et al., 2021). Células imunes, com monócitos periféricos podem se infiltrar no parênquima cerebral em resposta ao estresse crônico, porém são as células microgliais, que são residentes do cérebro, que vão desempenhar funções mais diretas nas respostas inflamatórias, em comparação às células da periferia (JIA; GAO; HU, 2021). Outro mecanismo de contribuição por parte da microglia, é através da limitação de células progenitoras neurais (NPC), que dão origem às células gliais e neuronais que povoam o SNC, que ocorre por fagocitose para a homeostase da neurogênese (JIA; GAO; HU, 2021). As funções microgliais



em um ambiente saudável são neuroprotetoras, mas quando há respostas pró-inflamatórias, as NPCs acabam sendo prejudicadas, afetando a neurogênese e a plasticidade neural (JIA; GAO; HU, 2021; SAKAMOTO et al., 2021). A ativação microglial induz ativação reativa de astrócitos com perfil neurotóxico, sendo os astrócitos também implicados como participantes da fisiopatologia da depressão, através de processos como: diminuição da absorção de glutamato, suporte neurotrófico, suporte energético e metabólico prejudicado (LIDDELOW et al., 2017; JIA; GAO; HU, 2021).

As fortes evidências indicam que a microglia e astrócitos contribuem para transtornos de humor, através de reações neuroinflamatórias elevadas, porém ainda há incertezas sobre muitos mecanismos, como marcadores neuroinflamatórios e mecanismos de ativação microglial, em níveis celulares e moleculares (YANG et al., 2020).

CONCLUSÃO

Com base nos achados na literatura, podemos concluir que a hipótese da inflamação na depressão é apoiada por diversos estudos, como em achados de neuroimagem, e exames post mortem com ativação microglial, com níveis elevados de mediadores inflamatórios, como IL-1 β , IL-6 e PCR. Levando em consideração que as evidências apontam o envolvimento de múltiplos sistemas biológicos, tais como neuroendócrino, imunológico e da relação do circuito neural. O estresse crônico é um complexo fator de ativação dos sistemas biológicos envolvidos. Apesar do apoio da hipótese da inflamação, estudos longitudinais são necessários para comprovar se um aumento nos processos inflamatórios periféricos ou centrais geram disfunções e alterações morfológicas cerebrais em pacientes com depressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUMEISTER, D.; LIGHTMAN, S. L.; PARIANTE, C. M. The HPA Axis in the Pathogenesis and Treatment of Depressive Disorders: Integrating Clinical and Molecular Findings. **Psychopathology Review**, v. 3, n. 1, p. 64 – 76, 2016.

FILATOVA, E. V.; SHADRINA, M. I.; SLOMINSKY, P. A. Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. **Cells**, v. 10, n. 6, p. 1 – 29, 2021.



IOB, E.; KIRSCHBAUM, C.; STEPTOE, A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. **Molecular Psychiatry**, v. 25, p. 1130 – 1140, 2020.

JIA, X.; GAO, Z.; HU, H. Microglia in depression: current perspectives. **Science China Life Sciences**, v. 64, n. 6, p. 911 – 925, 2021.

KELLER, J. et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. **Molecular Psychiatry**, v. 22, p. 527 – 536, 2017.

LIDDELOW, S. A. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. **Nature**, v. 541, p. 481 – 487, 2017.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299 – 2312, 2018.

MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. **Neuroscience**, v. 321, p. 138 – 162, 2016.

MIKULSKA, J. et al. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. **Brain Sciences**, v. 11, n. 10, p. 1 – 28, 2021.

MONCRIEFF, J. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Molecular Psychiatry**, p. 1 – 14, 2022.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>. Acesso em: 09 Set. 2022.

SAKAMOTO, S. et al. Inflamed brain: Targeting immune changes and inflammation for treatment of depression. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 75, n. 10, p. 304 – 311, 2021.

TIAN, H. et al. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. **MedComm**, v. 3, n. 3, p. 1 – 36, 2022.

TROUBAT, R. et al. Neuroinflammation and depression: A review. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, p. 151 – 171, 2021.

VASILIU, O. Investigational Drugs for the Treatment of Depression (Part 1): Monoaminergic, Orexinergic, GABA-Ergic, and Anti-Inflammatory Agents. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 1 – 22, 2022.

YANG, L. et al. Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astrocytes Plays Key Role? **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1 – 12, 2020.



18 a 21 de outubro de 2022 – Avaré/SP

ZHOU, B. et al. Oligodendrocyte lineage cells and depression. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 103 – 117, 2021.