

ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS ENVOLVIDAS NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA

Inflammatory Changes Involved in the Pathophysiology of Depression: a Review of The Literature

Higor Hernany Dias¹

Lucas Alexandre dos Santos²

Camila Contin Diniz de Almeida Francia³

Luis Alberto Domingo Francia Farje⁴

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM), mais conhecido como depressão, é uma doença mental multifatorial complexa, com envolvimento de diversos sistemas biológicos, que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo todo. Os estudos para compreender a neurobiologia e fisiopatologia da depressão são realizados a várias décadas. O presente estudo tem como objetivo descrever a hipótese da inflamação e seu envolvimento na fisiopatologia do TDM. Se trata de uma revisão de literatura, a partir de artigos científicos do banco de dados Pubmed dentre 2000 a 2022. A hipótese da monoamina é citada mundialmente como causadora da depressão, por causar um “desequilíbrio químico”, porém as evidências atuais são desfavoráveis contra a manutenção da hipótese como

causadora da depressão. O eixo HPA e a inflamação tem sido hipóteses bem aceitas na sociedade científica. A inflamação propriamente dita, apresenta um apoio grande por parte dos estudos, como os de neuroimagem e estudos em cérebros post mortem com ativação microglial, pois, observou-se elevados níveis de marcadores inflamatórios, como IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α , em pacientes com depressão, que poderia levar a lesão neuronal. As evidências atuais apoiam a hipótese da inflamação na depressão, porém mais estudos são necessários para confirmar se os processos inflamatórios alteram estruturalmente e funcionalmente o SNC em pacientes com TDM.

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

1. Faculdade Eduvale de Avaré-SP

2. Faculdade Eduvale de Avaré-SP

3. Doutora e docente da UNESP Botucatu-SP

4. Doutor e docente da Faculdade Eduvale de Avaré-SP

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD), better known as depression, is a complex multifactorial mental illness, with involvement of several biological systems, that affects more than 300 million people worldwide. Studies to understand the neurobiology and pathophysiology of depression have been conducted for several decades. The present study aims to describe the hypothesis of inflammation and its involvement in the pathophysiology of MDD. This is a literature review of scientific articles from the Pubmed database from 2000 to 2022. The monoamine hypothesis is cited worldwide as the cause of depression because it causes a "chemical imbalance," but current evidence is unfavorable against maintaining the hypothesis as the cause of depression. The HPA axis and inflammation have been well accepted hypotheses in scientific society. Inflammation itself presents a great support by studies, such as neuroimaging and post-mortem brain studies with microglial activation, because high levels of inflammatory markers, such as IL-1 β , IL-2, IL-6, and TNF- α , were observed in patients with depression, which could lead to neuronal damage. Current evidence supports the hypothesis of inflammation in depression, but more studies are needed to confirm whether inflammatory processes structurally and functionally alter the CNS in MDD patients.

KEYWORDS: Major depressive disorder; inflammation; Neurobiology.

INTRODUÇÃO

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

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

O envolvimento das células gliais na patogênese do TDM também foi relatado, com a participação de células como astrócitos, oligodendrócitos e microglias, que participam dos processos inflamatórios, mielinização axonal do SNC, remodelação neuronal e sináptica (MÉNARD; HODES; RUSSO, 2016; JIA; GAO; HU, 2021; ZHOU et al., 2021; TIAN et al., 2022).

As evidências de achados clínicos indicam que a inflamação está ligada aos processos fisiopatológicos da depressão,

tendo em vista que pacientes com TDM apresentam alteração na expressão de mediadores inflamatórios, tais como citocinas, quimiocinas presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou na circulação periférica de pacientes deprimidos (SAKAMOTO et al., 2021).

Os estudos que buscam compreender melhor o aspecto fisiopatológico da depressão tem grande relevância para a comunidade científica, pois, visam alcançar melhores resultados, com maior eficiência e inovação em relação aos tratamentos já existentes para a depressão.

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

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, que foi realizada a partir da seleção de artigos dentre 2000 a 2022. Foi utilizado o seguinte banco de dados: PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: depression, inflammation, cytokines, Neurobiology e physiopathology, utilizando o operador booleano "AND", para fazer o cruzamento de dados entre a palavra-chave "depression". O período de coleta dos artigos foi de agosto à setembro de 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HIPÓTESE DA MONOAMINA: VISÃO BIOQUÍMICA/NEUROTRANSMISSOR
A hipótese da monoamina é a hipótese fisiopatológica da depressão mais conhecida, que foi descrita a mais de 50 anos e

aceita durante vários anos, com a finalidade de explicar a depressão (HIRSCHFELD, 2000). A hipótese se concentra na ideia de que há uma deficiência ou "desequilíbrio químico" em neurotransmissores no cérebro, particularmente se tratando da serotonina (5-HT) (Figura 1), que tem sido estudada amplamente durante mais de 50 anos (HIRSCHFELD, 2000; MON-CRIEFF et al., 2022; VASILIU, 2022).

A hipótese defende a ideia que os sintomas da depressão surgem devido a uma alteração em níveis de neurotransmissores, tais como a serotonina, dopamina (DA) e noradrenalina (NA), se baseando na evidência que os antidepressivos aumentariam os níveis desses neurotransmissores (DELGADO, 2000). Os primeiros antidepressivos criados com base nessa hipótese, foram os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que impedem a recaptação das monoaminas na fenda sináptica (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

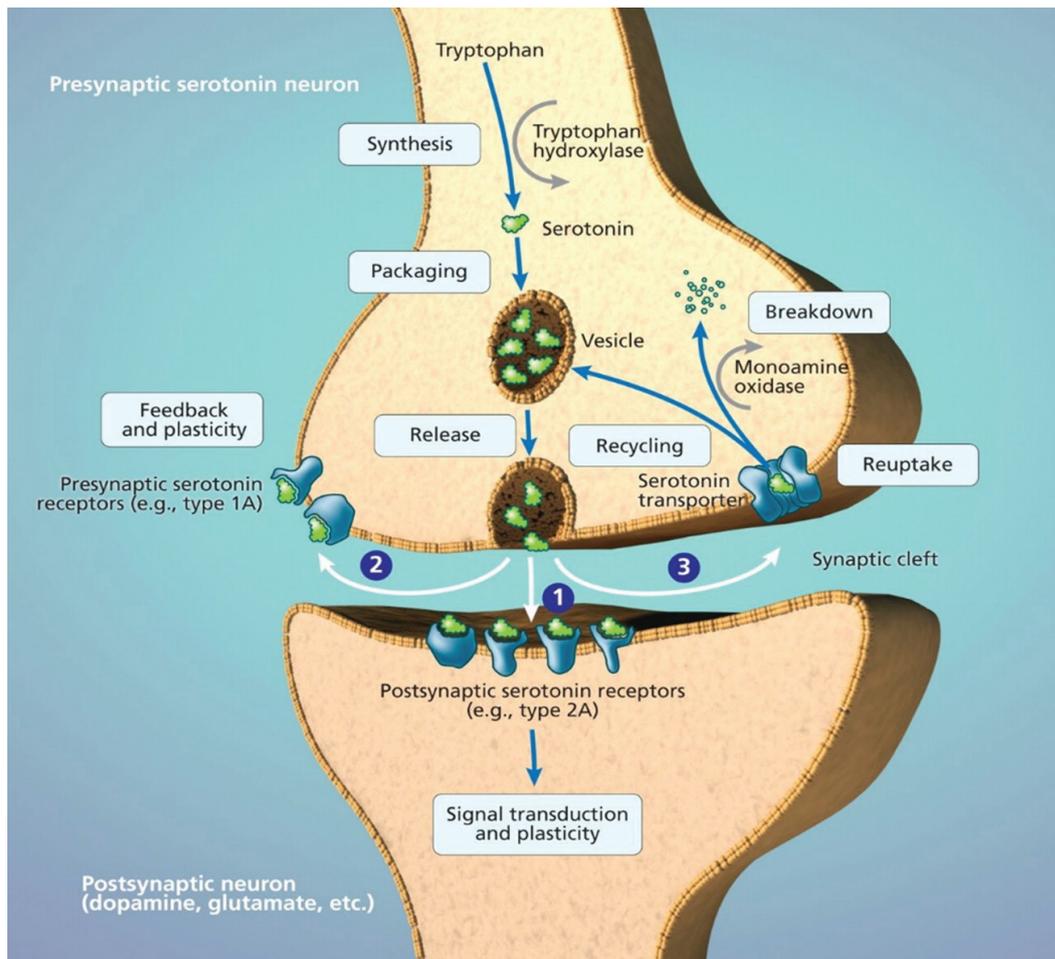
Porém, diversos estudos mostraram que a depleção de 5-HT, DA, e NA, não levou a alterações depressivas em pessoas saudáveis, o que levou a crer que a diminuição monoaminérgica não basta para causar depressão em indivíduos saudáveis (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021; MONCRIEFF et al., 2022). A hipótese também não explica a latência da resposta aos antidepressivos, porém segundo Boku et al. (2018) as hipóteses da neuroplasticidade e neurogênese podem explicar essa latência.

O artigo de Moncrieff et al. (2022) recentemente mostrou, através de diver-

análises, e de vários artigos, que não há nenhuma relação entre baixa serotonina e a manifestação da depressão. Apesar disso, a ação dos antidepressivos é desconhecida, porém, possivelmente atuam

em outras vias, como na redução da inflamação, de acordo com Köhler et al. (2018) o tratamento antidepressivo reduziu significativamente níveis de mediadores inflamatórios, tais como IL-6.

Figura 1: Síntese e transmissão da Serotonina



Fonte: Aan Het Rot, M.; Mathew, S. J.; Charney, D. S. Figura ilustrando a sinapse e síntese da serotonina. Mecanismos neurológicos no transtorno depressivo maior. Associação Médica Canadense, v. 18, n. 3, 2009.

HIPÓTESE DO EIXO HPA: VISÃO HORMONAL

Uma das hipóteses mais promissoras que tenta explicar a fisiopatologia e etiologia da depressão é através do eixo HPA, que possui uma íntima relação com o estresse, pois é um sistema que é ativado quando so-

mos expostos ao estresse (LOB; KIRSCHBAUM; STEPTOE, 2020). O eixo HPA possui um papel de regulação homeostática em resposta ao estresse, através da liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, para que então ocorra o estímulo na adenohipófise, onde

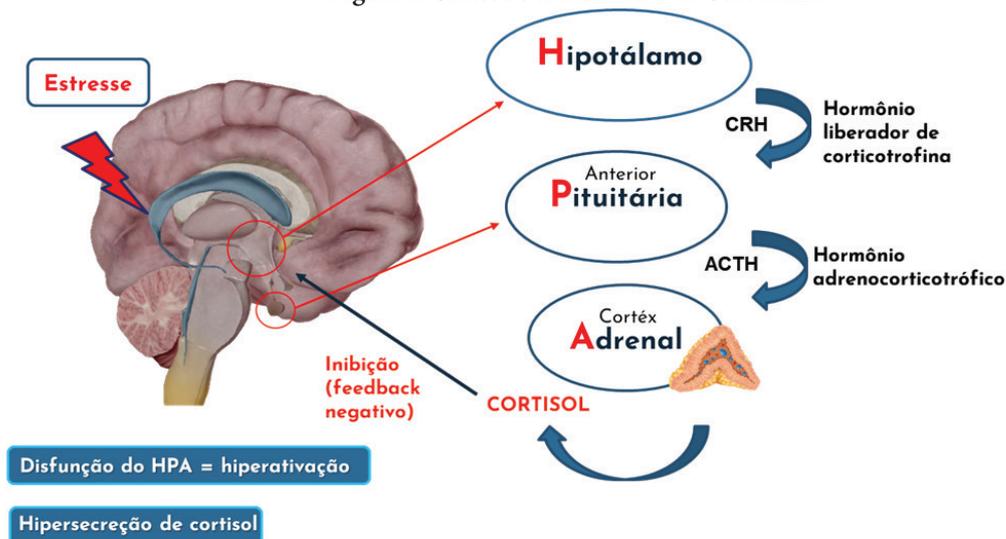
secretará o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que tem ação estimuladora no córtex adrenal, que irá realizar a liberação de cortisol, onde através de um feedback negativo, inibirá a secreção de CRH e ACTH, retornando a homeostase (BAO; MEYNEM; SWAAB, 2008; MIKULSKA et al., 2021).

No contexto da depressão (Figura 2), os achados clínicos mostram evidências de desregulação e hiperativação do eixo HPA, que está associado à depressão, com altos níveis de CRH e cortisol, relacionado com o comprometimento cognitivo, devido aos níveis altos de glicocorticoides (GCs), sendo o mais importante deles o cortisol, que em níveis elevados pode levar ao comprometimento de funções neurais (BOYER, 2000; SWAAB; BAO; LUCASSEN, 2005; KELLER et al., 2017). Estruturas como amígdala, córtex pré-frontal (CPF) e hipocampo desempenham um papel crítico no desenvolvimento da depressão. Estudos comprovam a importante função do hipocampo na patogênese da depressão, tendo

em vista que o hipocampo é uma estrutura importante para processos de consolidação de memórias e aprendi-zagem, e também apresenta uma rica distribuição de receptores para GCs (MIKUL-SKA et al., 2021; LOB; KIRSCHBAUM; STEPTOE, 2020). A hipercortisolemia medi-ado pela hiperativação do eixo HPA terá efeitos negativos no hipocampo, afetando a plasticidade hipocampal, neurogênese, gerando apoptose neuronal, e modificações no volume hipocampal (MIKULSKA et al., 2021).

Vários estudos relatam níveis elevados de interleucinas (IL-6, IL-1), proteína C-reativa (PCR), e fator de necrose tumoral (TNF- α), que são normalizados com a administração de antidepressivos, e que apresentam conexões bidirecionais entre a disfunção do eixo HPA e inflamação periférica e central, sendo atualmente dois eventos importantes na fisiopatologia da depressão (BAUMEISTER; LIGHTMAN; PARIANTE, 2016; SUGAMA; KAKINUMA, 2020; PEREIRA et al., 2022).

Figura 1: Síntese e transmissão da Serotonina



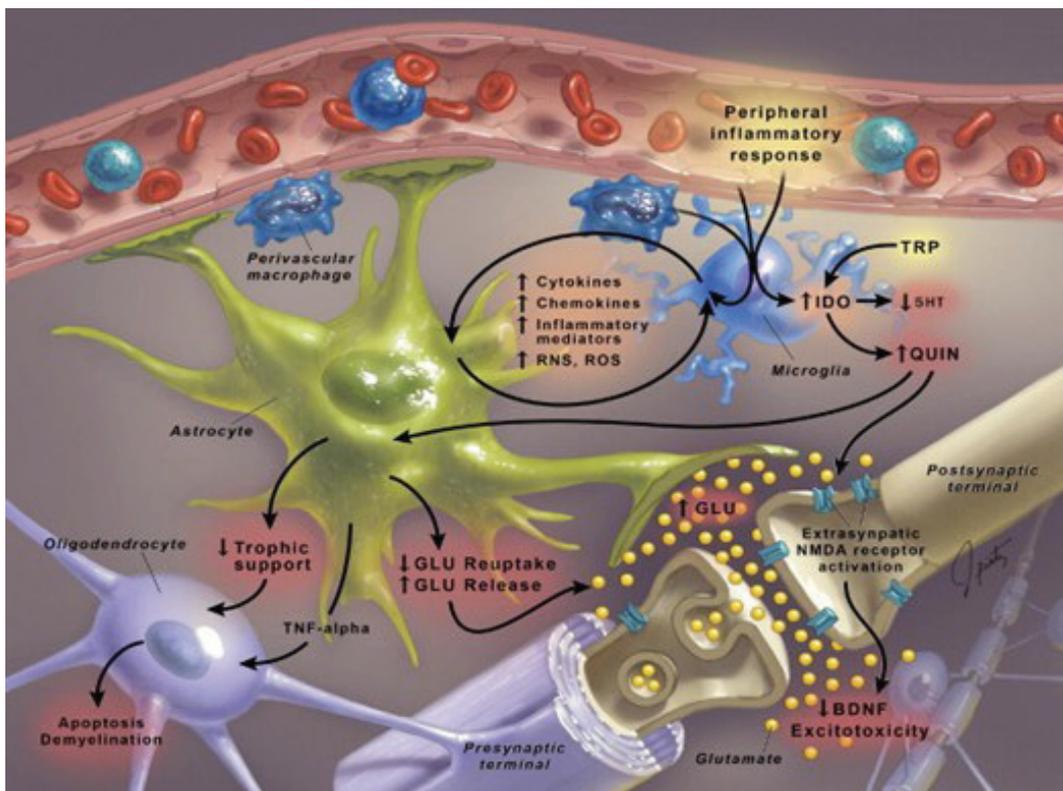
Fonte: Ilustração de autoria própria. Adaptado de fotos tiradas do programa “Human Anatomy Atlas” e do Google imagens.

INFLAMAÇÃO NA DEPRESSÃO: INTERAÇÃO NEURO-IMUNE

Como dito anteriormente, estudos clínicos relataram níveis elevados de mediadores inflamatórios na circulação periférica e LCR em pacientes com depressão (BAUMEISTER; LIGHTMAN; PARIANTE, 2016). A neuroinflamação faz parte das associações fisiopatológicas da depressão, sendo associada a diversos outros distúrbios do sistema nervoso, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e estando relacionada à indução de um comportamento do tipo depressivo em estudos com animais e humanos (TROUBAT et al., 2021).

A ativação de processos neuroinflamatórios geralmente podem vir através de citocinas periféricas produzidas por células imunes no sangue, tendo em vista que as citocinas podem atravessar a BHE, e agir diretamente em neurônios ou células gliais, como astrócitos, oligodendrócitos e microglia (MALHI; MANN, 2018). Ao ativar a microglia, inicia uma onda de liberação de mediadores inflamatórios, tais como citocinas e espécies reativas de nitrogênio (ERN) e oxigênio (ERO), que irão promover o recrutamento e ativação de outras microglias e astrócitos, que são estimulados a liberar glutamato (GLU) (MILLER; MALETIC; RAISON, 2009; SAKAMOTO et al., 2021) (Figura 3).

Figura 3 – Processo de neuroinflamação



Fonte: Miller, A. H.; Maletic, V.; Raison, C. L. Figura ilustrando o processo de neuroinflamação através da resposta imune periférica. Inflamação e seus descontentamentos: o papel das citocinas na fisiopatologia da depressão maior. *Psiquiatria biológica*, v. 65, n. 9. p. 732-741, 2009.

As células microgliciais são muito responsivas a eventos estressantes, como o estresse agudo, promovendo sua ativação e consequentemente a liberar mediadores inflamatórios (FRANK et al., 2007). A indução da ativação microglial em seu estado inflamatório pode depender de diversos fatores, tais como: níveis de GCs, condições ambientes, níveis de estresse e até mesmo condições neurodegenerativas (SUGAMA; KAKINUMA, 2020).

As evidências de processos neuroinflamatórios, como microgliose foram encontrados em cérebros post mortem de pacientes suicidas com TDM, e essas descobertas levaram a administração de medicamentos anti-inflamatórios no tratamento da depressão (MALHI; MANN, 2018). Os mecanismos inflamatórios fornecem uma boa explicação do por que pacientes com doenças autoimunes ou de característica infecciosa apresentam maior índice de desenvolvimento de depressão comparado com a população geral (MALHI; MANN, 2018).

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

gem às células gliais e neuronais que povoam o SNC, que ocorre por fagocitose para a homeostase da neurogênese (JIA; GAO; HU, 2021).

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

Atualmente, o SARS-CoV-2, responsável pela pandemia de COVID-19, também é um fator de preocupação em relações às doenças mentais. O SARS-CoV-2 promove uma inflamação sistêmica no paciente infectado, e disfunções imunológicas, tais como a tempestade de citocinas, que há uma enorme quantidade de citocinas circulantes, e tais disfunções podem levar a alterações cognitivas e de humor, que foram relatadas em pacientes no pós-COVID (SILVA et al., 2022).

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

CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAN HET ROT, M.; MATHEW, S. J.; CHARNEY, D. S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association*, v. 18, n. 3, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2630359/>. Acesso em: 05 Set. 2022.

BAO, A.; MEYNEN, G.; SWAAB, D. F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, v. 57, n. 2, p. 531 – 553, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165017307000677?via%3Dihub>. Acesso em: 28 Ago. 2022.

BOKU, S. et al. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 72, n. 1, p. 3 – 12, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.12604>. Acesso em: 05 Set. 2022.

BOYER, P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 102, p. 24 – 29, 2000. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0065-1591.2000.acp29-04.x>. Acesso em: 20 Ago. 2022.

BAUMEISTER, D.; LIGHTMAN, S. L.; PARIANTE, C. M. The HPA Axis in the Pathogenesis and Treatment of Depressive Disorders: Integrating Clinical and Molecular Findings. *Psychopathology Review*, v. 3, n. 1, p. 64 – 76, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.5127/pr.034413>. Acesso em: 16 Jul. 2022.

DELGADO, P. L. Depression: The Case for a Monoamine Deficiency. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 61, 2000. Disponível em: https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/12384_depression-case-monoamine-deficiency.pdf. Acesso em: 29 Jul. 2022.

FRANK, M. G. et al. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 21, n. 1, p. 47 – 59, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/>

- S0889159106000419?via%3Dihub. Acesso em: 06 Set. 2022.
- FILATOVA, E. V.; SHADRINA, M. I.; SLOMINSKY, P. A. Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, v. 10, n. 6, p. 1 – 29, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8224372/>. Acesso em: 17 Ago. 2022.
- HIRSCHFELD, R. M. A. History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 61, 2000. Disponível em: https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/13894_history-evolution-monoamine-hypothesis-depression.pdf. Acesso em: 20 Ago. 2022.
- IOB, E.; KIRSCHBAUM, C.; STEPTOE, A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Molecular Psychiatry*, v. 25, p. 1130 – 1140, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-019-0501-6>. Acesso em: 18 Jul. 2022.
- JIA, X.; GAO, Z.; HU, H. Microglia in depression: current perspectives. *Science China Life Sciences*, v. 64, n. 6, p. 911 – 925, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-020-1815-6>. Acesso em: 20 Ago. 2022.
- KELLER, J. et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Molecular Psychiatry*, v. 22, p. 527 – 536, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5313380/>. Acesso em: 17 Ago. 2022.
- KÖHLER, C. A. et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, v. 55, p. 4195 – 4206, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-017-0632-1>. Acesso em: 28 Ago. 2022.
- LIDDELOW, S. A. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, v. 541, p. 481 – 487, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404890/>. Acesso em: 29 Ago. 2022.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, v. 65, n. 9, P732-741, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680424/>. Acesso em: 28 Ago. 2022.
- MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. *The Lancet*, v. 392, n. 10161, p. 2299 – 2312, 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31948-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31948-2/fulltext). Acesso em: 02 Set. 2022.
- MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, v. 321, p. 138 – 162, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664582/>. Acesso em: 02 Set. 2022.

- MIKULSKA, J. et al. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sciences*, v. 11, n. 10, p. 1 – 28, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8533829/>. Acesso em: 03 Set. 2022.
- MONCRIEFF, J. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, p. 1 – 14, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0>. Acesso em: 05 Set. 2022.
- OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>. Acesso em: 09 Set. 2022.
- PEREIRA, G. C. et al. Microglia and HPA axis in depression: An overview of participation and relationship. *The World Journal of Biological Psychiatry*, v. 23, n. 3, p. 165 – 182, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2021.1939154>. Acesso em: 03 Set. 2022.
- SWAAB, D. F.; BAO, A.; LUCASSEN, P. J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, v. 4, n. 2, p. 141 – 194, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163705000048?via%3Dihub>. Acesso em: 05 Set. 2022.
- SUGAMA, S.; KAKINUMA, Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, v. 7, p. 1 – 8, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354620300764>. Acesso em: 07 Set. 2022.
- SAKAMOTO, S. et al. Inflamed brain: Targeting immune changes and inflammation for treatment of depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 75, n. 10, p. 304 – 311, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8683253/>. Acesso em: 29 Ago. 2022.
- SILVA, N. M. L. e et al. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology*, v. 209, p. 1 – 8, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8894741/>. Acesso em: 28 Ago. 2022.
- TIAN, H. et al. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*, v. 3, n. 3, p. 1 – 36, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301929/>. Acesso em: 03 Set. 2022.
- TROUBAT, R. et al. Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience*, v. 53, p. 151 – 171, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.14720>. Acesso em: 05 Set. 2022.
- VASILIU, O. Investigational Drugs for the Treatment of Depression (Part 1): Mono-

aminergic, Orexinergic, GABA-Ergic, and Anti-Inflammatory Agents. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 1 – 22, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.884143/full>. Acesso em: 15 Ago. 2022.

YANG, L. et al. Affective Immunology: The Crosstalk Between Microglia and Astro-cytes Plays Key Role? *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1 – 12, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01818/full>. Acesso em: 20 Ago. 2022.

ZHOU, B. et al. Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 1, p. 103 – 117, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-00930-0>. Acesso em: 06 Set. 2022.