



UNIVERSIDADE SANTO AMARO

**“O IMPACTO DO ESTRESSE PRECOCE NAS DOENÇAS
MENTAIS: O *IMPRINTING* CEREBRAL E A DEPRESSÃO”**

São Paulo

2023

Kalil Duailibi

**“O IMPACTO DO ESTRESSE PRECOCE NAS DOENÇAS
MENTAIS: O *IMPRINTING* CEREBRAL E A DEPRESSÃO”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Jane de Eston Armond

São Paulo

2023

“O Impacto do Estresse Precoce nas Doenças Mentais: o *Imprinting* Cerebral e a Depressão”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Orientadora: Profa. Dra. Jane de Eston Armond

Cidade de São Paulo, 31 de janeiro de 2023.

Banca Examinadora:

Profa. Dr. Patrícia Colombo de Sousa

Prof. Dr. Isac Germano Karniol

D867i

Duailibi, Kalil

O impacto do estresse precoce nas doenças mentais: o imprinting cerebral e a depressão / Kalil Duailibi. — 2023.

40 p. : il., color.

Orientador: Profa. Dra. Jane de Eston Armond.

Dissertação. (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Santo Amaro, 2023.

Bibliografia incluída.

1. Estresse. 2. Estresse precoce. 3. Depressão. 4. Comorbidades. 5. Citocinas. I. Armond, Jane de Eston. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 616.8527

Disparada (Geraldo Vandré)

*Prepare o seu coração
Pras coisas que eu vou contar
Eu venho lá do sertão
E posso não lhe agradar*

*Aprendi a dizer não
Ver a morte sem chorar
E a morte, o destino, tudo
Estava fora do lugar
Eu vivo pra consertar*

*Na boiada já fui boi
Mas um dia me montei
Não por um motivo meu
Ou de quem comigo houvesse
Que qualquer querer tivesse
Porém por necessidade
Do dono de uma boiada
Cujo vaqueiro morreu*

*Boiadeiro muito tempo
Laço firme e braço forte
Muito gado, muita gente
Pela vida segurei
Seguia como num sonho
E boiadeiro era um rei*

*Mas o mundo foi rodando
Nas patas do meu cavalo
E nos sonhos
Que fui sonhando
As visões se clareando
Até que um dia acordei*

*Então não pude seguir
Valente em lugar tenente
E dono de gado e gente
Porque gado a gente marca
Tange, ferra, engorda e mata
Mas com gente é diferente*

*Se você não concordar
Não posso me desculpar
Não canto pra enganar
Vou pegar minha viola
Vou deixar você de lado
Vou cantar noutro lugar*

*Na boiada já fui boi
Boiadeiro já fui rei
Não por mim nem por ninguém
Que junto comigo houvesse
Que quisesse ou que pudesse
Por qualquer coisa de seu
Querer ir mais longe
Do que eu*

*Mas o mundo foi rodando
Nas patas do meu cavalo
E já que um dia montei
Agora sou cavaleiro
Laço firme e braço forte
Num reino que não tem rei*

Agradecimentos

Às mulheres da minha vida, Bertha, Vanessa, Betina, Geórgia, Odette e Míriam, que sempre estiveram comigo em todos os momentos;

Às perdas precoces em que me tornei cada vez mais Homem, Jorge e Lucas;

Ao meu Pai, Jorge, que me disse muito cedo: “estarei de longe te acompanhando”.

À minha orientadora Profa. Dra. Jane de Eston Armond, por acreditar e me incentivar sempre, e pela paciência que proporcionou aprendizado e experiências incríveis para que o nosso projeto fosse concluído.

Aos meus queridos Professores, com quem tive a honra de poder conviver, Willy, Isac, Jane, que muito me ensinaram na formação mais importante, a Humana;

Aos meus grandes incentivadores, Profa. Luciane, Arthur, André, Ricardo, e Profa. Patrícia, que me fizeram concluir um capítulo que pensava estar já abandonado em minha vida;

Aos meus professores informais toda a minha Gratidão, aos meus pacientes com seu sofrimento, meus alunos e Residentes, que sempre me levaram a exercitar a generosidade do Ensino.

RESUMO

Introdução: O Estresse é uma palavra que está sendo cada vez mais utilizada, porém sem se ater a todas as situações e alterações neuroquímicas que estão envolvidas neste processo. Em particular o impacto da exposição ao estresse no início da vida têm sido cada vez mais estudados, porém ainda são relativamente recentes. Vêm sendo relacionado com o desenvolvimento de doenças e transtornos mentais, tais como o transtorno depressivo maior (TDM), os transtornos de ansiedade, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtornos de personalidade (particularmente *borderline* e antissocial) e transtorno por uso de substâncias (TUS). Nas situações em que ocorreu o estresse precoce na vida das pessoas, o desenvolvimento do transtorno mental tende a ocorrer de forma mais precoce e o curso tende a ser de maior gravidade. Além disto, esses pacientes apresentam tendência a menor resposta ao tratamento, qualquer que seja a sua abordagem (farmacológica, psicoterapêutica ou por outras modalidades). **Objetivos:** Determinar o papel do estresse precoce no desenvolvimento e possível agravamento dos transtornos mentais e avaliar o papel da neuroinflamação no desenvolvimento de transtornos mentais. Além de verificar a relação do estresse precoce com o desenvolvimento da depressão ao longo da vida e poder verificar a correlação entre o estresse precoce e o agravamento dos quadros depressivos, além da possibilidade de desenvolvimento de comorbidades (Tr. de Ansiedade, Tr. de Personalidade, Tr. por Abuso de Substâncias, e as comorbidades clínicas) do transtorno depressivo. **Métodos:** Realizamos uma pesquisa Descritiva. Artigos de revistas científicas, livros, teses, dissertações e sites científicos foram avaliados para o presente trabalho. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de consultas às seguintes bases de dados científicos: PubMed, SciELO, Cochrane. A busca foi retrospectiva limitando-se aos artigos científicos publicados até julho de 2022, em língua portuguesa e inglesa na íntegra, escritos por profissionais da saúde e que contemplam os objetivos da pesquisa. Foram excluídos relatos de caso, estudos de revisão, e os demais materiais que não contemplaram os critérios de inclusão acima citados. **Discussão:** Na presente dissertação discute-se a ocorrência de estresse precoce, seu papel nas alterações da metilação do DNA, as alterações neuro-inflamatórias decorrentes, e a forma como isto impacta no surgimento de quadros mentais a partir da Adolescência, estudando-se, em particular, o desenvolvimento do Transtorno Depressivo Maior (TDM). **Conclusão:** A exposição a estresse de forma precoce é comum, com estimativas de que um quarto das crianças sofram algum tipo de abuso ou negligência durante a infância, em qualquer região do mundo e em qualquer situação socioeconômica ou cultural^{2,41}. Dentre os transtornos mentais aos quais essa população encontra-se em maior risco, destaca-se a depressão, melhor representada pelo TDM, que é uma doença altamente prevalente e que leva a importantes prejuízos funcionais e custos ao paciente e à sociedade⁵. Existe uma ligação direta entre o TDM e um processo neuroimune e metabólico sistêmico. Por meio de alterações nos receptores e no *neurofeedback*, ocorre em boa parte dos pacientes com TDM uma disfunção do eixo HHA que se torna hiperativado, acarretando hipersecreção de glicocorticoides, além de ocorrer no sistema límbico uma disfunção da neurogênese, com menor proliferação neuronal e da árvore dendrítica, o que piora a inflamação e diminui a produção do Fator Neurotrófico de Proteção Derivado do Cérebro (BDNF). Modelos de neuroinflamação com menor proliferação celular e neurogênese

apresentam-se com sintomas depressivos e o tratamento antidepressivo é capaz de promover reversão desses efeitos.

Palavras-chave: Estresse, Estresse Precoce, Depressão, Comorbidades, Citocinas.

ABSTRACT

Introduction: Stress is a word that is being used more and more, but without focusing on all the situations and neurochemical changes that are involved in this process. In particular, the impact of exposure to stress early in life has been increasingly studied, but is still relatively recent. They have been related to the development of mental illnesses and disorders, such as a major depressive disorder (MDD), anxiety disorders, post-traumatic stress disorder (PTSD), personality disorders (particularly borderline and antisocial) and substance use (SUD). In situations where stress occurs early in people's lives, the development of the mental disorder tends to occur earlier and the course tends to be more severe. Furthermore, these patients tend to have a lower response to treatment, whatever the approach (pharmacological, psychotherapeutic or other modalities). **Objectives:** Determine the role of early stress in the development and possible worsening of mental disorders and evaluate the role of neuroinflammation in the development of mental disorders. In addition to verifying the relationship between early stress and the development of depression throughout life and being able to verify the correlation between early stress and the worsening of depressive conditions, in addition to the possibility of developing comorbidities (Anxiety Tr., Personality Tr., Tr. for Substance Abuse, and clinical comorbidities) of depressive disorder. **Methods:** We carried out a descriptive research. Articles from scientific journals, books, theses, dissertations and scientific websites were evaluated for this work. The bibliographic survey was carried out through consultations in the following scientific databases: PubMed, SciELO, Cochrane. The search was retrospective, limited to scientific articles published until July 2022, in Portuguese and English in full, written by health professionals and which address the research objectives. Case reports, review studies, and other materials that did not meet the inclusion criteria mentioned above were excluded. **Discussion:** This dissertation discusses the occurrence of early stress, its role in changes in DNA methylation, the resulting neuro-inflammatory changes, and the way in which this impacts the emergence of mental conditions from adolescence onwards, studying, in particular, the development of Major Depressive Disorder (MDD). **Conclusion:** Early exposure to stress is common, with estimates that a quarter of children suffer some type of abuse or neglect during childhood, in any region of the world and in any socioeconomic or cultural situation,^{2,41}. Among the mental disorders to which this population is at greater risk, depression stands out, best represented by MDD, which is a highly prevalent disease that leads to important functional impairments and costs for the patient and society⁵. There is a direct link between MDD and a systemic neuroimmune and metabolic process. Through changes in receptors and neurofeedback, a dysfunction of the HPA axis occurs in most patients with MDD, which becomes hyperactivated, leading to hypersecretion of glucocorticoids, in addition to a dysfunction of neurogenesis occurring in the limbic system, with less neuronal proliferation and dendritic tree, which worsens inflammation and decreases the production of Brain-Derived Neurotrophic Protective Factor (BDNF). Neuroinflammation models with lower cell proliferation and neurogenesis present with depressive symptoms and antidepressant treatment is capable of reversing these effects.

Keywords: Stress, Early Stress, Depression, Comorbidities, Cytokines.

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

5-HT: Serotonina

AMPAR: α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

BDNF: Fator Protetor derivado do Cérebro

BHE: Barreira hematoencefálica

COX: Cicloxigenase

DA: Dopamina

DAMPs: Padrões moleculares associados a danos

HHA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IDO: Indolamina

IFN: Imunomoduladores interferon

IL: Interleucina

NF- κ B: Fator de Necrose kappa-beta

NMDA: N-metil-D-aspartato

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

TDM: Transtorno Depressivo Maior

TODO: triptofano 2,3-dioxigenase

TEPT: Transtorno do Estresse Pós Traumático

TGF: Fator de crescimento transformador

THB: Transtorno do Humor Bipolar

TNF: Fator de necrose tumoral

TUS: Transtorno por Uso de Substâncias

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVOS	16
3.	MÉTODOS	17
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5.	CONCLUSÕES	35
6.	REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO: O ESTRESSE PRECOCE

Os estudos acerca do impacto da exposição ao estresse no início da vida são relativamente recentes. Vêm acontecendo nos últimos 20 anos, tendo sido relacionada com o desenvolvimento e curso de doenças e transtornos mentais, tais como o transtorno depressivo maior (TDM), os transtornos de ansiedade, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtornos de personalidade (particularmente *borderline* e antissocial) e transtorno por uso de substâncias (TUS). Nas situações em que ocorreu o estresse precoce na vida das pessoas, o desenvolvimento do transtorno mental tende a ocorrer de forma mais precoce e o curso tende a ser de maior gravidade. Além disto, esses pacientes apresentam tendência a menor resposta ao tratamento, seja farmacológico, psicoterapêutico ou por outras modalidades^{1,2}.

Assim como o TDM, o estresse precoce está associado a maior risco de desenvolvimento de diversas condições clínicas, além dos quadros mentais, como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes tipo 2, asma e alguns tipos de câncer, com efeito de redução da expectativa de vida aos expostos a estresse precoce¹.

Quando falamos de estresse precoce, há uma tendência a considerar apenas as situações de grande impacto, pessoal e social, tais como os abusos sexuais e as grandes perdas afetivas, mas os estudos têm demonstrado que uma série de situações está ligada ao que estamos chamando de estresse precoce, e que apresentam forte repercussão no impacto em doenças mentais: o abuso emocional, as punições físicas, a perda de um dos pais ou de avós, a doença grave de um dos progenitores, as situações de *bullying* (em particular realizado por irmãos ou parentes/amigos próximos), e a negligência por parte dos pais^{1,2}.

Ao contrário do que se imagina, a prevalência de estressores na infância é alta. Estima-se que uma em cada quatro crianças sofra alguma forma de abuso ou negligência durante a infância. No ano de 2016, nos Estados Unidos, foram denunciados 676.000 casos de abusos a crianças aos serviços de proteção, com inestimável subnotificação em todo o mundo. Estima-se, naquele país, que a maioria dos casos não seja

denunciada, principalmente tratando-se de abuso emocional e negligência que apresentam consequências independentemente de abuso físico ou sexual¹.

O TDM e transtorno de humor bipolar (THB) são os principais transtornos de humor relacionados ao estresse precoce, com até 46% dos indivíduos com TDM apresentando histórico de maus-tratos na infância e por volta de 57% dos portadores de THB com o mesmo histórico. O TDM ocorre, em média, 4 anos antes em indivíduos com histórico de maus-tratos na infância em comparação com aqueles sem histórico e nesses casos há risco de maior número de episódios depressivos ao longo da vida e com maior gravidade. Há também aumento do risco de comportamento suicida e maior taxa de comorbidades com transtornos de ansiedade, TEPT e TUS nesses indivíduos. A exposição a estressores ou maus-tratos na infância parece ser um fator de risco independente de outros fatores, mas outros fatores de risco para os transtornos de humor como história familiar também podem ter, pelo menos em parte, relação com o histórico de exposição a estresse precoce. Ainda, é um fator de risco para comportamento suicida independente da severidade de sintomas depressivos ou da existência de tentativas prévias^{1,2}. O momento, a duração e a gravidade dos maus-tratos alteram o risco para transtornos de humor ao longo da vida. Quanto mais precoce na vida e por maior tempo de duração, pior será o quadro¹.

A exposição a estresse precoce também confere maior risco ao desenvolvimento de quadros depressivos com características atípicas e menor resposta ao tratamento, com menores taxas de remissão, seja por psicofarmacologia, por psicoterapias, ou pela combinação delas^{1,2}.

Apesar dos estudos sobre o impacto do estresse precoce na saúde mental e no possível desenvolvimento de quadros patológicos mentais serem relativamente recentes, a ideia de correlacionar os transtornos depressivos com o estresse crônico e a resposta inflamatória não é mérito dos estudos científicos do século XXI. Na publicação de Hans Selye³, em 1936, sobre “síndrome de adaptação geral”, que foi posteriormente corroborada e ampliada para os transtornos psiquiátricos pelos estudos de Kessler⁴, em 1997, sugerindo ter o estresse (definido como uma ameaça real ou implícita à integridade psicológica ou fisiológica de um indivíduo) um papel fundamental nos transtornos

mentais, tanto como fator causal, como resultado do pensamento desordenado e das relações interpessoais interrompidas, quanto como agravante destes quadros⁴.

Pela importância do impacto da exposição ao estresse na infância, e de suas repercussões para a qualidade de vida e a Saúde Mental futura, propôs-se este estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Determinar o papel do estresse precoce no desenvolvimento e possível agravamento dos transtornos mentais;

Avaliar o papel da neuroinflamação no desenvolvimento de transtornos mentais.

2.2 ESPECÍFICOS

Verificar a relação do estresse precoce com o desenvolvimento da depressão ao longo da vida;

Verificar a correlação entre o estresse precoce e o agravamento dos quadros depressivos, além da possibilidade de desenvolvimento de comorbidades (Tr. de Ansiedade, Tr. de Personalidade, Tr. por Abuso de Substâncias, e as comorbidades clínicas) do transtorno depressivo.

3. MÉTODOS

O método escolhido para a elaboração desta dissertação foi uma pesquisa Descritiva. Artigos de revistas científicas, livros, teses, dissertações e sites científicos foram avaliados para o presente trabalho. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de consultas às seguintes bases de dados científicos: PubMed, SciELO, Cochrane. A busca foi retrospectiva limitando-se aos artigos científicos publicados até julho de 2022.

Como critério de inclusão para a seleção do material pesquisado foram considerados os materiais publicados em língua portuguesa e inglesa na íntegra, escritos por profissionais da saúde e que contemplam os objetivos da pesquisa. Foram excluídos relatos de caso, estudos de revisão, e os demais materiais que não contemplaram os critérios de inclusão acima citados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depressão é o nome dado a um espectro de heterogêneas apresentações cuja mais comum apresentação é representada pelo Transtorno Depressivo Maior (TDM), sendo o mais prevalente entre todos os transtornos depressivos. É caracterizado pela presença de Humor depressivo, na maior parte dos dias, perda de energia e prazer, alterações de sono e apetite, além de um estreitamento do campo vivencial, e diminuição das funções cognitivas, com aumento de irritabilidade, possível presença de sintomas ansiosos e dolorosos, sendo duas vezes mais prevalente em mulheres do que em homens⁵ e está relacionado diretamente a risco de morte⁶, seja por suicídio, seja pelo agravamento de outras condições médicas, tais como doenças metabólicas e cardiovasculares⁷.

Sua importância não é meramente relacionada à sua alta prevalência ao longo da vida, estimada em, aproximadamente, 17% da população, mas também aos custos econômicos que gera e que são estimados em cerca de US\$ 80 a US\$ 100 bilhões por ano, somente nos Estados Unidos da América, sendo a maior parte deste custo atribuído ao Absenteísmo, à queda de produtividade e aos custos sociais e apenas 30 % ao custo direto no tratamento da doença, com as consultas e os medicamentos necessários⁸.

Além do TDM ter seu papel reconhecido no risco do desenvolvimento de diversas outras condições, tais como a dor crônica ou incapacitante, hipertensão arterial sistêmica, quadros metabólicos, particularmente a obesidade e a diabetes mellitus tipo 2, as supressões do sistema imunológico, essas condições também atuam como fator de risco para o desenvolvimento de TDM⁹, aparentando ser esta uma via de “mão-dupla”, e que pode ser mediada pelas vias inflamatórias⁹.

Nos estudos emblemáticos que ficaram conhecidos como STAR*D, apenas um terço dos pacientes que apresentam seu primeiro episódio de TDM alcançam remissão completa dos sintomas após um único tratamento com medicamento antidepressivo e 60% após o uso da segunda medicação. Pode-se inferir que isso deva-se à etiologia multifatorial e ainda pouco esclarecida do TDM^{10,11}.

Além de intensamente penoso para o paciente, e com grande carga de Estigma Social, os conhecimentos acerca do TDM ainda são escassos, o que dificulta seu diagnóstico e, principalmente, seu melhor tratamento. O entendimento atual sobre o TDM baseia-se na descoberta acidental das propriedades antidepressivas de drogas que modulam a neurotransmissão monoaminérgica. Acreditava-se então, que os quadros depressivos resultem de deficiências de neurotransmissores, sendo a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA) e a dopamina (DA) as mais implicadas¹². Recentemente, outros mecanismos vêm sendo postulados, resultado de descobertas como a alteração na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e a produção contínua de neurônios no giro dentado do hipocampo de adultos¹².

INFLAMAÇÃO E O TDM: as diversas alterações encontradas

Na última década, ficou cada vez mais claro que a imunidade e fatores neuroinflamatórios guardam relação direta com o TDM, assim como acontece com outras doenças neurológicas como esclerose múltipla ou doença de Alzheimer^{9,13}. Modelos animais dessas doenças neurológicas podem apresentar comportamentos tidos como depressivos e, hoje, ao TDM é atribuída uma íntima relação com fatores inflamatórios. Substâncias como interleucina-6 (IL-6) elevadas no sangue periférico guardam alta correlação com sintomas como anedonia e lentificação psicomotora. Isso vale para certos tipos de imunomoduladores interferon (IFN). Ao mesmo tempo, estudos apontam que certos agentes anti-inflamatórios podem ter efeitos antidepressivos, como os também moduladores imunológicos adalimumab e etanercept^{9,14}.

Os mecanismos pelos quais o TDM acarretaria uma neuroinflamação ainda são pouco esclarecidos, mas envolvem diversos atores dentro e fora do sistema nervoso central (SNC). As células da glia são conhecidas como os agentes de defesa particular ao SNC e fazem também a regulação de neurotransmissores como o glutamato^{9,14}.

Células do sistema imune tais como linfócitos B e T, geralmente, estão restritas ao líquido cefalorraquidiano (LCR), mas podem se infiltrar no tecido cerebral em condições inflamatórias estimulando respostas que podem causar dano tecidual. As

células da microglia são responsáveis, entre diversas outras funções, por sua origem compartilhada com macrófagos periféricos, pela ativação de receptores. Essas células, quando estimuladas, promovem a ativação de receptores denominados tipo pirina contendo domínio 3 NOD-*like* (NLRP3) do inflamassoma e assim, causam a secreção de quimiocinas e citocinas, como IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), bem como outros mediadores inflamatórios, como óxido nítrico sintase induzível, ciclooxigenase (COX) e metaloproteinase da matriz e promovem recrutamento de outras células da microglia para o tecido cerebral^{15,16}.

Por outro lado, células denominadas M2 promovem ação anti-inflamatória, reparo tecidual e aumento de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e fator de crescimento transformador (TGF), bem como neurogênese. Estudos em modelos animais e humanos mostram que o tratamento antidepressivo é capaz de promover redução da atividade inflamatória causadora de dano tecidual aos córtices pré-frontal e cíngulo anterior, ínsula e hipocampo^{14,17}.

A permeabilidade microvascular cerebral também se torna vulnerável aos efeitos inflamatórios ou à presença de substâncias nocivas como Lipopolissacarídeos (LPS), por aumento ou diminuição do tamanho de células como os astrócitos nas junções perivascularares conhecidas como *tight junctions* da barreira hematoencefálica (BHE), alterando a sobrevivência neuronal e promovendo desmielinização. Ocorre, por consequência, diminuição na internalização de glutamato e dilatação arteriolar o que aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), ativa linfócitos T e acarreta apoptose celular e diminuição da produção de glutamato a partir da glutamina e glicose que são menos disponíveis ao neurônio, resultando em menor produção energética^{9,14,15}.

O glutamato liga-se a receptores ionotrópicos de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e aos receptores metabotrópicos de glutamato na membrana de neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos. Recentemente, o papel do glutamato, através de seus receptores como o NMDA vem sendo amplamente estudado e apontado como tendo um papel central, uma

vez que drogas antagonistas desse sítio, como a cetamina, têm efeito antidepressivo expressivo e consideravelmente mais rápido^{15,18}.

O reconhecimento de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ou padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) por receptores da superfície celular ativa várias vias de sinalização intracelular, como o fator nuclear kappa- β (NF- $\kappa\beta$) e proteína quinase ativada por mitogênese (MAPK), que controlam a indução da síntese de citocinas pró-inflamatórias e o inflamassoma NLRP3, que cliva citocinas como IL-1. A expressão de IL-1 ocorre fisiologicamente e é essencial para promover diferenciação das células do sistema imune, mas cronicamente elevada altera a atividade sináptica e hipomodula a transmissão sináptica monoaminérgica e glutamatérgica^{9,14,15,17}.

A hipótese serotoninérgica tornou-se, ao longo das últimas décadas, na teoria mais difundida no que diz respeito à fisiopatologia do TDM e baseia-se em evidências que mostram que o metabolismo de 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina encontra-se reduzido nesses casos e no fato de utilizarmos, na prática clínica, medicações que aumentam a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica. É sintetizada a partir do triptofano pela enzima triptofano hidroxilase, porém o catabolismo do triptofano em indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) e triptofano 2,3-dioxigenase (TDO), e finalmente em quinurenina implica na ação dessa última em papéis de citotoxicidade. Esse ciclo é induzido em condições de inflamação crônica, ao invés do ciclo normal de 5-HT e a quinurenina é convertida em 3-hidroxi-quinurenina (3-HK), ácido 3-hidroxi-antralínico do glutamato, coenzima terminal nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e ácido quinolínico (QUIN), que tem efeito agonista do receptor NMDA e atividade pró-inflamatória e pró-oxidativa. Disfunções dessa via estão intimamente ligados a maior inflamação e morte neuronal e a comportamentos relacionados ao TDM, inclusive suicídio, sendo implicadas na diminuição de volume do hipocampo e do giro cingulado anterior desses pacientes, assim como ocorre com a redução da espessura do córtex pré-frontal, creditado à citotoxicidade destas alterações.^{14,17,19}.

A hiperatividade do eixo HHA, presente em 35 a 65% dos pacientes com TDM, também já é conhecida há algum tempo, assim como suas consequências, como a alteração na secreção de glicocorticoides e no *neurofeedback*, com repercussões

metabólicas, cardiovasculares, imunes, cognitivas, entre outras. A hiperfunção deste eixo acarreta aumento na expressão do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Como resultado, pacientes deprimidos apresentam níveis elevados de glicocorticoide plasmático, salivar e urinário. Acredita-se que isso se deva a alterações relacionadas ao feedback com menor resposta ao teste de supressão com dexametasona que é restaurada com o tratamento antidepressivo^{19,20}.

Essa hiperatividade de glicocorticoides também apresenta efeitos pró-inflamatórios *per se* e através de alterações na expressão de genes relacionados à imunidade. Ativam as vias de receptores *toll-like* (TLR) tipo 2 e 4 e MAPK-fosfatase-1 (MKP-1) que, por sua vez, realizam o aumento de citocinas pró-inflamatórias. Também alteram a expressão de genes como o da proteína ativadora de NF- κ B. Esses conhecimentos representam uma mudança de paradigma em relação aos efeitos anti-inflamatórios atribuídos aos glicocorticoides até então, capazes de promover redução de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α e apoptose de células inflamatórias (Figura 1)^{9,20,21}.

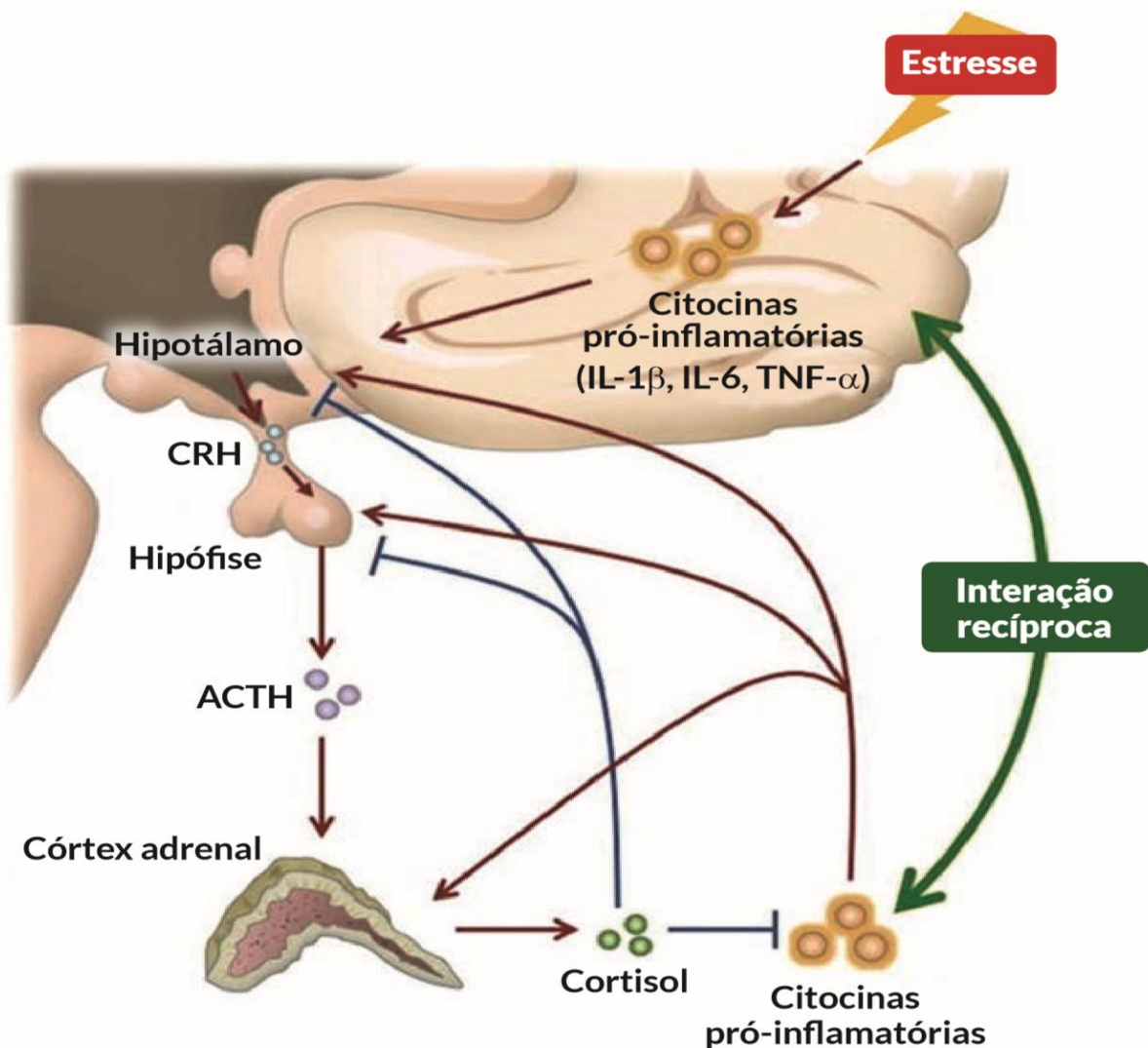


Figura 1: O estresse crônico, como o que ocorre nos quadros depressivos, gera alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando aumento dos níveis basais de cortisol (CORT) e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF α , o que terá como resultado um estado inflamatório sistêmico (Adaptada de Iwata, 2013)²¹.

INFLAMAÇÃO E A NEUROGÊNESE

As substâncias pró-inflamatórias notoriamente exercem influência sobre as regiões do cérebro que atuam na proliferação celular, denominadas nichos neurogênicos

adultos. São elas a zona subventricular dos ventrículos laterais e a zona subgranular do giro dentado do hipocampo, a partir de células-tronco neurais radiais (rNSC), que se multiplicam e diferenciam em células tipo 2 e posteriormente em neuroblastos e em neurônios imaturos que se tornam células granulares maduras ao longo de 8 semanas, processo estimulado pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) expresso em várias regiões do cérebro, com papel central na chamada neuroplasticidade^{1,15,22}.

Na Figura 2 ilustramos a exposição ao estresse de forma crônica (entendido como um estressor de pequena intensidade, mas com duração mínima de três meses em humanos), gerando aumento dos níveis de glicocorticoides e citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, causam diminuição de BDNF o que acarreta em atrofia da árvore dendrítica (à direita, em comparação à imagem da esquerda), diminuindo a neuroplasticidade^{1,4,23}.

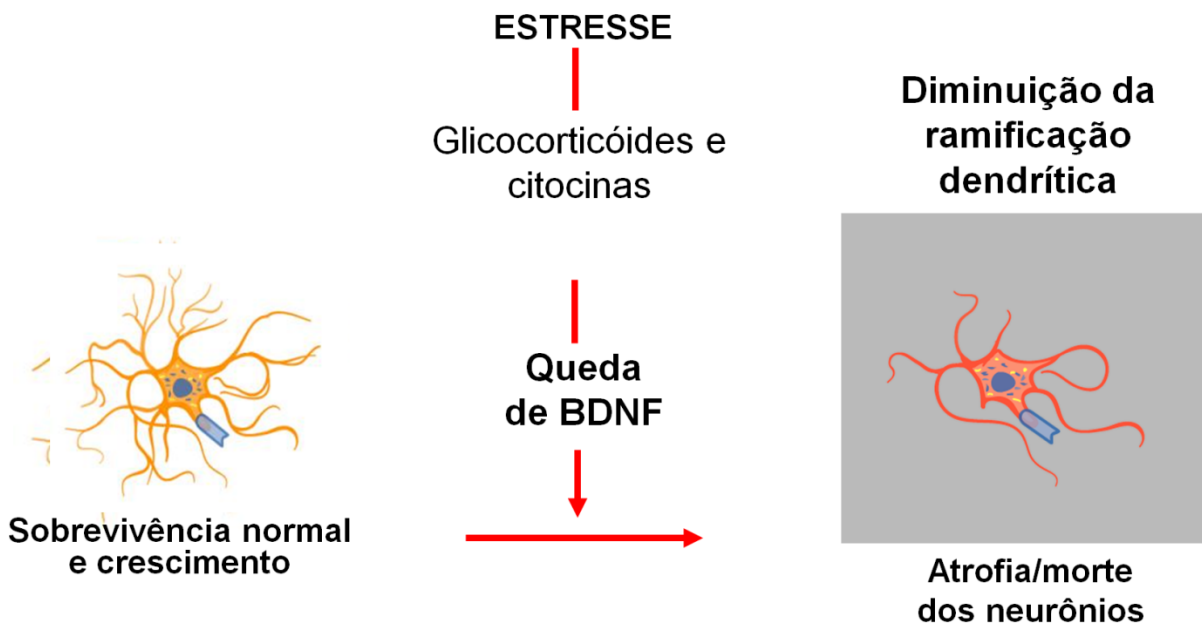


Figura 2. Adaptada de Duman et al., 2000²⁴. As alterações da neurogênese do hipocampo adulto ocorrem por interferência de diversos quadros relacionados à neuroinflamação e podem induzir comportamentos depressivos. Substâncias já mencionadas, como LPS e IFN que diminuem a neurogênese do hipocampo em roedores associada a uma disfunção de BDNF e a ativação microglial (Figura 2). Os altos níveis de LPS cronicamente reduzem o comprimento dendrítico e a densidade de aglomerados pós-sinápticos de neurônios recém-nascidos do hipocampo, enquanto IFN- α altera a proliferação, sobrevivência e diferenciação celulares do hipocampo^{1,9}.

As células da micróglia estão implicadas nos mecanismos pró-inflamatórios, mas também estão em contato com todas as células envolvidas na neurogênese como rNSCs, tendo função apoptótica das células fagocitadas. Possivelmente, estão envolvidas na formação da árvore dendrítica da sinaptogênese por mediação do receptor 1 de quimiocina CX3C (CX3CR1)^{1,9}.

O interferon- α (IFN- α) também vem sendo implicado nessa inflamação, por estímulo dos genes 15 estimulados por interferon (ISG15), 18 peptidase-específica da ubiquitina (USP18) e a expressão de IL-6, com importante efeito de redução da

neurogênese no hipocampo do adulto. Enquanto isso, a IL-1 β , induzida por LPS e IFN- α tem papel ainda maior na diminuição da neurogênese no hipocampo, com consequente promoção de comportamentos depressivos. A exposição crônica a ela diminui neurogênese não somente pela não proliferação neuronal, mas porque a IL-1 β influencia na diferenciação celular, ação possivelmente relacionada à expressão de citocinas no hipocampo. De forma contrária, esse efeito inibitório é revertido pelo tratamento com medicações antidepressivas, tais como a sertralina e a venlafaxina, por exemplo^{9,15,19}.

ESTRESSE, INFLAMAÇÃO, TDM E GENÉTICA: como se relacionam

Indivíduos expostos a estressores crônicos podem apresentar polimorfismos do gene que expressa características do transportador de serotonina (5-HT-T), 5HTTLPR, sítio de bloqueio de fármacos inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS), conferindo maior risco de desenvolvimento de TDM do que pessoas sem esse polimorfismo. As alterações epigenéticas do TDM também estão ligadas a deficiências na capacidade de expressão enzimática e proteica, incluindo proteínas quinases A e C, que se ligam menos a proteínas G, o que gera menos ciclos de fosforilação proteica. Como resultado, esses pacientes apresentam alterações não apenas da expressão gênica, mas também na concentração de substâncias que resultam dessa interação entre proteínas e genes como o BDNF, seu receptor, receptores de glicocorticoides e de hormônio liberador de corticotrofina central (CRH)²⁵.

A exposição a estressores no início de vida, tais como os diversos tipos de abuso (emocional, físico, sexual, *bullying*, etc.), a negligência, a violência em todas as suas apresentações, situações sociais adversas, poucos cuidados maternos e paternos ou negligência e exposição às perdas concretas ou apenas vivenciadas (como a doença de pais/avós/familiares próximos), tanto físicas como mentais (como a própria depressão de um familiar), pode causar alterações neuroendócrinas e até genéticas que influenciarão a resposta neuronal ao longo da vida. Esses estressores são capazes de promover um tipo de remodelação funcional do DNA, o que hoje se conhece como epigenética. A mais comum entre essas alterações é a metilação do próprio DNA – ou inserção de um grupo

metil – que atua modificando a expressão gênica, aumentando-a ou suprimindo-a e, acredita-se que disso resultem características do comportamento humano e também do adoecimento. Fatores extrínsecos como estresse crônico, dieta, exposição à poluição (de todos os tipos), estilo de vida e envelhecimento também são capazes de promover essas alterações genômicas. Por exemplo, a exposição a estressores está associada a metilações em sítios específicos dos genes NR3C1, SLC6A4, BDNF e OXTR que são associados a fatores que afetam o bem-estar psicológico dos seres humanos, guardando correlação com depressão, estresse, ansiedade, negligência e abuso, entre outros quadros^{1,9,25}.

O EIXO INTESTINO-CÉREBRO: seu papel na neuroinflamação

Em 2012, em artigo emblemático publicado com o título “*So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from*”? os pesquisadores M. Berk, M. Maes e F. Jacka, utilizaram o conceito do “*Leaky Gut*”, ou “Intestino Permeável” (em tradução livre do autor), que levaria a um processo inflamatório crônico pela “permeabilidade” que algumas situações, como o estresse crônico, o abuso de álcool, a exaustão psíquica, além de fatores clínicos, como a utilização crônica de antibioticoterapia, antiinflamatórios, o tratamento com antiretrovirais, as doenças autoimunes, a exposição a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, o uso de imunossupressores, além da alergia a alimentos e processos inflamatórios crônicos, poderiam levar o intestino a tornar-se permeável à saída de muco, bactérias, vírus, provocando uma reação inflamatória local, com repercussões sistêmicas²⁶.

Vem sendo motivo de maior discussão e investigação o eixo que liga o cérebro e o intestino (eixo intestino-cérebro). Sabe-se que mantém relação direta com o sistema neuroendócrino de forma bidirecional. Particularmente tem sido alvo de pesquisas a microbiota intestinal - conjunto de seres habitantes da microscópica flora - que pode ter sua composição alterada em diversas condições clínicas e psiquiátricas, processo conhecido como disbiose ou de desbalanço entre esses seres^{26,27,28}. As conexões entre intestino e SNC se dão por meio da via vagal, toracolombar e lombossacral, através das

substâncias presentes nos sistemas que englobam neurotransmissores, citocinas e hormônios, portanto os sistemas neuroendócrino, neuroimune e as vias simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo^{27,28}.

Atribui-se aos quadros de TDM o extravasamento de endotoxinas translocadas da microbiota por alteração da permeabilidade intestinal, com maiores taxas de anticorpos IgA e IgM contra bactérias intestinais e LPS no sangue periférico de pacientes com TDM. Esse processo, acredita-se, é mediado por TLR-4 que é responsável pelo monitoramento da resposta inflamatória no corpo, servindo também como comunicação do intestino ao córtex cerebral e, na sua ausência, camundongos não apresentam modificações em sua microbiota quando expostos a situações de estresse^{29,30}.

Outras alterações, além de fatores ambientais, dos quadros clínicos e do estresse como uma Dieta pobre em nutrientes (zinco, magnésio, vitaminas do complexo B, gorduras como o azeite, peixes e frutos do mar, além dos pré-bióticos) parecem exercer papel adverso, com associação multifatorial e complexa^{31,32,33}.

A relação entre a microbiota e o organismo é considerada comensal, havendo uma infinidade de antígenos, essenciais para o desenvolvimento da imunidade, que são fornecidos por essa população que parece exercer efeitos também no desenvolvimento do cérebro, estando ligada a alterações e hiperatividade do eixo HHA desde a primeira infância o que altera a sinalização para o sistema nervoso entérico (SNE). Alterações na sua composição possivelmente acarretam em disfunção da sinalização do 5-HT-T^{34,35}.

Células inflamatórias da corrente sanguínea parecem possuir afinidade por neurotransmissores. As citocinas secretadas por elas seriam capazes de interferir na produção dessas substâncias, como na liberação de noraepinefrina ou na ação enzimática que resulta na conversão de levodopa em dopamina e noradrenalina¹⁷. A bactéria *Mycobacterium vaccae* produz serotonina que reduz sintomas depressivos, por exemplo, enquanto situações de disbiose como síndrome do intestino irritável, de forma similar, tendem a responder ao uso de medicamentos serotoninérgicos²⁷.

Diversos estudos mostram alterações significativas na microbiota de camundongos precocemente separados de suas mães, além do desenvolvimento de

comportamentos semelhantes à depressão e ansiedade. Por isso, postula-se a hipótese de uma colonização com microbiota considerada saudável, ao longo do que é considerada uma janela crítica de desenvolvimento, em particular nas idades mais precoces, o que poderia diminuir a suscetibilidade a doenças, principalmente mentais, enquanto que a ausência dessa colonização pode ter efeitos deletérios por todos os períodos de vida³⁶.

Evidências de efeito protetor do uso de antibióticos contra a disbiose no TDM, sugerem que bactérias podem ser produtoras de citocinas pró-inflamatórias, como acontece, por exemplo, com as bactérias da espécie *Lactobacillus spp.*³² enquanto o uso de probióticos parece reverter os efeitos do *leaky gut*, em modelos experimentais, revertendo a hiperatividade do eixo HHA^{37,38}.

A Figura 3 ilustra a relação entre a exposição precoce ao estresse e trauma, as alterações intestinais, inflamatórias e de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina e o desenvolvimento de depressão²⁷.

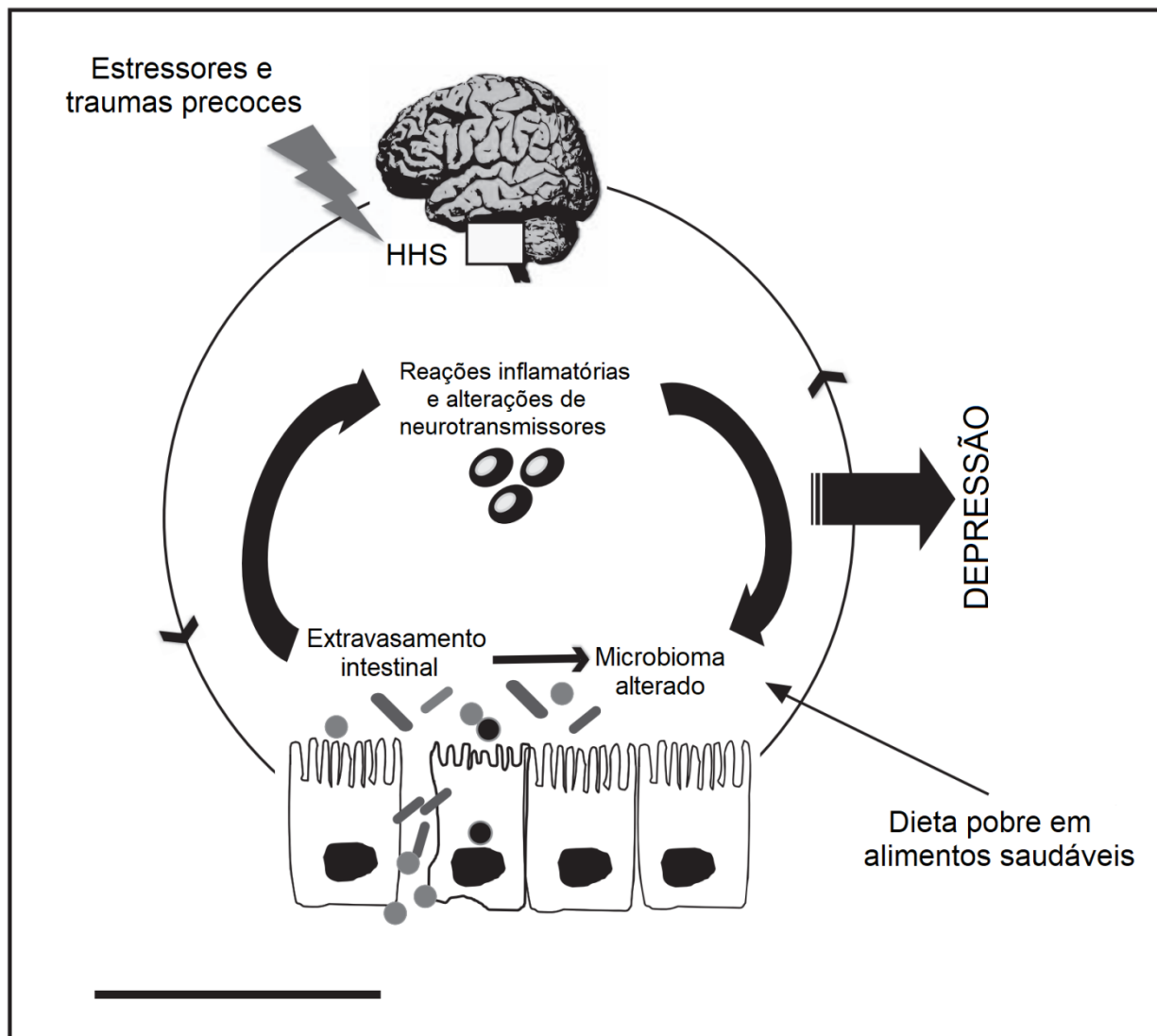


Figura 3. Exposição a estresse e trauma precoces, associados a outros fatores ambientais como a dieta, causando extravasamento de endotoxinas através da membrana intestinal, o que contribui para o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuição de neurotransmissores e hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-separrenal, com alta produção de glicocorticoides. A soma desses fatores culmina no desenvolvimento dos quadros depressivos. Adaptada de Daniels, et al., 2017²⁷.

ESTRESSE CRÔNICO E A RESPOSTA PRÓ-INFLAMATÓRIA

Modelos animais demonstram, repetidamente, o aumento da atividade pró-inflamatória associada ao estresse crônico, particularmente relacionada à atividade dos glicocorticóides. Nessas situações, os efeitos pró-inflamatórios dessas substâncias superam seus efeitos anti-inflamatórios. O estresse crônico é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de TDM e postula-se que se explique por ocorrer a hiperatividade e a inflamação do eixo HHA nesses quadros de humor, com altos níveis de glicocorticóides e marcadores pró-inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF- α e elevação de proteína C reativa (PCR), promovendo ativação microglial e lesão tecidual cerebral^{1,9,14,15}.

Enquanto isso, modelos animais de TDM apresentam dessensibilização de receptores de glicocorticóides, o que poderia explicar a alteração do *neurofeedback*, com aumento da produção de ACTH pelo hipotálamo. A essa disfunção de receptores podem ser atribuídos também algumas das disfunções dessas substâncias que as fazem promover reações pró-inflamatórias, superando seu efeito anti-inflamatório. Por outro lado, algumas substâncias pró-inflamatórias parecem ter efeito direto sobre o eixo HHA, possivelmente contribuindo para sua hiperativação, através de vias aferentes ou de alterações na permeabilidade da BHE, como a prostaglandina E₂. Aos efeitos inflamatórios crônicos do TDM dá-se o nome de carga alostática. As Figuras 4 e 5 resumem os efeitos celulares e moleculares da exposição ao estresse crônico^{1,9,14,21,27,35,36}.

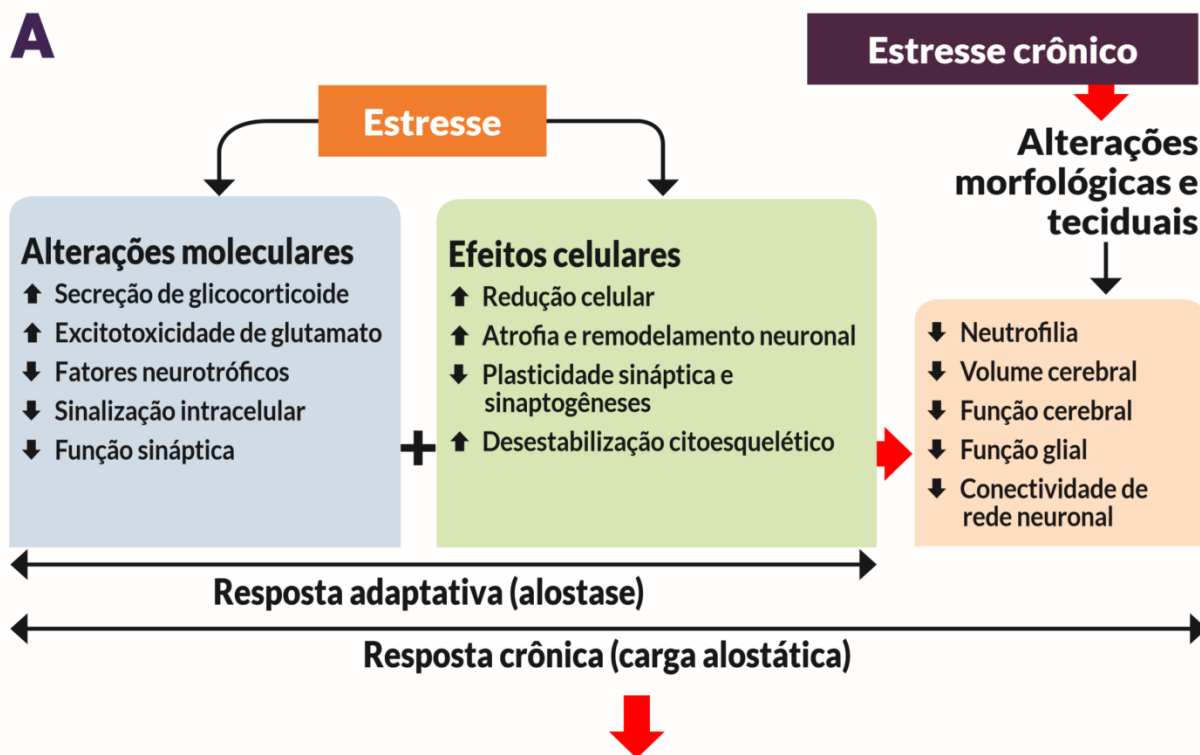
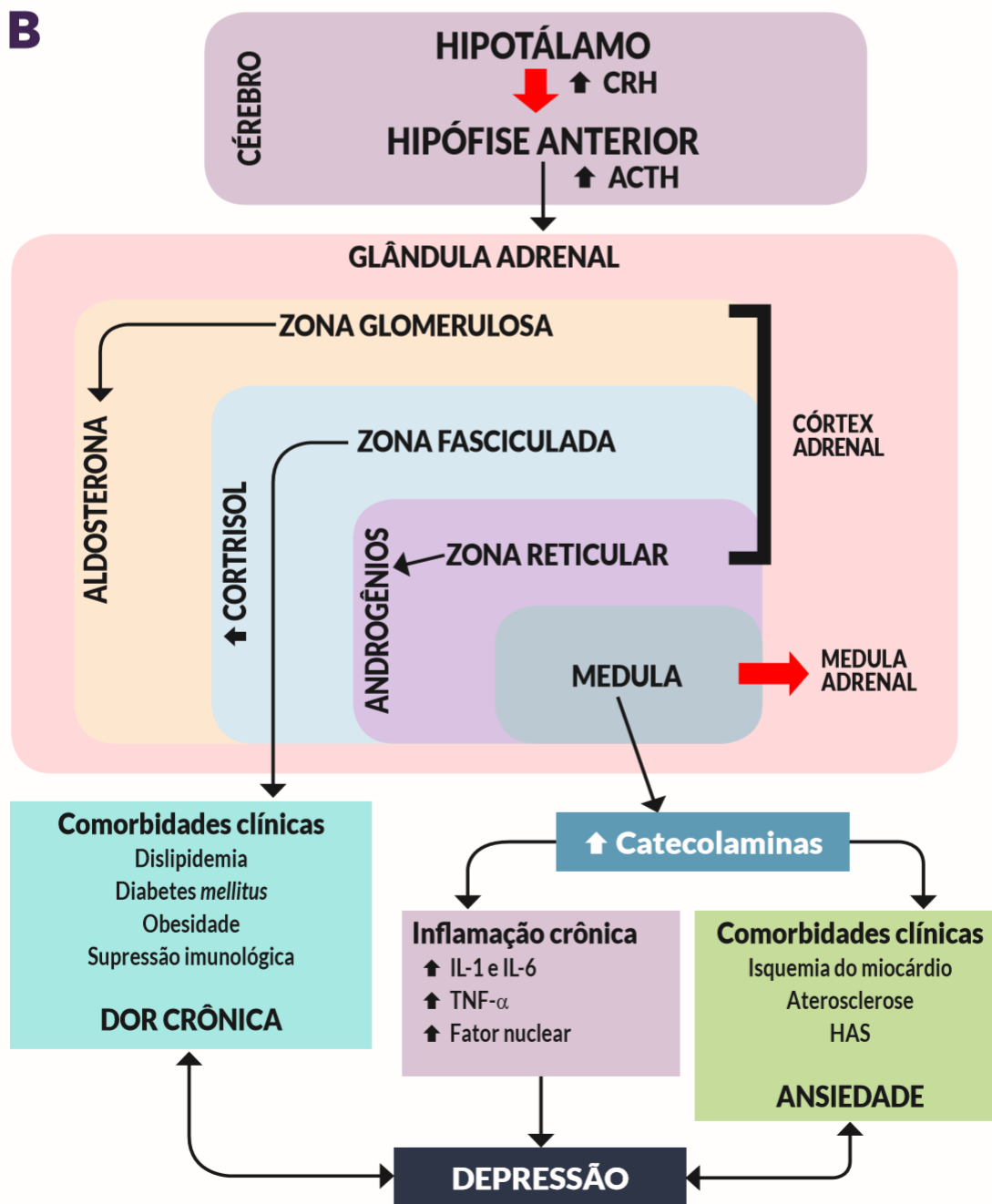


Figura 4. A – Alterações aos níveis celulares e moleculares nos quadros de estresse crônico e carga alostática; B - Vias de sinalização subjacentes às ações antidepressivas^{34,35,36}.



TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa e IL (interleucinas) 1 e 6.

Figura 5. Alterações fisiológicas relacionadas ao estresse crônico. Adaptada de Duric, e Duman, 2013³⁵.

Poderíamos pensar, desta forma, que o estresse precoce e crônico, com suas alterações na metilação do DNA de diversos cromossomas, pode levar o organismo a facilitar o desenvolvimento de quadros mentais, mediado pela resposta inflamatória, tal como se vê na Figura 6 abaixo^{34,39,40}. A existência de estresse precoce também acarreta menor resposta a tratamentos antidepressivos, sendo necessária sua investigação em pessoas que não respondem adequadamente aos tratamentos instituídos. Menos do que 20% das pessoas que tiveram fatores estressores em sua infância respondem adequadamente e de forma esperada ao tratamento medicamentoso⁴¹.



Figura 6. Estresse e saúde mental. TOC (T. Obsessivo-Compulsivo), TA (T. Alimentares), THB (T. do Humor Bipolar), TC (T. de comportamento), TPB (T. de Personalidade Borderline)³⁴.

5. CONCLUSÕES

A exposição a estresse de forma precoce é comum, com estimativas de que um quarto das crianças sofram algum tipo de abuso ou negligência durante a infância, em qualquer região do mundo e em qualquer situação socioeconômica ou cultural. Essa exposição confere risco aumentado de desenvolvimento de transtornos mentais e doenças clínicas, o que na prática acarreta menor expectativa de vida a esses pacientes que ainda apresentam menores taxas de resposta ao tratamento, seja medicamentoso ou não^{1,2,41}.

Dentre os transtornos mentais aos quais essa população encontra-se em maior risco, destaca-se a depressão, melhor representada pelo TDM, que é uma doença altamente prevalente e que leva a importantes prejuízos funcionais e custos ao paciente e à sociedade⁵.

Existe uma ligação direta entre o TDM e um processo neuroimune e metabólico sistêmico. Por meio de alterações nos receptores e no *neurofeedback*, ocorre em boa parte dos pacientes com TDM uma disfunção do eixo HHA que se torna hiperativado, acarretando hipersecreção de glicocorticoides. Essas substâncias, notoriamente anti-inflamatórias, tornam-se por sua vez pró-inflamatórias secundariamente à disfunção, causando direta e indiretamente, maior produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF- α , IFN- α , IL-1 β e IL6, com recrutamento e participação de células da micróglia^{9,14}.

Simultaneamente, ocorre no sistema límbico uma disfunção da neurogênese, com menor proliferação neuronal e da árvore dendrítica, o que piora a inflamação e diminui a produção de BDNF. Modelos de neuroinflamação com menor proliferação celular e neurogênese apresentam-se com sintomas depressivos e o tratamento antidepressivo é capaz de promover reversão desses efeitos^{9,14,16,17}.

O eixo entre cérebro e intestino também é um sítio de inflamação que pode manifestar-se como TDM, através do mecanismo conhecido como *leaky gut*. As teorias atuais têm focado que o processo de inflamação crônica seria desencadeado pelas alterações de metilação do DNA, que teria se originado nos estressores crônicos da

primeira infância. Ganha maior importância a população de microrganismos do intestino, garantida entre outras coisas, pela dieta consumida e profundamente afetada pela exposição ambiental a estressores^{26,27,29}.

Na época atual, ainda temos novas situações, após a Pandemia de COVID-19, com possíveis repercussões psíquicas, já que com a alteração da rotina, o confinamento, as alterações familiares/escolares/econômicas a que a população esteve sujeita, por um longo período, ainda necessitaremos de tempo para podermos avaliar os possíveis danos à saúde mental, e suas repercussões. O que já temos encontrado foi um aumento expressivo de casos de Ansiedade, Depressão, abuso de Álcool e outras substâncias, além do aumento de Insônia e abuso de medicamentos indutores de sono, fazendo a OMS a prever uma grande Pandemia de Saúde Mental para os próximos anos^{42,43}.

A presente discussão é importante para o desenvolvimento, não somente de novos tratamentos, que sejam mais eficazes e com abordagens mais integrais, mas também para apontar direções futuras em psicoeducação, abordagem e indicação de Psicoterapias, prevenção de consequências da exposição a estressores e maus-tratos na infância, especialmente em relação aos transtornos do humor.

6. REFERÊNCIAS

- 1- Lippard ETC, Nemeroff CB. The Devastating Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect: Increased Disease Vulnerability and Poor Treatment Response in Mood Disorders. *Am J Psychiatry*. 2020 Jan 1;177(1):20-36.
- 2- Syed SA, Nemeroff CB. *Early Life Stress, Mood, and Anxiety Disorders. Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017 Feb;1.
- 3- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
- 4- Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Ann Rev Psychol*. 1997;48: 191-214.
- 5- American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5a edição*. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- 6- Jeong HG, Lee JJ, Lee SB, et al. Role of severity and gender in the association between depression and all-cause mortality. *Int Psychogeriatr*. 2013 Apr;25(4):677-84.
- 7- Brown JM, Stewart JC, Stump TE, et al. Risk of coronary heart disease events over 15 years among adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Aug; 19(8): 721–729.
- 8- Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003;64:1465–1475.
- 9- Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2020
- 10- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):28-40.
- 11- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
- 12- Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr*. 2018 Dec;30(6):307-322.

- 13- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):388-405.
- 14- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its Discontents: The role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732-41.
- 15-Lively S, Schlichter LC. Microglia Responses to Pro-inflammatory Stimuli (LPS, IFN γ +TNF α) and Reprogramming by Resolving Cytokines (IL-4, IL-10). *Front Cell Neurosci.* 2018 Jul 24;12:215.
- 16-Franco R, Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 2015 Aug;131:65-86.
- 17-Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol. Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):335-343.
- 18- Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol. Psychiatry.* 2017 May;15;81(10):886-897.
- 19-Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015 Nov 1;172(11):1075-91.
- 20-Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med.* 2005 May-Jun;67 Suppl 1:S26-8.
- 21-Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 2013 Jul; 31:105-14.
- 22-Bao AM, Swaab DF. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center. *IBRO Rep.* 2019 Jun; 6: 45–53.
- 23-Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998 Nov;4(11):1313-7.
- 24-Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, et al. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000 Oct 15;48(8):732-9.

- 25-Ruiz R, Roque A, Pineda E, et al. Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, and metabolic risk. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Oct;96:203-211.
- 26-M Berk, LJ Williams, FN Jacka, A O'Neil, JA Pasco, S Moylan, NB Allen, M Maes. "So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from"?, *BMC medicine* 11 (1), 2012.
- 27-Daniels JK, Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Sep;30(5):369-377.
- 28-Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol*. 2014 Jul 15;592(14):2927-41.
- 29-Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jul 13;12(8):453-66.
- 30-Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Feb;29(1):117-24.
- 31-Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, et al. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychother Psychosom*. 2004 Nov-Dec;73(6):334-9.
- 32-Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition*. 2008 Feb;24(2):140-7.
- 33-Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus Child Health Study. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e623-30.
- 34-Duailibi K, et al. *Depressão – Atualidades e Seu Tratamento Tailor Made*. São Paulo: Omnifarma. 2019, Cap. 4.
- 35-Duric V, Duman RS. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(1):39-53.

- 36-Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2016 May 3;321:138-162
- 37-Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016 Aug 6;8(8). pii: E483.
- 38-Mohammad AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci*. 2016 Nov;19(9):387-395.
- 39-Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Mar;30(1):1-11.
- 40-Kader F, Ghai M, Maharaj L. The effects of DNA methylation on human psychology. *Behav Brain Res*. 2018 Jul 2;346:47-65.
- 41-Williams LM, et al. *Transl Psychiatry*. 2016 May 3;6:e799.
- 42- Santomauro DF, Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al.; COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700-12
- 43-Pesquisa Fiocruz, Repercussões do COVID-19 no Brasil: questionário respondido por 44.000 pessoas, em JAN-MAR, 2021, publicado online.