

CORRELAÇÃO DA TEORIA IMUNOLÓGICA E DA DEPRESSÃO MAIOR E PROPOSIÇÃO DE MÉTODO QUANTITATIVO COMPLEMENTAR PARA DIAGNÓSTICO DESTE TRANSTORNO

Júlia Barbara Leles dos Santos*
Luciano Rezende Vilela**
Fabrício de Araújo Moreira***

RESUMO

Introdução: Atualmente a depressão maior (MDD), é um dos maiores problemas de saúde pública mundial atingindo proporção aproximada de 8% do sexo masculino e 15% do sexo feminino. Diagnósticos falhos e tratamentos inadequados para a depressão maior ainda são uma realidade no século XXI e por esse motivo é uma das causas líderes de incapacidade e suicídio associado em todo o mundo. **Objetivo:** Propor um diagnóstico quantitativo para a Depressão Maior baseado na teoria imunológica como fator desencadeante deste transtorno, utilizando embasamento teórico que demonstre o aumento dos níveis séricos de TNF- alfa em pacientes com doença autoimune e depressão e a partir disso propor diagnóstico eficaz para a MDD e facilitar o tratamento. **Resultados e Discussão:** Foram encontradas diversas evidências que situações de estresse prolongados acarretam distúrbios não apenas psicológicos, mas bioquímico-neurológico. A correlação entre doenças autoimunes e a depressão maior é evidenciada em vários estudos através da desregulação de genes de muitas doenças inflamatórias e níveis elevados de resposta inflamatória causando desequilíbrios funcionais e psicológicos. **Conclusão:** Como corroborado por vários estudos, a utilização de citocinas, como o TNF-alfa, para diagnosticar a depressão maior é uma possibilidade viável e promissora considerando que o sistema imune em desequilíbrio acomete toda função do organismo. A quantificação do TNF-alfa pode ser realizada pelo Teste de Elisa, sendo o método mais eficiente.

Palavras-chave: Depressão Maior, Doenças auto-imunes, TNF-alfa, Teste de Elisa.

ABSTRACT

Background: Currently, Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most concerned public health problem reaching approximately a proportion of 8% of male and 15% of female around the world. Failures diagnostics and inappropriate treatments for MDD are still a reality in the 21st century and for that reason, it is leading causes of incapability e suicide. **Objective:** To propose a quantitative diagnostic to MDD based on immunological theory as a triggering factor of this disturb, using theoretical basis that demonstrates the increase of serum levels of TNF-alpha in patients with autoimmune diseases and depression and from there propose an ef-

* Bacharelada em Biotecnologia pela Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas-MG; e-mail: julileles@hotmail.com

** Pós-doutorando em Neurociências pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG; email: llucianofisio@gmail.com

*** Doutor em Neuropsicofarmacologia pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG; email: farbmoreira@gmail.com

fective diagnosis for MDD and facilitate treatment. **Results and Discussion:** Were found many evidences that prolonged stress situations induces not just psychological disturbs but biological-neurological as well. The correlation between MDD and autoimmune diseases is shown in many studies through dysregulation of inflammatory diseases genes and increased inflammatory response causing functional and psychological disturbs. **Conclusion:** As corroborated by many authors, the utilization of cytokines as TNF-alpha to diagnose MDD is a viable and promising considering that immune system dysregulated affects the whole organism function. Elisa's Test is the most indicated test because it is fast and sensitive than others.

Passwords: Major Depressive Disorder, Autoimmune diseases, TNF-alpha, Elisa's test.

1 INTRODUÇÃO

A depressão maior, em inglês *Major Depressive Disorder* (MDD), é um problema de saúde mental que afeta a população mundial em proporção aproximada de 8% do sexo masculino e 15% do sexo feminino ao longo de toda a vida (GOLD *et al.*, 2015). Esta desordem é uma doença multifacetada, sendo uma combinação de fatores genéticos e ambientais, associada com a incapacidade e redução na qualidade de vida (POSTAL; APPENZELLER, 2014). A MDD é caracterizada pela apatia, isolamento social, oscilação de sentimentos, distúrbio do sono, alterações no apetite e falta de concentração (UPTHEGROVE *et al.*, 2016; JACONDINO *et al.*, 2014). Este transtorno é uma causa comum de mortalidade e morbidade, mas, as bases biológicas dos déficits emocionais e o processamento cognitivo permanecem incompletamente compreendidos. A consequência mais trágica da depressão maior, não tratada, é o suicídio, acometendo cerca de 8% de pacientes gravemente doentes (THOMPSON *et al.*, 2015).

Existem algumas variações quanto aos sintomas observados em pacientes com depressão maior ou até mesmo circunstâncias onde estas variações predominam, por isso, a depressão foi fragmentada em outros tipos de acordo com o *National Institute of Mental Health* (NIMH) em: transtorno depressivo persistente (também chamado distímia), é um humor deprimido que necessariamente precisa ter duração de pelo menos dois anos; depressão perinatal com sintomas mais brandos de depressão e ansiedade que desaparecem dentro de duas semanas após o parto; depressão psicótica quando uma pessoa tem depressão severa vinculada a algum tipo de psicose, como ilusões e alucinações; transtorno afetivo sazonal, caracterizado por desenvolvimento de depressão durante os meses de inverno, quando há menos luz solar natural e transtorno bipolar é diferente da depressão, mas é incluído nesta lista, pois, pessoas com este transtorno experimentam episódios de humor extremamente baixos atendendo aos critérios de depressão maior (NIMH, 2016).

Evidências mostram que a depressão maior é mediada por uma desordem inflamatória ocasionada pela ativação de mediadores inflamatórios do sistema imune, as citocinas, dentre estas, as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-12) e o TNF-alfa (fator de necrose tumoral) são as mais importantes (POSTAL; APPENZELLER, 2014). Este estudo focará na depressão maior, onde a ocorrência do TNF-alfa periférico aumentado, é consistentemente relatado (DEAN *et al.*, 2013). O TNF-alfa humano é codificado por um único gene no cromossomo 6 (6p21.3), e o crescente número de evidências implicando o TNF na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos têm sido amplamente relatados (DEAN *et al.*, 2013, KATZAV *et al.*, 2014).

Diagnósticos falhos e tratamentos inadequados para a depressão maior ainda são uma realidade no século XXI e por esse motivo é uma das causas líderes de incapacidade e suicídio associado no mundo todo, principalmente, considerando que a forma de diagnóstico deste transtorno ainda é feita qualitativamente através de formulário padrão aplicado por um profissional psiquiatra (THOMPSON *et al.*, 2015).

O objetivo deste artigo é propor um diagnóstico quantitativo para a Depressão Maior baseado na teoria imunológica como fator desencadeante deste transtorno, utilizando embasamento teórico que demonstre o aumento dos níveis séricos de TNF- alfa em pacientes com doença auto-imune e depressão e à partir disso propor diagnóstico eficaz para a MDD e facilitar o tratamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIPÓTESES DA DEPRESSÃO MAIOR

A depressão maior tem sido apontada, como resultado de uma disfunção de neurotransmissores ou de sistemas metabólicos (FERRARI; VILLA, 2016). Três hipóteses biológicas mais importantes tentam explicar os mecanismos moleculares da depressão maior: a hipótese monoaminérgica, com a diminuição de neurotransmissores nas sinapses em locais específicos do cérebro (HAASE; BROWN, 2014); a hipótese de alteração de receptores com uma disfunção no número e sensibilidade dos receptores determinada geneticamente e por último, a hipótese imunológica, envolvendo processos inflamatórios (FERRARI; VILLA, 2016). A neuroquímica cerebral foi um dos primeiros aspectos examinados no estudo das bases biológicas da depressão. A hipótese inicial é que o esgotamento da monoamina pela droga anti-hipertensiva reserpina causava depressão em pacientes que não sofriam da doença antes da terapia com este medicamento. Esta hipótese foi suportada pela descoberta de que os

antidepressivos protótipos [tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase] causavam o aumento a curto prazo das concentrações sinápticas de monoamina. Ainda hoje é a hipótese mais difundida (THOMPSON *et al.*, 2015, FERRARI; VILLA, 2016).

Os primeiros relatos publicados da ativação da depressão através de processo inflamatório, foi originalmente proposta por Smith em 1991 e esta hipótese vem sendo discutida com mais intensidade nos últimos anos (FERRARI; VILLA, 2016). Muitos estudos têm demonstrado que algumas células do sistema imune aumentam o nível de mediadores pró-inflamatórios no organismo de pacientes com depressão, sendo assim, a hipótese imunológica evidencia que este transtorno pode ser uma doença inflamatória. Isto porque, o mecanismo envolvendo esta doença é mediado por citocinas, grandes moléculas que medeiam a inflamação e que não ultrapassam a barreira hematoencefálica. Porém, estas moléculas podem atingir o cérebro, através de alguns mecanismos principais. O primeiro é através de uma via de transmissão rápida, envolvendo os nervos aferentes primários que inervam o local da inflamação. O segundo, ocorre pela elevada concentração de citocinas periféricas. E o terceiro, as citocinas podem também ser transportadas através da barreira por sistemas de transporte específicos saturáveis (BENGINK *et al.*, 2013, POSTAL; APPENZELLER, 2014).

2.2 DOENÇAS AUTOIMUNES E DEPRESSÃO

O sistema imune protege o organismo de uma ampla gama de compostos estranhos denominados antígenos e também evita respostas equivocadas ou exageradas que são prejudiciais para o hospedeiro através de células reguladoras. Existem dois grupos principais que dão origem à cascata de ativação imunológica, as células B e as células T. Subconjuntos de células B específicas, têm sido descritas em modelos de camundongos, que além de efeito regulador, podem provocar negativamente respostas imunes e uma ampla variedade de doenças inflamatórias e autoimunes (MIYAGAKI *et al.*, 2015). Estudos recentes já demonstram que doenças autoimunes estão relacionadas com o compartilhamento de um mesmo loci de um gene por várias doenças autoimunes, na TABELA 1 são apresentadas como exemplo as doenças Espongilite anquilosante, Doença celíaca, Doença inflamatória intestinal, Psoríase, Artrite reumatoide e Diabetes tipo I (PARKES *et al.*, 2013).

Estudiosos têm relatado células imunes e níveis elevados de compostos pró-inflamatórios (citocinas) principalmente no soro, plasma e líquido cefalorraquidiano de pacientes com algum tipo de psicose, incluindo a depressão maior. Estes estudos clínicos são suportados por resultados obtidos através de experimentos em animais, que mostram que estressores

psicológicos e físicos, suficientemente graves, podem produzir estados de depressão e doenças inflamatórias, como por exemplo, doenças autoimunes (GOLD *et al.*, 2015, BERGINK *et al.*, 2013).

TABELA 1: Extensão e direção de partilha de *loci* entre seis doenças imuno-mediadas.

Doenças	Número de loci confirmados	Número de loci compartilhados					
		E.A	D.C	D.I.I	P	A.R	D.T.I
Espongilite anquilosante (E.A)	31	-	65(9)	52(20)	66(9)	14(5)	21(5)
Doença celíaca (D.C)	40	60(9)	-	33(20)	59(10)	43(10)	42(9)
Doença intestinal inflamatória (D.I.I)	163	20(20)	17(20)	-	17(21)	13(22)	12(19)
Psoríase (P)	36	63(9)	61(10)	39(21)	-	14(5)	8(4)
Artrite reumatoide (A.R)	48	12(5)	41(10)	23(22)	13(5)	-	22(8)
Diabetes Tipo I (D.T.I)	43	20(5)	41(9)	19(19)	6(4)	23(8)	-

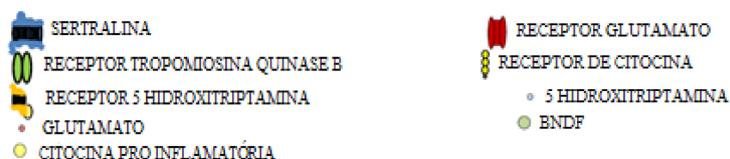
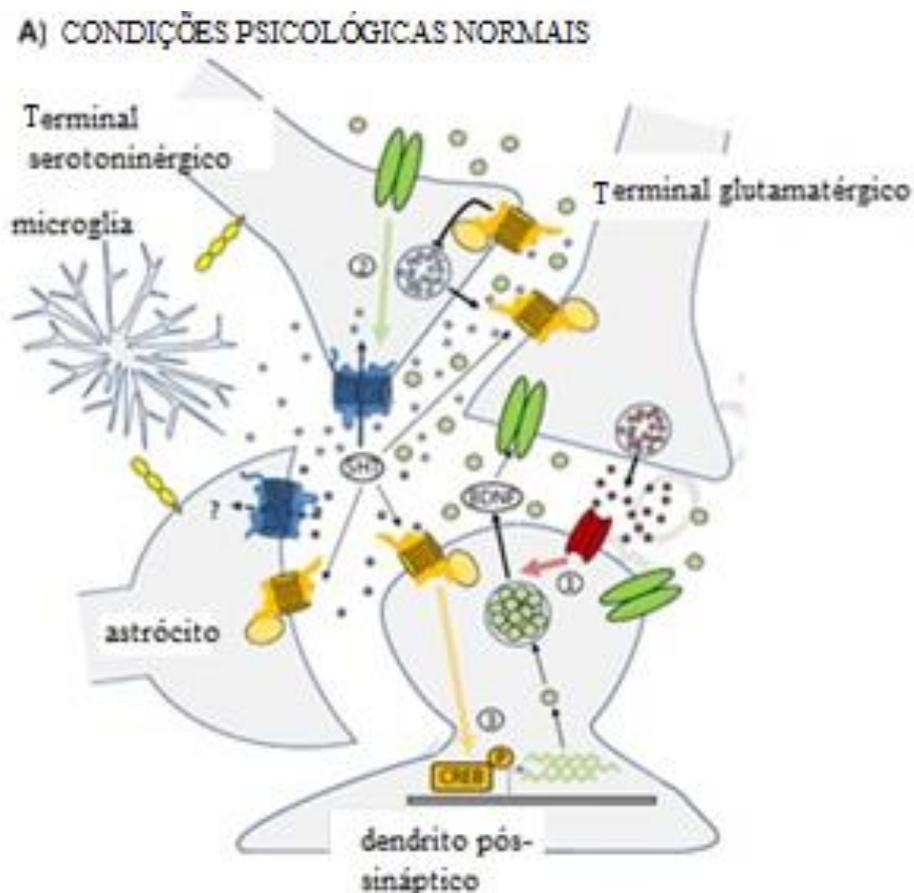
Fonte: PARKES, 2013 (adaptada)

De fato, as funções anormais do sistema imune inato no contexto do estresse crônico e sua reação em indivíduos deprimidos, foram confirmados em um número de meta-análises analisando os níveis periféricos de proteínas imunológicas. Isto é consistente com observações em pacientes deprimidos com níveis aumentados de proteínas de fase aguda, quimiocinas, moléculas de adesão, e de mediadores inflamatórios, tais como as prostaglandinas, e aumento do número de células imunes inatas, tais como monócitos e neutrófilos, a FIGURA 1, mostra como é a condição normal do organismo humano e quando este passa por um processo inflamatório (HOROWITZ; ZUNSZAIN, 2015).

2.3 FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA E A DEPRESSÃO MAIOR

O crescente número de evidências implicando o fator de necrose tumoral alfa (TNF) na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos têm sido amplamente relatados (DEAN *et al.*, 2013, KATZAV *et al.*, 2014). TNF alfa humano é codificado por um único gene no cromossomo 6 (6p21.3) e é inicialmente sintetizado como uma proteína transmembranar de tipo 2 monomérico, formando um homotrímero, conhecido como TNFalfa transmembranar (tmTNFa). O tmTNFa tem uma longa sequência principal que forma um domínio intracelular

de 30 aminoácidos, um domínio transmembranar de 26 aminoácidos e um domínio extracelular de 20 aminoácidos. O tmTNFa pode sofrer clivagem por um número de metaloproteases ao ser predominante a conversão do domínio da enzima (ADAM metalopeptidase 17: ADAM17), que dá origem a sTNFa, que existe no meio extracelular e pode ter efeitos parácrinos. A complexidade da sinalização tmTNFa é realçada pelo fato de que ADAM17 e outras metaloproteases podem clivar ambos receptores de TNF 1 (TNFR1) e TNFR2 para dar formas solúveis de ambos os receptores (DEAN *et al.*, 2013).



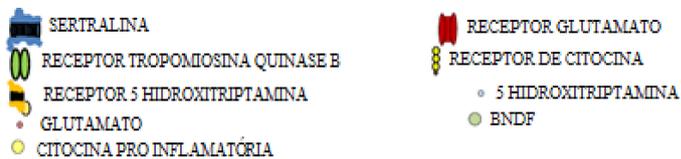
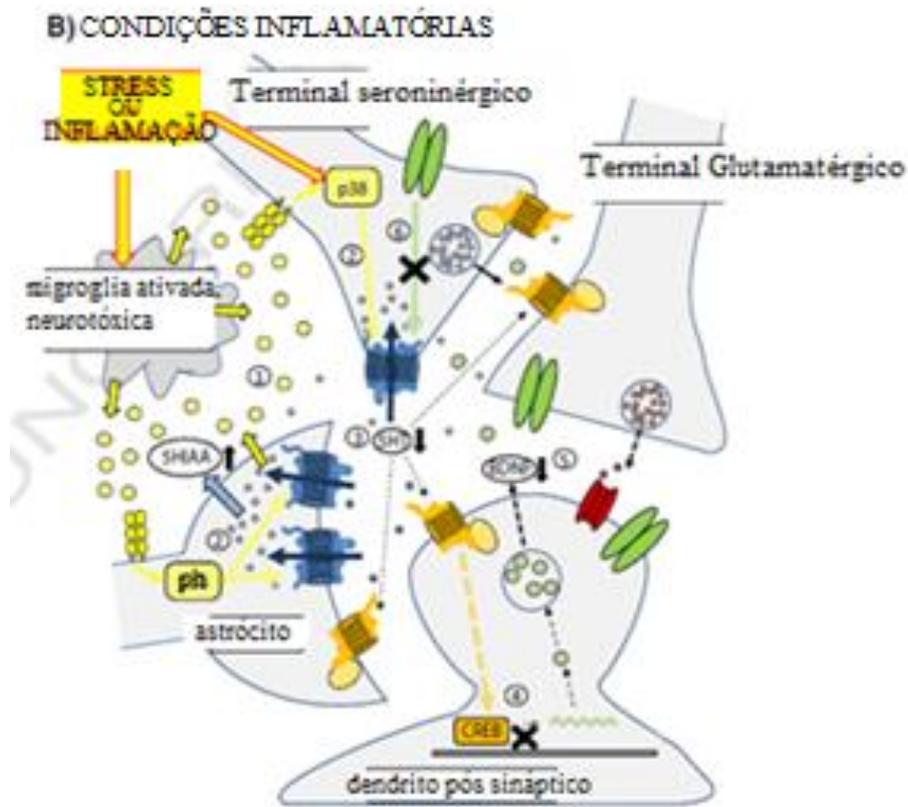


FIGURA 1: Condições fisiológicas normais e condições inflamatórias

Fonte: HAASE; BROWN, 2014 (adaptada)

O TNF alfa tem a capacidade de exercer a sua função através da ligação a um de dois receptores, o receptor do TNF tipo-1 (TNF-R1) ou TNF tipo-2 (TNF-R2). TNF-R1 é expresso na maioria dos tecidos corporais, enquanto que o TNF-R2 está localizado primariamente em células imunes, associado com o sistema linfático. As atividades regulatórias do TNF geralmente agem em conjunto com a interleucina-6 (IL-6), que normalmente é secretada pelas células T e macrófagos durante uma infecção. Como resultado, a IL-6 induzida pela repressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem sido implicada no desenvolvimento de distúrbio depressivo maior (MDD), resultando diretamente em conectividade neural alterada e alterações nas respostas emocionais e, por conseguinte, a sintomatologia depressiva típica do

MDD, na FIGURA 2, há a ilustração Tumor de Necrose Tumoral ocasionando a Depressão Maior (FURTADO; KATZMAN, 2015).

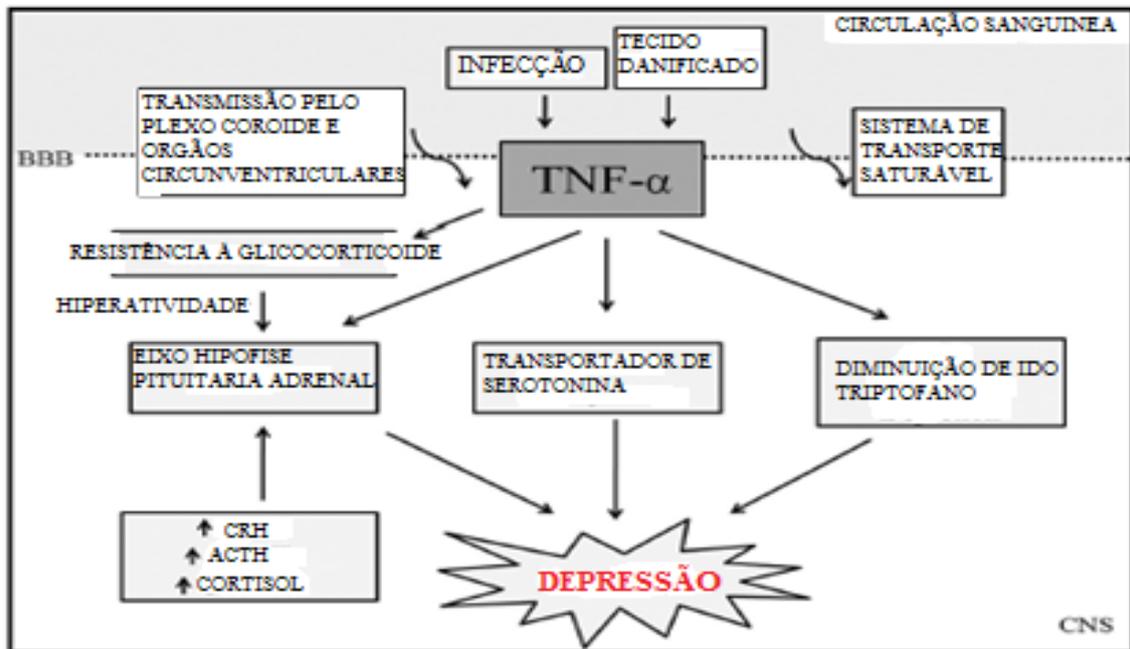


FIGURA 2: Tumor de Necrose Tumoral e a Depressão

Fonte: POSTAL; APPENZELLER, 2014 (adaptada)

3 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste projeto foi realizada uma pesquisa bibliográfica com abordagem analítica e sistemática. A relação de doenças autoimunes com a Depressão Maior foi analisada e discutida com base nas contribuições bibliográficas encontradas nos bancos de dados: Scielo, Medline, BVS, Pubmed, Lilacs.

Foram pesquisados ensaios controlados randomizados (RCTs), ensaios abertos, meta-análises e análises sistemáticas de agentes anti-inflamatórios para o tratamento de depressão. Os termos de pesquisas incluíam várias combinações dos seguintes termos: transtorno bipolar (BD), depressão maior, inflamação, disfunção imune, citocinas, interleucina (IL), IL-1B, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF- α), anti-TNF- α , antiinflamatórios não esteróides, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, cortisol, doenças autoimunes. Artigos pertinentes foram pesquisados manualmente e incluídos na lista de referências.

Os artigos em português possuem o Qualis Periódico acima de B2 e o critério para seleção dos artigos em inglês foi a publicação em revistas e sites confiáveis bem como a Universidade de onde o artigo é derivado e onde foram realizadas as pesquisas. Os autores

escolhidos possuem no mínimo mestrado em subáreas da psicologia e medicina. Os artigos datam do ano de 2013 até o ano de 2017.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O organismo dos seres vivos é estimulado desde antes do nascimento a produzir células diferenciadas capazes de manter o seu organismo em homeostase, livre de corpos estranhos que possam colocar a vida em risco. Estas células diferenciadas fazem parte da resposta imune inata e adaptativa (DAINICHI *et al.*, 2014). Estressores são essenciais para a manutenção da vida já que estimulam as reações perante uma situação de ‘luta ou fuga’, porém podem ocasionar desequilíbrio orgânico quando a situação de estresse perdura por um longo período (GOLD, 2014).

O córtex pré-frontal, em situação normal, coordena as atividades cerebrais responsáveis pelo comportamento, pensamentos e emoções, bem como pela eutímia. Fisiologicamente, no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o locus coeruleus norepinefrina e a medula adrenal são ativados virtualmente ao mesmo tempo e concomitantemente a resistência à insulina, inflamação leve e um estado pró-trombótico emergem reflexivamente para fornecer glicose para o cérebro e minimizar lesões esperadas ou hemorragias durante situações de ‘luta ou fuga’. Para guardar energia, os eixos gonadal e tireoidiano e o hormônio de crescimento são parcialmente inibidos nos loci central e periférico. Também ocorre alterações intracelulares como a neurogênese, melhoria na plasticidade neural e resposta efetiva do retículo endoplasmático contra o estresse (GOLD, 2014; EISING *et al.*, 2015).

Durante um transtorno psíquico como a Depressão Maior, o córtex pré-frontal subgenual, que ajuda na estimação precisa da probabilidade de punição e recompensa e o córtex pré-frontal dorsolateral, que exerce controle cognitivo sobre os pensamentos e comportamentos relacionados ao medo, estão desregulados. Há alterações na concentração e na memória pois, a amígdala e o hipocampo são afetados durante a depressão, promovendo falha na resposta ao estresse pelo aumento na produção de cortisol. Resposta do núcleo accumbens responsável pelo prazer é aumentada pela secreção de cortisol afetando uma possível resposta saudável à situação de estresse, conduzindo o indivíduo a práticas de autopunição e agressividade (GOLD, 2014, EISING *et al.*, 2015, ROSENBLAT; MCLNTYRE, 2016).

Assim como o estresse é um fator que estimula as reações físicas e biológicas quando em níveis normais, a exposição a microrganismos e o estímulo à resposta inflamatória também

é uma forma de desenvolvimento e fortalecimento do organismo. Porém, em níveis elevados a resposta inflamatória pode causar danos em vários órgãos.

Estudos genéticos demonstram que muitos genes, inteira ou parcialmente responsáveis por funções imunes, são afetados em doenças mentais causadas por inflamação. Em um estudo longitudinal, a relação entre os níveis de proteína C-reativa (CRP) em adolescentes foi monitorada e medida havendo o risco para esquizofrenia (SCZ) na idade adulta (FERNANDES *et al.*, 2016). Os resultados mostraram uma relação direta e linear entre os níveis de CRP na PCR (reação em cadeia da polimerase) feita em amostras de sangue e predisposição para SCZ. Outros mostraram que maiores níveis de CRP estão associados com o início da doença (METCALF *et al.*, 2016).

Outros estudos mostraram os efeitos da modulação da imunidade sobre amiloidose, característica da doença de Alzheimer (PHILIPPENS *et al.*, 2017). Uma expressão significativa de citocinas, principalmente (TNF-alfa) também foram visualizadas em amostras do cérebro de pacientes que cometeram suicídio (RAISON; MILLER, 2013). Além disso, vários estudos indicam que a depressão está ligada à desregulação de genes de muitas doenças inflamatórias (ALAM *et al.*, 2017).

Doenças auto-imunes, como Tireoidite de Hashimoto, Lúpus Eritromatoso Sistêmico, Esclerose Múltipla, bem como distúrbios psicológicos, como depressão e esquizofrenia, são doenças multifatoriais que envolve fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos (BRAGA, 2014, ROSENBLAT; MCLNTYRE, 2016).

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune com ocorrência mais comum em países onde a alimentação é deficiente em iodo. Caracteriza-se pela produção de anticorpos anti-tiroidianos que dificultam a produção de hormônios por essa glândula conduzindo ao hipotireoidismo. A presença destes anticorpos está associada a inflamação e lesão da glândula. O interferon gama (IFN- γ), o TNF- α e a interleucina 2 (IL-2) são as citocinas responsáveis pela destruição da tireóide, pois a produção em excesso do infiltrado linfocítico, na ativação do sistema complemento e citotoxicidade, favorece a imunidade celular e o desenvolvimento de apoptose celular (VILAÇA, 2015).

Um estudo realizado por Braga (2014) evidencia alterações bioquímicas e neurofisiológicas, induzidas por citocinas, como o TNF-Alfa e o IL-2, no desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos no Lupus Eritromatoso Sistêmico (LES). Estes mediadores proinflamatórios são capazes de provocar alterações no humor e depressão pois, a ativação de uma enzima chamada Indoleamina 2,3-Dioxigenase (IDO) altera a disponibilidade dos

neurotransmissores, modifica a plasticidade de células nervosas e sobrestimula determinados circuitos no SNC.

A Esclerose Múltipla (EM) atinge o sistema nervoso central destruindo, através de reações inflamatórias exacerbadas, a bainha de mielina. Por ser uma doença multifatorial é desencadeada por estresse que induz uma superexpressão de genes relacionados com os mediadores pró-inflamatórios em indivíduos geneticamente predispostos. As citocinas superexpressas em pacientes com essa doença são IL-1, IL-6, IL-3, INF- γ , TNF-alfa e TNF beta (DOMINGUES *et al.*, 2017).

O TNF-alfa é uma citocina pró inflamatória envolvida em diversas vias, na homeostasia e na patofisiologia dos seres vivos. Possui efeitos biológicos complexos sugerindo mecanismos reguladores ainda não conhecidos completamente. A síntese de TNF-alfa é principalmente estimulada por infecções virais e endotoxinas, componentes bacterianos, lesões nos tecidos, danos no DNA e pela IL-1. É sintetizada principalmente por macrófagos, monócitos e neutrófilos, células natural killer, mastócitos, células endoteliais e linfócitos ativados (IBL, 2014).

O aumento na quantidade de estudos que implicam o fator de necrose tumoral alfa (TNFa) na fisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos (DEAN *et al.*, 2013), oferece a possibilidade de utilizar a quantificação dessa proteína presente no córtex de indivíduos com transtorno depressivo maior (MDD) para diagnosticar quantitativamente e mais precisamente este transtorno (KAPPELMANN *et al.*, 2016, DEAN *et al.*, 2013). O teste de Elisa seria o mais indicado de acordo com alguns estudos para a quantificação desse mediador pró inflamatório em seres vivos (IBL, 2014).

5 CONCLUSÃO

Esta revisão possibilitou a compreensão da relação entre as doenças autoimunes e a depressão maior através de estudos que comprovam que o sistema imune desequilibrado por razões genéticas, ambientais, hormonais ou imunológicas podem desencadear distúrbios psicológicos como a depressão maior. A correlação entre as doenças autoimunes pode ser evidenciada principalmente à nível genético e imunológico demonstrando uma ação acentuada do mediador pró-inflamatório TNF-alfa também presente em distúrbios psicológicos.

Os vários estudos contemplados neste trabalho evidenciam que a depressão maior é mediada por desordem inflamatória ocasionada pela ativação de mediadores inflamatórios do sistema imune, as citocinas, dentre elas o TNF-alfa, bem como em doenças auto-imunes.

A viabilidade de um diagnóstico para depressão quantificando os níveis séricos de TNF-alfa é embasada teoricamente e possibilita uma maior veracidade nos resultados que serão mais precisos e mensuráveis, facilitando o tratamento e verificando a real gravidade do estado de saúde de pacientes com depressão maior e não apenas dependendo de diagnósticos subjetivos feitos por profissionais psiquiatras, evitando falsos positivos e tratamentos inadequados.

6 REFERÊNCIAS

BERGINK, Veerle *et al.* **Autoimmunity, Inflammation and Psychosis: A search for peripheral markers (2013)**, Holanda, Society of Biological Psychiatry, 1-8, 2013.

BRAGA, Joana C. F. F. **Causas biológicas de depressão em doentes com Lupus Eritromatoso Sistêmico: Um estudo de Revisão (2014)**, Portugal, Acta Reumatológica Portuguesa, Sociedade Portuguesa de Reumatologia, N° de pág. 31

DAINICHI, Teruki *et al.* **Classification of inflammatory skin diseases: A proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity (2014)**, Japan, Journal of Dermatological Science, N° of pag. 9.

DEAN, B *et al.* **Different changes in cortical tumor necrosis factor- α -related pathways in schizophrenia and mood disorders (2012-2013)**, Australia, Molecular Psychiatry, 18, 767-773, 2013.

DOMINGUES, Renan B. *et al.* **O líquido cefalorraquidiano na esclerose múltipla: muito além das bandas (2017)**, Brasil, Einstein. 2017;15(1):100-4

EISING, Else *et al.* **Cortical Spreading Depression Causes Unique Dysregulation of Inflammatory Pathways in a Transgenic Mouse Model of Migraine (2015)**, Netherlands, Mol Neurobiol, Dec. 2015.

FERRARI, F.; VILLA, R. F. **The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence (2016)**, Italy, Molecular Neurobiology, Aug. 2016.

FURTADO, Melissa; KATZMAN, Martin A. **Examining the role of neuroinflammation in major depression (2014-2015)**, Canada, Psychiatry Research, 1-10, Jun. 2015.

GOLD, Phillip W. *et al.* **The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness (2014)**, United States, Molecular Plasticity, Nature, 1-16, Dec. 2014.

GOLD, Phillip W. *et al.* **Clinical and Biochemical manifestations of depression: Relation to the Neurobiology of stress (2014-2015)**, United States, Neural Plasticity, vol. 2015, N° of pag.16, Jan. 2015.

HAASE, Jana; BROWN, Eric. **Integrating the monoamine, neurotrophin cytokine hypotheses of depression – A central role for the serotonin transporter? (2014)**, Ireland, Pharmacology & Therapeutics, n° of pag 12, 2014.

HOROWITZ, Mark A.; ZUNSZAIN, Patricia A. **Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin (2015)**, United Kingdom, Annals of the New York Academy of Sciences, 68-79, 2015.

IBL Internacional. **TNF-alpha Elisa (2014)**, Germany, TNF-alpha ELISA (BE55001).

JACONDINO, Camila B. *et al.* **Associação dos polimorfismos rs53576 e rs2254298 do gene receptor da ocitocina com depressão: uma revisão sistemática (2014)**, Brazil, Scientia Medica, 24(4):411-419, Dec. 2014.

KATZAV, Aviva *et al.* **Antibody-specific behavioral effects: Intracerebroventricular injection of antiphospholipid antibodies induces hyperactive behavior while anti-ribosomal-P antibodies induces depression and smell deficits in mice (2013-2014)**, Israel, Journal of neuroimmunology, 1-6, april 2014.

MIYAGAKI, Tomomitsu *et al.* **Regulatory B cells in human inflammatory and autoimmune diseases: From mouse models to clinical research (2014-2015)**, Japan, International Immunology, vol. 27, n° 10, pp. 495-504, 2015.

NIMH, National Institute Of Mental Health. **Depression (2016)**. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>> Acesso em: 09 Set. 2016.

PARKES, Miles *et al.* **Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases (2013)**, United Kingdom and Australia, Nature Reviews – Genetics, 1-13, Aug. 2013.

POSTAL, Mariana; APPENZELLER, Simone. **The importance of cytokines and autoantibodies in depression (2014)**, Brazil, Autoimmunity Reviews, n° of pag 6, Sep. 2014.

R&DSYSTEMS BIOTECHNE BRAND, **Quantikine ELISA: Human TNF- α Immunoassay (2012)**, Catalog Number DTA00C, STA00C, PDTA00C, Disponível em <<https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/dta00c.pdf>> Acesso em: 09 Set. 2016.

ROSENBLAT, Joshua D; MCLNTYRE, Roger S. **Bipolar Disorder and Inflammation (2016)**, Canada, Psychiatr Clin N Am 39 (2016) 125–137.

THOMPSON, Scott M. *et al.* **An excitatory synapse hypothesis of depression (2015)**, United States, Trends of Neurosciences, 1135, n° of pag 16, 2015.

UPTHEGROVE, Rachel *et al.* **Depression and Schizophrenia: cause, consequence or trans-diagnostic issue? (2016)**, United kingdom, Schizophrenia Bulletin, n° of pag 5, Jul. 2016.

VILAÇA, Ana J. M. **Relação entre tireoidite de Hashimoto e doença periodontal – que evidência? (2015)**, Portugal, Faculdade de Medicina Dentária do Porto, N° de pág. 41.