

Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos

Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders

Andrea H Marques,¹ Giovanni Cizza,² Esther Sternberg¹

Resumo

Objetivo: Nesta revisão será focado o papel das citocinas no sistema nervoso central e suas implicações para o quadro depressivo. Posteriormente, serão discutidos os principais achados sobre medidas de citocinas em pacientes com depressão maior. **Método:** Foi realizada uma pesquisa no Pubmed selecionando estudos entre 1999-2007, utilizando as seguintes palavras-chave: "depression, cytokine"; "depressive disorder, cytokine". Focou-se nos estudos de medidas de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com síndrome depressiva que utilizaram critérios DSM. **Resultados:** Várias linhas de evidência sugerem que as citocinas possam exercer um papel na depressão. Entre elas, destacam-se: citocinas induzindo a "comportamento doentio"; doenças clínicas relacionadas com citocinas também apresentam associação com quadros depressivos; uso de imunoterapia levando ao desenvolvimento de depressão. Além disso, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com depressão foram relatados, apesar de resultados contraditórios. **Conclusão:** O papel das citocinas na fisiopatologia em alguns casos de depressão é descrito; porém, uma relação causal não foi ainda estabelecida. Novos estudos são necessários para determinar padrões específicos de citocinas em pacientes com depressão, levando em consideração outros fatores associados à ativação imunológica. Além disso, medidas simultâneas de múltiplos marcadores biológicos podem gerar informações importantes para a compreensão dos mecanismos fisiopatológico da depressão e em doenças relacionadas à produção de citocinas.

Descritores: Citocinas; Sistema imunológico; Transtorno depressivo; Antidepressivos; Sistemas neurosecretores

Abstract

Objective: This review will focus on the role of cytokines in the central nervous system and its implications to depressive disorder. We will then discuss the main findings of cytokine measurements in patients with major depressive disorder. **Method:** We searched Pubmed for studies published from 1999-2007, using the keywords depression and cytokine; and depressive disorder and cytokine. We have focused on pro-inflammatory cytokine measurements in patients with depression syndrome using DSM-criteria. **Results:** Several lines of evidence suggest that cytokines have effects on depression, such as the induction of sickness behavior; clinical conditions related to cytokines that also overlap depressive symptoms; and immunotherapy that can lead to depressive symptoms attenuated by antidepressant treatment. Finally, patients with depression exhibit increased levels of pro-inflammatory cytokines, although conflicting results have been described. **Conclusion:** Cytokines may play a role in the pathophysiology of some cases of depression, although a causal link has not been established yet. Further longitudinal studies are needed to determine patterns of cytokine in patients with major depressive disorder, taking into account confounding factors closely associated with the activation of pro-inflammatory cytokines. In addition, simultaneous measurements of multiple biomarkers could provide critical insights into mechanisms underlying major depressive disorder and a variety of common cytokine-related diseases.

Descriptors: Cytokines; Immune system; Depressive disorder; Antidepressive agents; Neurosecretory systems

¹ National Institute of Mental Health, Section on Neuroendocrine Immunology and Behavior Integrative Neural Immune Program, NIH, Bethesda, Maryland, USA

² Seção Endócrina Clínica, Divisão de Endocrinologia Clínica, Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e dos Rins, NIH, Bethesda, Maryland, EUA

Correspondência

Andrea Horvath Marques
National Institute of Mental Health
Section on Neuroendocrine Immunology and Behavior
Integrative Neural Immune Program
5625 Fishers Lane, Room 4N13, MSC-9401
Rockville, Maryland 20852
Tel.: 301-402-1233 Fax: 301-496-6095
E-mail: marquesa@mail.nih.gov

Financiamento: Intramural Research Programs do National Institute of Mental Health, Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e dos Rins do National Institute of Health, em Bethesda.

Conflito de Interesses: Inexistente

Introdução

Estudos sobre as interações entre o cérebro e o sistema imunológico revelaram conexões bidirecionais entre os sistemas neural e neuroendócrino e o sistema imunológico.¹ O sistema nervoso central (SNC) regula o sistema imunológico por meio das vias neuronais e neuroendócrinas e, por sua vez, o sistema imunológico sinaliza o cérebro por meio das rotas neurais e humorais. O sistema imunológico é inervado pelo sistema nervoso simpático. Células do sistema imunológico expressam receptores para neurotransmissores, tais como catecolaminas e neuropeptídeos, e também para hormônios provenientes de diversos eixos: hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) e hipotálamo-hormônio do crescimento (Figura 1).²⁻³ Além disso, o sistema parassimpático, via o nervo vago, contribui para a conexão bidirecional entre o cérebro e o sistema imunológico.⁴ Por meio dessas vias, os sistemas nervoso e endócrino podem exercer um efeito direto sobre o sistema imunológico.

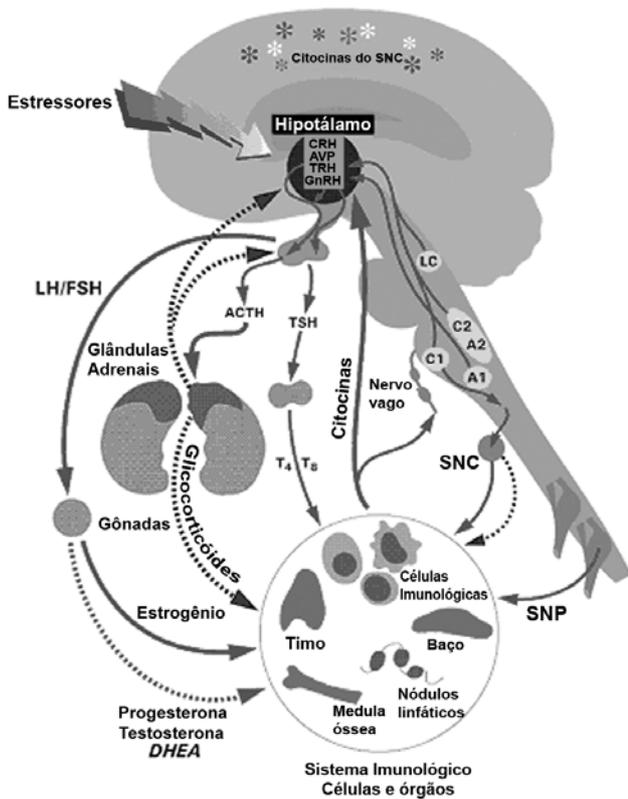


Figura 1 – Ilustração esquemática das conexões imunológicas neurais, incluindo a sinalização imunológica do sistema nervoso central por meio das rotas sistêmicas e pelo nervo vago (Vagus n.), e a regulação pelo SNC da imunidade via os eixos e o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso parassimpático e sistema nervoso periférico (SNP). A expressão das citocinas no SNC está representada pelos asteriscos dentro do cérebro. As linhas pontilhadas representam as vias reguladoras negativas, as linhas cheias representam as vias reguladoras positivas. Reimpresso com permissão, a partir da *Molecular Psychiatry*, Volume 10, 2005.

CRH: hormônio liberador de corticotrofina; AVP: arginina vasopressina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; TRH: hormônio liberador de tireotrofina; GnRH: hormônio liberador de gonadotropina; TSH: hormônio estimulador da tireóide; T4: tiroxina; T3: triiodotironina; LH: hormônio lutinizante; FSH: hormônio folículo estimulante

O sistema imunológico pode também sinalizar o SNC por meio da ação das citocinas.⁵ Nas últimas décadas, a crescente compreensão sobre a interação entre o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino demonstrou que essa interação desempenha um papel em muitas doenças, como septicemia, doenças reumáticas, doenças auto-imunes, doenças cardíacas, doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos.⁶⁻⁷ Recentemente, as citocinas e seus inibidores foram aprovadas para tratar muitas doenças, incluindo inibidores de TNF (fator de necrose tumoral) para o tratamento de artrite reumática e doença de Crohn; IL-1 para elevar os níveis de plaquetas; eritropoietina para elevar os níveis de eritrócito; alfa interferon (INF- α) para hepatite C e esclerose múltipla; e IL-2 para melanoma e carcinoma renal.⁸ Esta revisão focará o papel das citocinas nos transtornos psiquiátricos. Será revisado primeiro o papel das citocinas no SNC e as implicações para transtornos psiquiátricos. Finalmente, serão discutidos os principais achados das medidas de citocinas em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM).

Ações do sistema imunológico no SNC – papel da citocinas

As citocinas são proteínas reguladoras que podem atuar de forma autócrina, parácrina e também como hormônios. As citocinas possuem uma ação pleiotrópica (células-alvo múltiplas e múltiplas ações) e muitas delas possuem um espectro de ações sobrepostas. Elas podem também exercer ações antagonísticas ou sinérgicas. Portanto, a exposição simultânea a diferentes citocinas pode resultar em respostas qualitativamente diferentes nas células-alvo. Além disso, uma citocina pode aumentar ou diminuir a produção de outra citocina. As citocinas são rapidamente eliminadas. Após a administração intravenosa de citocinas, a meia-vida da maioria das citocinas é, geralmente, medida em minutos.⁹

As citocinas atuam vinculando-se a receptores específicos de alta afinidade da superfície celular. É interessante que suas ações podem ser antagonizadas por diferentes vias. Uma citocina pode diminuir a produção de outras (e.g., a IL-10 diminui a produção de TNF). Além disso, algumas citocinas possuem um antagonista natural que compartilha uma homologia estrutural significativa e se vincula ao mesmo receptor; por exemplo, o receptor antagonista da IL-1 (IL-1RA) é o antagonista da IL-1. Dessa forma, sempre que o IL-1RA se vincula ao receptor da IL-1, ele não estimula a célula, atuando dessa forma como um antagonista por meio do bloqueio da atividade biológica da IL-1. Finalmente, os receptores solúveis de citocina podem ser eliminados da superfície da célula e se vinculam às citocinas na circulação. Essa interação extracelular serve para desativar as ações das citocinas circulantes. Portanto, o efeito final de uma determinada citocina dependerá da proporção entre a concentração do receptor solúvel e sua concentração, já que somente as citocinas livres são capazes de exercer seus efeitos.⁸⁻¹⁰

A produção de citocinas e suas concentrações na circulação são geralmente baixas ou ausentes, ao contrário dos hormônios, que estão normalmente presentes na circulação. As citocinas são produzidas na periferia por uma variedade de células do sistema imunológico, como os monócitos, macrófagos, células T ativadas, células B, células *natural killer* (NK) e fibroblastos.¹⁰ As citocinas são também produzidas por outros tipos celulares, como células musculares lisas, células endoteliais, fibroblastos,⁹ queratinócitos, células musculares cardíacas e glândulas sudoríparas ecrinas.¹¹ Além disso, as

citocinas são também produzidas no SNC por micróglia, astrócitos, células endoteliais vasculares e fibroblastos.⁹

As citocinas produzidas no sistema periférico também podem sinalizar o cérebro por meio de várias rotas, como o transporte ativo e a entrada passiva através de áreas em que a barreira sanguínea esteja enfraquecida ou ausente (órgãos circumventriculares e plexo coróide). No entanto, como as citocinas são moléculas pró-hidrofílicas relativamente grandes, este mecanismo não é aceito por alguns autores.¹² Além disso, as citocinas podem se ligar aos receptores nas células do paragânglios próximos ao nervo vago. Assim, elas ativam o nervo vago e a região do córtex cerebral onde o vago se projeta, o núcleo do trato solitário. As citocinas podem também exercer efeitos nos neurônios produtores de hormônio liberador de corticotrofina na eminência média e podem atuar nas células endoteliais da vasculatura cerebral ou nas células gliais nos órgãos circumventriculares, induzindo a síntese e a liberação de mensageiros secundários que, por sua vez, ativam os neurônios do hipotálamo.¹³

No sistema nervoso periférico, as citocinas coordenam componentes complexos da resposta imunológica, incluindo as respostas inatas e adaptativas. As citocinas da resposta inata (TNF, IL-12, INF e IL-1) são produzidas por macrófagos e células NK. Estas auxiliam na ativação de neutrófilos, células NK e macrófagos. Posteriormente, na resposta adaptativa, a produção de IL-1, IL-2, IL-6, principalmente por linfócitos T, auxilia na ativação de células T, células B, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos.¹⁰ Em conjunto, esses aspectos da resposta inflamatória fornecem anticorpos e defesas celulares imediatas não-específicas (inatas) e, posteriormente, específicas (adaptativas) contra infecções e outros ataques.

No cérebro, as citocinas são responsáveis pela ativação neuroendócrina e neuronal. Elas regulam o crescimento e a proliferação das células gliais, modulam a atividade dos peptídeos opióides endógenos e ativam o eixo HPA.¹³⁻¹⁴ Além disso, as citocinas podem afetar o metabolismo dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico. Por exemplo, a IL-1 pode induzir a síntese de serotonina, norepinefrina e dopamina; e a IL-2 pode diminuir a transmissão de norepinefrina e a transmissão dopaminérgica na área nigroestriatal.¹⁵ A ativação de citocinas no SNC produz febre, sonolência e diversas alterações comportamentais associadas a enfermidades, denominadas "comportamento doentio".¹⁶

Múltiplos e diversos estímulos regulam a produção de citocinas. A maioria das citocinas pró-inflamatórias é produzida em resposta a patógenos ou a produtos patogênicos, como lipopolissacarídeos (LPS) derivados das paredes celulares de bactérias Gram negativas. Outros indutores clássicos da produção de citocinas pró-inflamatórias incluem infecções virais, trauma, transplante de órgãos ou tecidos, isquemia e lesão de reperfusão. A produção central de citocinas pode ser desencadeada pelo estresse, exercício físico, isquemia, processos neurovegetativos, auto-imunidade e infecção. É interessante que, enquanto as citocinas periféricas medeiam a resposta inflamatória, as citocinas cerebrais podem ser ativadas na ausência de inflamação local. Portanto, a expressão de citocinas no cérebro não é necessariamente uma indicação de inflamação.¹⁷

As citocinas podem ser classificadas segundo suas ações ou propriedades, tais como ações pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, ou por seu papel como fatores de crescimento ou efeitos hematopoiéticos, etc. Nesta revisão, focaremos nas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e IFN- γ) promovem a ativa-

ção do processo inflamatório, auxiliando na eliminação de patógenos e na resolução do processo inflamatório. Elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias levam à ativação dos macrófagos, células NK, células T e células B, proliferação de células T e células B; e proliferação e secreção de imunoglobulinas. No nível sistêmico, as citocinas demonstraram induzir febre e aumentar a síntese de proteínas da fase aguda. Localmente, promovem o recrutamento de células inflamatórias para os sítios da inflamação. Algumas citocinas – a saber, as quimiocinas – são responsáveis pelo recrutamento, ativação e retenção dos leucócitos nos sítios de inflamações locais. As citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) reduzem a resposta inflamatória por meio da diminuição das citocinas pró-inflamatórias e da supressão da ativação de monócitos. As citocinas exercem seus efeitos dependendo do local de ação. Por exemplo, a IL-8 tem uma ação pró-inflamatória em sítios de inflamação locais, ao passo que, em alta concentração e no compartimento intravascular, exerce uma ação anti-inflamatória.⁸ As citocinas podem também ser classificadas pela fonte de produção do linfócito T helper, se produzidas pelos linfócitos T helper 1 (Th-1) ou T helper 2 (Th-2). Os linfócitos Th-1 liberam citocinas que ativam macrófagos, células NK, neutrófilos, linfócitos citotóxicos, ampliando assim a resposta imunológica celular (e.g. IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α , IL-2). Por outro lado, as citocinas Th-2 (e.g. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TGF- β) ampliam a resposta humoral por meio da ativação das células B. As citocinas Th-1 são principalmente pró-inflamatórias, enquanto as citocinas Th-2 são principalmente anti-inflamatórias. O equilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias é essencial para manter a homeostase no sistema e seu desequilíbrio (Th1 versus Th2) está envolvido na patogênese de muitas doenças humanas, como alergia e doenças autoimunes, doenças infecciosas e septicemia. Ademais, evidências recentes também indicam que tais desequilíbrios ocorrem na aterosclerose, obesidade de tipo visceral, síndrome metabólica, distúrbios do sono e depressão maior.¹⁸

Citocinas e depressão maior – evidências quanto ao papel das citocinas no TDM

Muitas evidências amparam o papel das citocinas na depressão. As citocinas têm demonstrado afetar muitos comportamentos, incluindo efeitos no sono, apetite, comportamento sexual, memória e atividade motora. De fato, as citocinas são responsáveis por comportamentos exibidos durante doenças infecciosas, referidos coletivamente como comportamento doentio. É interessante que a constelação de sintomas no comportamento doentio, tais como letargia, sonolência, fadiga, falta de interesse, falta de apetite e menor concentração, é similar a muitos sintomas descritos na síndrome depressiva.¹⁶

Além disso, muitas outras condições associadas ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, como alergias, treinamento atlético excessivo e doenças inflamatórias autoimunes também exibem sintomas que se superpõem aos da depressão maior. Recentemente, processos inflamatórios acentuados foram encontrados em doença cardiovascular. É interessante que pacientes com depressão possuem um risco aumentado de doença cardiovascular e, ao contrário, a depressão aumenta a morbidade e a mortalidade em pacientes com doença cardíaca.⁶

Evidências diretas adicionais em apoio ao papel das citocinas na depressão é o fato de que a administração de interferon- α em humanos para o tratamento de doenças infecciosas ou câncer pode levar a transtornos de humor, incluindo síndromes depressivas, estados maníacos, hipomania e estados mistos.¹⁹ Em casos em que a depressão é induzida por essas citocinas, os sintomas desaparecem após o final do tratamento ou com o uso de antidepressivos. É interessante que o efeito dos antidepressivos em pacientes que desenvolvem depressão após a exposição a citocinas é descrito como tendo uma ação melhor em sintomas selecionados, como humor deprimido, ansiedade, disfunção cognitiva e dor, ao passo que a ação é menos eficaz em sintomas neurovegetativos (fadiga, lentificação psicomotora, sono alterado e anorexia).¹⁹ Além do mais, o tratamento profilático com antidepressivos evitou episódios depressivos em pacientes que recebiam citocinas para o câncer e outras doenças.¹⁹ Por outro lado, maior risco de depressão e reduzida responsividade à terapia antidepressiva foram associados ao polimorfismo dos genes IL-1 β e TNF- α .²⁰⁻²¹ Os resultados não têm relatado nenhuma correlação entre polimorfismo dos genes IL-10, IL-6 e TNF- β e depressão.²²

Finalmente, têm sido descritas elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com TDM que eram clinicamente sadios. Na seção seguinte, discutiremos os resultados dos estudos que focaram a medição das citocinas em pacientes com síndrome depressiva (cl clinicamente sadios) utilizando-se os critérios do DSM.

Medições de citocina em pacientes com síndromes depressivas

A depressão tem sido associada à ativação do sistema imunológico caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteínas positivas da fase aguda.²³ Alguns estudos demonstraram que os níveis de citocinas pró-inflamatórias (e.g. IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF) estão aumentados em pacientes com depressão;²⁴⁻²⁷ no entanto, foram descritos também resultados conflitantes.²⁸⁻³² Além disso, recentemente, a produção anormal de IL-6 durante o ciclo circadiano (entre 10 h e 12 h) foi relatada, ainda que a média de 24 horas tenha permanecido normal.³³

Esses estudos demonstraram que a associação entre os níveis de citocina e o TDM é atenuada quando fatores moderadores potenciais, como idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, doenças infecciosas recentes e atuais, medicação anterior, depressão, características da amostra e comorbidades clínicas e psiquiátricas foram incluídas na análise.^{29,32,34} Portanto, além de controlar para muitos fatores de confusão, a distinção de subtipos de quadros depressivos (depressão melancólica *versus* não-melancólica; distímia *versus* TDM; comorbidades psiquiátricas e clínicas) demonstrou ser útil na identificação de padrões imunológicos em alguns estudos. Levando em conta os distintos padrões sintomatológicos e neuroendócrinos na depressão melancólica e na depressão não-melancólica, alguns autores têm relatado que as citocinas estavam inalteradas/diminuídas em pacientes com depressão melancólica, em contraste com citocinas aumentadas/inalteradas na depressão atípica,^{25,35} ainda que tenham sido exibidos resultados contraditórios.³⁶⁻³⁸ Estudos também mostraram diferentes padrões de citocinas em pacientes com distímia, em comparação a pacientes com TDM,^{28,39-40} mas esses achados não foram reproduzidos em todas as pesquisas.^{37,41-42} Além disso, alguns estudos relataram que as citocinas permanecem elevadas em pacientes com depres-

são após a remissão clínica,^{27,33} mesmo que tenham sido descritos resultados contraditórios.^{30,43} Esses achados possuem importantes implicações, pois a manutenção de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias eleva o risco de desenvolvimento de osteoporose, diabetes e aterosclerose.¹⁸

Além disso, um perfil distinto de citocinas pró-inflamatórias pode distinguir os pacientes que respondem ao tratamento dos que não respondem.⁴⁴

Vários antidepressivos demonstraram inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias.⁴⁵ No sentido contrário, foram também relatados resultados controversos na alteração dos padrões de citocinas antes e depois do tratamento em pacientes com depressão. Alguns estudos relataram uma normalização dos níveis de citocina após o tratamento,^{24-25,37,44,46-48} mas esse padrão não foi demonstrado em outros estudos.^{29,38,40-41,46,49-54}

Da mesma forma, foram descritas correlações positivas entre algumas citocinas pró-inflamatórias e a presença e intensidade dos sintomas depressivos e de ansiedade,^{27-28,33-34,48,55} embora também tenham sido descritos resultados conflitantes.^{24,35,37,42,47} De fato, mesmo em pacientes que não preenchiam critérios para depressão maior, a presença de sintomas depressivos isolados e relacionados à ansiedade, como fadiga, função cognitiva prejudicada, insônia e raiva foram associados a citocinas.⁵⁶ Finalmente, não pode ser descartado o papel do estresse em induzir a depressão e como o elo entre citocinas pró-inflamatórias aumentadas. É bem conhecido que o estresse psicológico pode desencadear a depressão e está relacionado a esta. Além disso, o estresse psicológico foi associado a citocinas pró-inflamatórias aumentadas em estudos humanos e animais.⁵⁷ Com base nessa evidência, uma hipótese imunológica sobre a fisiopatologia da depressão tem sido debatida na literatura, ainda que o papel das citocinas no transtorno depressivo seja complexo e necessite ser esclarecido.⁵⁸⁻⁵⁹ A identificação dos fatores de confusão e a caracterização de distintos fenótipos da depressão contribuirão para uma melhor compreensão dessa interação. No mesmo sentido, devido à complexidade da rede das citocinas, medidas simultâneas de diversos marcadores neurológicos e imunológicos podem ser úteis na interpretação da interação desses marcadores em diversas patologias. Recentemente, publicamos o uso de uma nova metodologia utilizando coleta de suor por meio de "patches" e cromatografia de imunoafinidade reciclável (RIC) para coletar e simultaneamente medir múltiplos biomarcadores no suor. As medidas de citocinas no suor apresentaram alta correlação com os níveis plasmáticos.⁶⁰ O uso de "patches" para a coleta de suor demonstrou ser uma útil e não-obstrutiva, que minimiza a dor e o estresse relacionados à coleta de sangue. Este método poderá auxiliar a esclarecer o papel das citocinas e outros marcadores biológicos na depressão.

Conclusão

Estudos sobre interações cérebro-sistema imunológico revelaram as conexões bidirecionais entre os sistemas neural e neuroendócrino e o sistema imunológico. Por meio das vias neuroendócrinas, o sistema nervoso central regula o sistema imunológico e, por outro lado, o sistema imunológico sinaliza o cérebro por meio da ação das citocinas. O desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias (Th1 *versus* Th2) está envolvido na patogênese de muitas doenças humanas, tais como doenças alérgicas e auto-imunes, infecções crônicas e septicemia. Igualmente, recentes evidências indicam

que tais desequilíbrios podem estar envolvidos na aterosclerose, obesidade de tipo visceral, síndrome metabólica, osteoporose pós-menopáusia, distúrbios do sono e depressão maior. Várias linhas de evidências sugerem que as citocinas exercem um papel em várias condições depressivas, tais como: comportamento doentio induzido pelas citocinas; condições clínicas relacionadas a citocinas que também se sobrepõem aos sintomas depressivos; e imunoterapia, que pode levar a sintomas depressivos atenuados pelo tratamento antidepressivo. Além disso, a síndrome depressiva foi associada à alteração da atividade do sistema imunológico, caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e proteínas positivas da fase aguda, ainda que tenham sido descritos resultados conflitantes. Esses achados conflitantes indicam que, ainda que exista uma clara associação entre as citocinas e os sintomas da depressão, e que as citocinas possam desempenhar um papel na fisiopatologia de alguns casos de depressão, um elo causal ainda não pode ser estabelecido. Futuros estudos longitudinais são necessários para determinar os padrões das citocinas em pacientes com TDM, levando em conta os fatores de confusão estreitamente associados à ativação das citocinas pró-inflamatórias. Adicionalmente, à luz das conexões bidirecionais entre os sistemas neuroendócrino e imunológico e a própria rede das citocinas, medições simultâneas de múltiplos biomarcadores dentro da mesma amostra poderiam fornecer insights críticos sobre os mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos e uma variedade de doenças comuns relacionadas às citocinas.

Agradecimentos

Este estudo teve o apoio parcial dos Programas de Pesquisa Interna do Instituto Nacional de Saúde Mental, Instituto Nacional de Diabetes, Doenças Digestivas e dos Rins, Instituto Nacional de Saúde em Bethesda, Maryland, EUA.

Referências

- Sternberg EM. Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Prog Brain Res*. 2000;122:35-42.
- Sanders VM, Kasproicz DJ, Swanson-Mungerson MA, Podojil JR, Kohm AP. Adaptive immunity in mice lacking the beta(2)-adrenergic receptor. *Brain Behav Immun*. 2003;17(1):55-67.
- Marques-Deak A, Cizza G, Sternberg E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):239-50.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
- Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(6):251-65.
- Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):241-7.
- Ramasawmy R, Fae KC, Spina G, Vitoria GD, Tanaka AC, Palacios SA, Hounie AG, Miguel EC, Oshiro SE, Goldberg AC, Kalil J, Guilherme L. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor-alpha with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol Immunol*. 2007;44(8):1873-8.
- Remick DG. Cytokines and cytokine receptors: Principles of action. In: Kronfol Z, editor. *Cytokines and mental health*. Boston: Kluwer Academic; 2003. p. 1-14.
- Vilcek J. The cytokines: an overview. In: Thompson MT, editor. *The cytokines handbook*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2003. Vol.1, p. 3.
- Abbas KA, Pober JS. Effectors mechanisms of immune responses. In: Abbas KA, Pober JS, editors. *Cellular and molecular immunology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. Vol.1, p. 553.
- Jones AP, Webb LM, Anderson AO, Leonard EJ, Rot A. Normal human sweat contains interleukin-8. *J Leukoc Biol*. 1995;57(3):434-7.
- Banks WA, Jumble NL, Farrell CL, Niehoff ML, Heatherington AC. Passage of erythropoietic agents across the blood-brain barrier: a comparison of human and murine erythropoietin and the analog darbepoetin alpha. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1-3):93-101.
- Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol*. 2005;18(1):41-78.
- Sternberg EM, Young WS 3rd, Bernardini R, Calogero AE, Chrousos GP, Gold PW, Wilder RL. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(12):4771-5.
- Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):891-909.
- Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21(2):153-60.
- Licinio JW. Cytokines pathways in the brain. In: Kronfol Z, editor. *Cytokines and mental health*. Boston: Kluwer; 2003. Vol.1, 426p.
- Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW. Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(5):198-203.
- Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*. 2004;56(11):819-24.
- Yu YW, Chen TJ, Hong CJ, Chen HM, Tsai SJ. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(6):1182-5.
- Jun TY, Pae CU, Hoon-Han, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Serretti A. Possible association between -G308A tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet*. 2003;13(3):179-81.
- Jun TY, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Pyo CW, Han H. Tumor necrosis factor-beta gene polymorphism may not be associated with major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(1):31-5.
- Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*. 2001;15(3):199-226.
- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(4):228-33.
- Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):305-11.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1630-3.
- Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):175-7.
- Brambilla F, Monteleone P, Maj M. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in children with major depressive disorder or dysthymia. *J Affect Disord*. 2004;78(3):273-7.
- Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez WV, Solis AC, Kurciant D, Sato F, Ross JM, Prado EB. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2007;41(1-2):152-9.
- Narita K, Murata T, Takahashi T, Kosaka H, Omata N, Wada Y. Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in patients with remitted major depression receiving long-term maintenance antidepressant therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):1159-62.

31. Carpenter LL, Heninger GR, Malison RT, Tyrka AR, Price LH. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):285-9.
32. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res*. 1999;33(5):407-18.
33. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, Ayala AR, Licinio J, Gold HK, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2522-30.
34. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1279-83.
35. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):90-7.
36. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*. 1993;49(1):11-27.
37. Schlatter J, Ortuno F, Cervera-Enguix S. Lymphocyte subsets and lymphokine production in patients with melancholic versus nonmelancholic depression. *Psychiatry Res*. 2004;128(3):259-65.
38. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, Kirchner H. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord*. 2001;63(1-3):93-102.
39. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182-8.
40. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Interleukin-1 beta production in dysthymia before and after pharmacotherapy. *Biol Psychiatry*. 1999;46(12):1649-55.
41. Kagaya A, Kugaya A, Takebayashi M, Fukue-Saeki M, Saeki T, Yamawaki S, Uchitomi Y. Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology*. 2001;43(2):59-62.
42. Schlatter J, Ortuno F, Cervera-Enguix S. Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *J Affect Disord*. 2004;78(3):243-7.
43. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3-4):326-31.
44. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370-9.
45. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(4):401-12.
46. Tsao CW, Lin YS, Chen CC, Bai CH, Wu SR. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(5):899-905.
47. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord*. 1995;34(4):301-9.
48. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebey M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*. 1999;40(4):171-6.
49. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(3):203-8.
50. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M, Haack M, Pollmacher T. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(1):13-9.
51. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba A, Dudek D, Nowak G, Maes M. Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol J Pharmacol*. 2000;52(3):237-41.
52. Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Goka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(7):473-6.
53. Landmann R, Schaub B, Link S, Wacker HR. Unaltered monocyte function in patients with major depression before and after three months of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry*. 1997;41(6):675-81.
54. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol*. 1995;41(6):534-8.
55. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):566-72.
56. Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med*. 2003;65(3):362-8.
57. O'Connor KA, Johnson JD, Hammack SE, Brooks LM, Spencer RL, Watkins LR, Maier SF. Inescapable shock induces resistance to the effects of dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(4):481-500.
58. Kronfol Z. Cytokine regulation in Major Depression. In: Kronfol Z, editor. *Cytokines and mental health*. Boston: Kluwer Academic; 2003. Vol.1, 421p.
59. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31.
60. Marques-Deak A, Cizza G, Eskandari F, Torvik S, Christie IC, Sternberg EM, Phillips TM. Measurement of cytokines in sweat patches and plasma in healthy women: validation in a controlled study. *J Immunol Methods*. 2006;315(1-2):99-109.