



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE

LAÍS OLIVEIRA DE SOUZA

**INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES PSICONEUROIMUNOLÓGICAS NO
DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM
MULHERES**

Santo Antônio de Jesus - BA

2015

LAÍS OLIVEIRA DE SOUZA

**INFLUÊNCIA DAS INTERAÇÕES PSICONEUROIMUNOLÓGICAS NO
DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM
MULHERES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Bacharelado Interdisciplinar em Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel Interdisciplinar em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Leandro Lourenção Duarte

Santo Antônio de Jesus - BA

2015

RESUMO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a principal causa de incapacitação e ocupa o quarto lugar entre as dez principais causas de doenças, em nível mundial, e nas mulheres, a incidência de depressão é duas vezes maior que em homens. Existem diferentes hipóteses para explicar o desenvolvimento da depressão, destacando-se entre elas as hipóteses ligadas à Psiconeuroimunologia, que muitos sintomas depressivos estão ligados a diversos fatores provenientes da interação entre os sistemas nervoso central, endócrino e imunológico. O presente estudo tem o objetivo de analisar as interações psiconeuroimunológicas ligadas ao desenvolvimento do transtorno depressivo maior e as possíveis diferenças de gênero que estão implicadas na maior incidência da depressão em mulheres. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com base na pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, Scielo e Bireme, utilizando os descritores “psychoneuroimmunology and depression”, “gender and depression” e “psychoneuroimmunology and gender”. Os principais resultados encontrados foram: em relação aos homens, as mulheres apresentam (1) sistema imune mais responsivo, liberando, em situações de estresse, elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, que atuam estimulando a liberação de glicocorticoides, reduzindo os níveis de serotonina e induzindo “comportamento de doença”; (2) eixo HPA mais responsivo a situações de estresse, com maior liberação de glicocorticoides (3) estrogênio aumentando a resposta inflamatória, a resposta do eixo HPA ao estresse e diminuindo os níveis de serotonina; (4) estilo cognitivo negativo às situações de estresse recorrentes no cotidiano da mulher, em consequência do papel que lhe é atribuído na sociedade. Dessa forma, a partir dessa revisão de literatura, ficam claras as diferenças de gênero nas interações entre os sistemas nervoso, imune e endócrino e fatores psicossociais, que podem explicar a maior incidência de depressão em mulheres.

Palavras-chave: Psiconeuroimunologia, depressão, mulheres, gênero.

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), depression is the leading cause of disability and ranks fourth among the ten leading causes of disease worldwide, and in women, the incidence of depression is twice that in men. There are different hypotheses to explain the development of depression, foremost among them the assumptions connected with psychoneuroimmunology that many depressive symptoms are linked to several factors from the interaction between the central nervous, endocrine and immune. This study aims to analyze the interactions psychoneuroimmunologic linked to the development of major depressive disorder and possible gender differences that are implicated in higher incidence of depression in women. Therefore, a systematic literature review was performed, based on the literature in electronic databases Journals Portal CAPES, PubMed, Scielo and Bireme using the keywords "psychoneuroimmunology and depression", "gender and depression" and "psychoneuroimmunology and gender ". The main results were: compared to men, women are (1) more responsive immune system, releasing, under stress, high levels of proinflammatory cytokines, which act by stimulating the release of glucocorticoids, reducing serotonin levels and induce "sickness behavior"; (2) more responsive HPA axis to stress, with increased release of glucocorticoids (3) estrogen increases the inflammatory response, the HPA axis response to stress and decreasing serotonin levels; (4) negative cognitive style to the applicants stress situations in the woman's daily life, as a result of the role assigned to it in society. Thus, from this literature review are clear gender differences in the interactions between the nervous, immune and endocrine and psychosocial factors, which may explain the higher incidence of depression in women.

Keywords: psychoneuroimmunology, depression, women, gender.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma desordem psiquiátrica que está associada a uma pesada carga de morbidade e incapacidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo, dessa forma, um problema crescente e significativo de saúde pública (WHO, 2003). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a principal causa de incapacitação e ocupa o quarto lugar entre as dez principais causas de doenças, em nível mundial. Se as incidências persistirem, em 2020 estará em segundo lugar, ficando atrás somente da doença isquêmica cardíaca. Em um estudo transnacional que incluiu dezoito países, a prevalência do Episódio Depressivo Maior (EDM) variou entre 2,2% no Japão a 10,4% no Brasil. (KESSLER *et al.*, 2010).

De acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV*, 1994), no Transtorno Depressivo Maior deve haver obrigatoriamente duas semanas de humor depressivo ou perda de interesse, acompanhado de pelo menos quatro sintomas adicionais de depressão, tais como alterações psicomotoras e de sono; redução no grau de concentração e dificuldade para pensar; variação de peso corporal; perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa; pensamentos recorrentes de morte ou suicídio.

Existem diferentes hipóteses para explicar o desenvolvimento da depressão, destacando-se entre elas a hipótese monoaminérgica, que se baseia na deficiência das aminas biogênicas, particularmente noradrenalina, serotonina e dopamina; e a hipótese dos receptores cerebrais, que, com base no desequilíbrio de receptores serotoninérgicos, sugere um déficit na neurotransmissão dos receptores 5HT1A, e um excesso na neurotransmissão dos receptores 5HT2, levando ao aparecimento dos sintomas depressivos (HINDMARCH, 2001; CELADA, 2004). Contudo, essas hipóteses geram incertezas e deixam lacunas quanto à explicação dos mecanismos de desenvolvimento da depressão. Assim, vêm sendo discutidas outras hipóteses para explicar a biologia da depressão, destacando-se entre elas as hipóteses ligadas à Psiconeuroimunologia.

O termo Psiconeuroimunologia foi utilizado pela primeira vez em 1980 por Robert Ader para definir a “ciência que estuda as interações entre o comportamento, as funções neurais e endócrinas e os processos imunes”. Segundo Ader, esse mecanismo ocorre de forma bidirecional, onde os processos de imunorregulação são influenciados pelo cérebro e, por outro lado, as funções neurais e endócrinas e o comportamento são influenciados pelo sistema imunitário. A premissa central deste campo interdisciplinar é que o sistema neuroendócrino e

o sistema imune formam uma única rede integrada de defesa, onde cada componente possui uma função especializada e, ao mesmo tempo, responde à informação derivada dos outros componentes (ADER, 2000).

Estudos baseados na Psiconeuroimunologia demonstram que muitos sintomas depressivos estão ligados a diversos fatores provenientes da interação entre os sistemas nervoso central, endócrino e imunológico. O aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, observado em situações de estresse, resultaria nos sintomas relacionados à depressão (IRWIN, 2008). Nesse sentido, as citocinas pró-inflamatórias atuariam como neuromoduladores, mediando os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos (YIRMIYA *et al.*, 2000). Há indícios de que a hipersecreção de glicocorticoides e de citocinas pró-inflamatórias, durante situações de estresse, levaria a um prejuízo na neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica cerebral, alterações estas que refletiriam em alguns dos sintomas da depressão (LEONARD, 2001; MILLER, MALETIC; RAISON, 2009).

Grande parte dos estudos epidemiológicos demonstra que as mulheres possuem maior suscetibilidade a distúrbios psicológicos como a depressão, onde a incidência em mulheres é duas vezes maior que em homens (ANGST *et al.* 2002; ALMEIDA-FILHO *et al.*, 2004; BROMET *et al.*, 2011; MOLINA *et al.*, 2012). Diante desses dados, vêm surgindo hipóteses que procuram explicar a maior incidência de depressão em mulheres, baseadas em fatores biológicos (hormonais, imunológicos e endócrinos) (GRIGORIADIS; ROBINSON, 2007) e fatores psicossociais, como o papel da mulher na sociedade e a reação ao estresse (HYDE; MEZULIS; ABRAMSON, 2008).

O transtorno depressivo maior e sua relação com o gênero é um tema de grande importância clínica e social, que tem sido alvo de um grande número de estudos. Entretanto, este fenômeno deve ser tratado por um aspecto multifatorial, unindo os fatores biológicos, psicológicos e sociais, e não de forma reducionista. A Psiconeuroimunologia, sendo uma ciência multidisciplinar, que propõe uma ligação entre mente e corpo e a união de sistemas isolados em uma rede integrada, apresenta-se como uma disciplina de grande importância na busca por respostas para a relação entre depressão e gênero, por integrar diferentes dimensões humanas.

O presente trabalho tem o objetivo de analisar as interações psiconeuroimunológica no desenvolvimento do transtorno depressivo maior e as possíveis diferenças de gênero que estão implicadas na maior incidência da depressão em mulheres.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão sistemática da literatura, que é um levantamento retrospectivo de pesquisas na área de psiconeuroimunologia, que possibilitará a síntese dos estudos relevantes e apreciação da sua qualidade. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados eletrônicas Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, Scielo e Bireme utilizando os descritores “psychoneuroimmunology and depression”, “gender and depression” e “psychoneuroimmunology and gender”.

Foram incluídos neste estudo somente artigos que preencheram os seguintes critérios: serem publicados em revistas com International Standard Serial Number (ISSN); serem revisados por pares; serem publicados nos idiomas inglês, português e espanhol; não terem como tema principal comorbidades clínicas associadas à depressão; e possuírem o texto completo disponível para leitura. Teses, dissertações, resumo em anais de eventos científicos, resenhas, artigos duplicados e sem resumo foram excluídos.

Após a pesquisa na base de dados, as publicações foram pré-selecionadas de acordo com a leitura do título e resumo. Em seguida, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados, buscando identificar aqueles que se enquadravam na temática do estudo, originando, assim, a amostra final.

RESULTADOS

A pesquisa inicial resultou em 78.440 artigos, distribuídos por portal eletrônico pesquisado e termo indutor, de acordo com a tabela 1. Após a utilização dos critérios de inclusão foram encontrados 48.100 artigos. Em decorrência do grande número de artigos abarcados com o descritor “gender and depression” (47.983), impossibilitando a aplicação da metodologia de seleção, foi utilizada sua associação com o descritor “immunology”. Originando, assim, um conjunto de artigos mais focados na pesquisa em psiconeuroimunologia, que foram incluídos na seleção da amostra final.

A metodologia de seleção (leitura do título, resumo e, em seguida, do texto completo) foi aplicada, resultando na amostra final de 104 artigos (tabela 2). Destes, 60 artigos são de pesquisa científica e 44 de revisão bibliográfica, como mostrado na tabela 3. Também foram utilizados nessa revisão artigos identificados a partir das referências bibliográficas citadas nos artigos da amostra final.

Tabela 1. Distribuição dos artigos por termo indutor e portal pesquisado.

	Gender and depression	Gender and depression ((immunology))	Psychoneuroimmunology and depression	Psychoneuroimmunology and gender	Total
BVS	17.083	100	257	37	17.477
Portal da CAPES	26.470	88	646	46	27.250
PubMed	32.651	403	303	70	33.427
Scielo	286	-	-	-	286
Total	76.470	591	1.206	153	78.440

A revisão da literatura evidenciou que existe escassa produção nacional voltada para a pesquisa na psiconeuroimunologia sobre as diferenças de gênero na prevalência da depressão. Da amostra final apenas 1 artigo foi publicado no idioma português e foi o único com a temática completamente voltada para os aspectos psicossociais da depressão.

Tabela 2. Distribuição dos artigos por termo indutor e portal pesquisado após metodologia de seleção (leitura do título e resumo).

	Gender and depression ((immunology))	Psychoneuroimmunology and depression	Psychoneuroimmunology and gender	Total
BVS	4	8	1	13
Portal da CAPES	9	30	5	44
PubMed	25	17	5	47
Total	38	55	11	104

Para facilitar a análise dos artigos da amostra final, foi realizada a separação destes por temática principal, onde foram expostas as linhas de pesquisa predominantes na psiconeuroimunologia da depressão e diferenças de gênero. Dessa forma, os resultados foram

divididos nas seguintes seções: “Imunologia e citocinas”, “Hormônios esteroides sexuais”, “Eixo hipotálamo-pituitária” e “Aspectos psicossociais”.

Tabela 3. Distribuição dos artigos da amostra final por categoria e portal pesquisado.

	BVS	Portal da CAPES	PubMed	Total
Pesquisa Científica	2	23	35	60
Revisão Bibliográfica	11	21	12	44
Total	13	44	47	104

1 Imunologia e citocinas

As citocinas são polipeptídeos hidrossolúveis liberados por células do sistema imune, como monócitos e macrófagos, em situações de inflamação, infecção, danos teciduais e também homeostasia (ALLAN; ROTHWELL, 2003). Com base no perfil funcional de uma resposta imunitária, duas categorias gerais de citocinas podem ser distinguidas: citocinas pró-inflamatórias (Th1), que aumentam a resposta inflamatória, incluindo IL-1, 2, 6, IFN- γ e TNF- α ; e citocinas anti-inflamatórias (Th2), que atenuam as respostas inflamatórias, como IL-4, 10, 13 (JANEWAY; TRAVERS, 1997; KRONFOL; REMICK, 2000 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005).

Essas moléculas atuam em todos os tecidos do organismo, estimulando ou inibindo a inflamação, ativação imunitária, diferenciação ou morte celular, assim como a regulação da produção e a atividade de outras citocinas (ALLAN; ROTHWELL, 2003). No cérebro, além da atuação pela infiltração na barreira hematoencefálica ou sinalização indireta a partir da periferia, citocinas (incluindo IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6 e TNF- α), bem como os seus receptores, têm sido referidos como sendo produzidos no próprio sistema nervoso central, principalmente por astrócitos e microglia (BREder *et al.*, 1988, 1993; MCGEER;

MCGEER, 1995 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005). Verificou-se que a IL-1 pode estimular a produção de outras citocinas (tais como IL-6 e TNF- α) por astrócitos e microglia, promovendo assim os processos inflamatórios no cérebro (MAIER; WATKINS, 1998).

Além de infecção, inflamação e estresse físico, as citocinas pró-inflamatórias também são liberadas em situações de estresse psicossocial, onde é mostrado que o estresse agudo e crônico pode ativar vias inatas de sinalização do sistema imunológico, como o fator nuclear kappa-B (NF-kB), bem como citocinas imunitárias inatas, tais como a IL-6, que proporcionam uma ligação entre o estresse e a depressão (BIERHAUS *et al.*, 2003; LUCAS *et al.*, 2006; LEONARD; SONG, 1999; WATKINS *et al.*, 1998).

Grande número de estudos realizados na área da psiconeuroimunologia tem se voltado para a relação entre estresse psicológico, sistema imune e sistema neuroendócrino, e tem encontrado resultados que corroboram essa associação. Em estudo realizado com pacientes com depressão moderada a grave, foram observadas contagens de glóbulos brancos elevadas entre esses indivíduos, em comparação com controles saudáveis. A descoberta principal desta análise é que a contagem elevada de células brancas do sangue foi associada à depressão, mesmo após o ajuste para outros marcadores imunológicos, inflamatórios, e marcadores de estresse oxidativo, bem como para outros fatores (KOBROSLY; WIJNGAARDEN, 2010).

O nível médio de elastase, uma proteinase serina de grânulos primários de leucócitos polimorfonucleares (DEGER *et al.*, 1998) foi estatisticamente maior em pacientes com depressão, especialmente em pacientes com depressão maior, do que indivíduos saudáveis. Em contrapartida, em estudos realizados com pacientes deprimidos e controles saudáveis não foram observadas diferenças em relação à atividade fagocítica (ATANACKOVIC *et al.*, 2004) e foi encontrada diminuição no número e função das células natural killer (NK) nos pacientes deprimidos (KOBROSLY; WIJNGAARDEN, 2010).

Os principais marcadores de inflamação encontrados em associação com estresse crônico e depressão maior são as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, TNF- α e a proteína C-reativa (PCR). A grande maioria dos estudos encontrou aumento dos níveis de IL-6 em pacientes deprimidos, em comparação com controles saudáveis (BERK *et al.*, 1997; KIECOLT-GLASER *et al.*, 2002; LISI *et al.*, 2013; LIU; HO; MAK, 2012; MAES *et al.*, 1997; PIKE; IRWIN, 2006; YANG *et al.*, 2007). Somente um estudo não encontrou diferenças nos níveis de IL-6 entre sujeitos deprimidos e saudáveis (CARPENTER *et al.*, 2004).

A IL-6 também foi observada associada negativamente com a “autoeficácia” (crença positiva na própria capacidade de realizar ações para atingir os objetivos desejados) em crianças (CASERTA *et al.*, 2011) e com recursos psicossociais (como enfrentamento e autoestima) em homens e mulheres na meia-idade; e foi associada positivamente aos fatores de risco psicossociais (cinismo, hostilidade, desespero, depressão e exaustão vital) também em homens e mulheres na meia-idade (SJOGREN *et al.*, 2006). Além disso, foi constatada uma associação entre perturbações do sono e aumento dos níveis de IL-6 e do marcador de ativação endotelial ICAM (molécula de adesão intercelular solúvel) (MOTIVALA *et al.*, 2005).

Alguns autores encontraram aumentos nos níveis de IL-1, IL-6 e TNF- α no sangue periférico e no fluido cerebrospinal em pacientes com transtorno depressivo maior, comparados com controles saudáveis (LIU; HO; MAK, 2012) (MILLER; MALETIC; RAISON, 2009). IL-1 e TNF- α foram associadas positivamente com a ativação do córtex pré-frontal, correlacionado à recordação de palavras associadas à tristeza, mas não de palavras neutras (O'CONNOR; IRWIN; WELLISCH, 2009).

Níveis maiores do que os normais de PCR têm sido repetidamente observados em pacientes com depressão (LANQUILLON *et al.*, 2000), além de serem associados com a gravidade da depressão (HAFNER *et al.*, 2008). Níveis mais elevados de PCR também foram observados em pacientes (homens e mulheres) com remissão após um estado depressivo (DANNER *et al.*, 2003). Em uma amostra de idosos saudáveis, os níveis de PCR e de IL-6 foram preditores de sintomas cognitivos da depressão 12 anos mais tarde (GIMENO; MARMOT; SINGH-MANOUX, 2008).

Em estudo realizado com pacientes deprimidos, os pacientes que tinham altos níveis de ideação suicida apresentaram níveis elevados de inflamação, particularmente marcados por IL-6 e PCR, quando comparados com pacientes cujos níveis de ideação suicida eram mais baixos. Além disso, apenas os pacientes com altos níveis de ideação suicida apresentaram níveis significativamente mais elevados de inflamação, quando comparados com controles saudáveis (O'DONOVAN *et al.*, 2013). Laurin *et al* (2009) realizaram um estudo de base populacional onde foi demonstrada uma associação entre níveis elevados de PCR e comprometimento cognitivo.

Demais citocinas pró-inflamatórias também foram observadas elevadas em pacientes deprimidos, como a IL-18 e IL-12, que foram encontradas com níveis aumentados em indivíduos com transtorno depressivo maior, em comparação com controles saudáveis (LEE; KIM, 2006). Em indivíduos com TDM, a IL-18 foi positivamente correlacionada com tristeza

induzida pela ativação do sistema μ -opióide (envolvido na adaptação ao estresse e regulação da emoção) no córtex cingulado anterior subgenual, gânglio basal ventral e amígdala. (PROSSIN *et al.*, 2011).

Dados pré-clínicos e clínicos demonstram que os tratamentos antidepressivos são associados com diminuição nos marcadores inflamatórios (HASHIOKA *et al.*, 2007) (JANSSEN *et al.*, 2010). Muitos antidepressivos têm atividades imunoreguladoras significativas, tais como a redução do número de células Th1 secretoras de IFN- γ , alterando a produção de IL-6 e IL-10 e a inibição da produção pela microglia de IL-6 e de óxido nítrico induzida por IFN- γ (HASHIOKA *et al.*, 2007). Pacientes com depressão maior tratados com antidepressivos apresentaram níveis de IL-6, IL-1 e TNF- α significativamente menores (CASTANON *et al.*, 2002).

A presença, em pacientes deprimidos, de marcadores imunológicos e de inflamação, assim como a íntima relação entre as citocinas pró-inflamatórias e modificações do humor, são indícios da participação das citocinas na etiologia da depressão, uma teoria conhecida como “a hipótese das citocinas da depressão”. De acordo com essa hipótese, o aumento das concentrações plasmáticas das citocinas pró-inflamatórias promove alterações nos sistemas nervoso e endócrino, levando ao surgimento dos sintomas depressivos (MAES, 1995, 1999 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005).

1.1 Neurotransmissão serotoninérgica

Distúrbios na neurotransmissão de serotonina (5-HT) são característicos na fisiopatologia da depressão maior (SCHILDKRAUT, 1965; RESSLER; NEMEROFF, 1999, 2000; DURSUN *et al.*, 2001 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005), e as citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-2, IL-6 e IFN- γ , tem sido mostradas diminuindo a disponibilidade desse neurotransmissor em regiões do cérebro relacionadas com a depressão maior, incluindo o hipotálamo, hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal (DUNN *et al.*, 1999 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005).

A síntese de 5-HT é dependente da biodisponibilidade do triptofano (TRP), seu precursor. As citocinas pró-inflamatórias podem ativar a indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), a enzima que metaboliza o TRP, reduzindo, dessa forma, sua disponibilidade para síntese de 5-HT. Assim, uma hiperestimulação da IDO por essas citocinas pode conduzir à depleção nos níveis séricos de TRP, levando a uma redução significativa da síntese de 5-HT (HEYES *et al.*,

1992; STONE; DARLINGTON, 2002 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005; MULLER; SCHWARZ, 2007).

Níveis plasmáticos inferiores de serotonina foram observados em pacientes deprimidos, em comparação com controles saudáveis. Além disso, pacientes em tratamento do câncer com citocinas desenvolvem uma diminuição drástica nos níveis de triptofano (LI *et al.*, 2010), que foram encontrados relacionados negativamente com as concentrações séricas de IL-6. (MAES, 1995 ; KUBERA; MAES, 2000 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005). Também foi encontrada uma redução difusa de locais de recaptção de 5-HT no córtex pré-frontal de pacientes suicidas (ARANGO; UNDERWOOD; MANN, 2002).

1.2 “Comportamento de doença”

Citocinas liberadas durante uma resposta imune à doença, lesão, infecção ou estresse psicológico provocam um conjunto organizado de comportamentos com o intuito de prolongar a sobrevivência e melhorar a recuperação. Primordialmente denominado “comportamento de doença” (KENT *et al.*, 1992), esse fenômeno é acionado quando citocinas pró-inflamatórias ativam cascatas de sinalização que agem sobre os circuitos neuronais, provocando esses comportamentos, que incluem diminuição da socialização, alimentação, higiene e atividade sexual, desaceleração psicomotora, aumento da sensibilidade à dor, distúrbios do sono, e resposta alterada a estímulos afetivos e de recompensa (maior sensação de medo, diminuição da interação social e diminuição das respostas por substâncias palatáveis em animais de laboratório (DALLA *et al.*, 2009; KENT *et al.*, 1992).

O comportamento de doença induzido por citocina não é patológico por si só, é a expressão de um estado de motivação desencadeado pela ativação do sistema imune inato periférico. É considerado tão normal quanto a resposta de medo que ocorre em situações de exposição à ameaça de um predador. Entretanto, pode tornar-se um comportamento de doença patológico quando ocorre fora de contexto (sem estímulo inflamatório) ou quando possui intensidade e duração exageradas (KENT *et al.*, 1992).

Como exemplo, a ativação crônica do sistema imune inato pode levar ao desenvolvimento de transtornos depressivos em situações de tratamento prolongado com citocinas. Pacientes tratados com IL-2 ou IFN- α para hepatite C ou câncer desenvolvem nas primeiras etapas episódio de comportamento de doença, marcado por sintomas como febre, anorexia, dor, fadiga. Nas fases posteriores do tratamento, até um terço dos pacientes

desenvolvem alterações de humor que são características da depressão, como tristeza, humor deprimido e ideação suicida (DANTZER, 2009).

1.3 Liberação de glicocorticoides

Citocinas pró-inflamatórias estimulam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), promovendo a secreção do fator de liberação de corticotropina (CRF), que pode ser um dos mecanismos pelos quais a inflamação induz sintomas depressivos (NEMEROFF *et al.*, 1988). A ativação do eixo HPA resulta no aumento da secreção de glicocorticoides pelas adrenais. Normalmente, o aumento do cortisol circulante promove a diminuição da atividade do eixo HPA por ligação do cortisol aos receptores no hipotálamo e pituitária (mecanismo de *feedback* negativo). Além disso, os glicocorticoides possuem efeitos imunossupressores, amortecendo a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a liberação de citocinas anti-inflamatórias, promovendo também um mecanismo de *feedback* negativo com as citocinas pró-inflamatórias (FRANK *et al.*, 2010, SORRELLS; SAPOLSKY, 2007 *apud* BLUME; DOUGLAS; EVANS, 2011).

No entanto, a depressão está associada com o cortisol elevado e com inflamação crônica, o que demonstra desregulação no mecanismo de controle do cortisol (KRONFOL *et al.*, 1986, MAES *et al.*, 1991, MILLER *et al.*, 1999 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005). Essa desregulação pode ser desencadeada pela perda de sensibilidade dos glicocorticoides nos seus tecidos alvos. As citocinas pró-inflamatórias, quando em níveis elevados, promovem diminuição da sinalização dos glicocorticoides, através de alterações em seus receptores (MILLER *et al.*, 1999 *apud* SCHIEPERS; WICHERS; MAES, 2005). Estudos demonstram que pacientes deprimidos exibem reduzida ligação de cortisol ao seu receptor (GR) nas células mononucleares do sangue periférico (PARIANTE; MILLER, 2001 *apud* MILLER, 2010). (Os mecanismos pelos quais as citocinas pró-inflamatórias induzem perda de sensibilidade dos receptores de glicocorticoides serão discutidos na seção 3).

1.4 Diferenças de gênero

A prevalência da maioria das doenças autoimunes, a exemplo de lúpus eritematoso, doença de Graves, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide e esclerose múltipla é maior em

mulheres em relação aos homens (O'CONNOR *et al.*, 2007). Isso pode ser explicado por estudos que mostram uma maior responsividade do sistema imune feminino em situações de hemorragia e sepse (SCHRODER *et al.*, 1998 *apud* BLUME; DOUGLAS; EVANS, 2011) e infecções bacterianas, onde as mulheres apresentaram melhor capacidade de resposta celular ao estímulo do TLR4, na presença de lipopolissacarídeos (LPS), com maior produção de IL-6 por monócitos (O'CONNOR *et al.*, 2007).

Além disso, o sistema imune feminino também apresenta uma maior responsividade em situações de estresse psicológico e maior associação com o surgimento de sintomas depressivos. Em estudo onde homens e mulheres receberam doses de endotoxina, as mulheres apresentaram aumentos nos níveis de IL-6 significativamente associados ao aumento de humor deprimido, enquanto que para os homens não houve relação significativa. Além disso, para as mulheres, os aumentos de IL-6 foram associados quase que exclusivamente com maior atividade neural relacionada à dor social (EISENBERGER *et al.*, 2009).

Homens com sintomas depressivos apresentaram níveis de IL-1RA (antagonista do receptor de IL-1) mais elevados e níveis mais baixos de IL-1- β , quando comparados com os homens não-deprimidos. Nas mulheres deprimidas essa tendência não foi significativa (OVASKAINEN *et al.*, 2009). Eisenberger *et al.* (2010) demonstraram, em estudo com pacientes saudáveis, que a administração de endotoxina levou a aumentos significativos em IL-6 e TNF- α , bem como em sentimentos de desconexão social e humor deprimido, com as mulheres apresentando maiores aumentos na desconexão social, duas horas pós-injeção.

Essas diferenças nas respostas do sistema imune entre homens e mulheres parecem ser mediadas pelos hormônios sexuais, com o estrogênio afetando as respostas imunitárias inatas (HARKONEN; VANEN, 2006). Em estudos realizados com ratos, o estrogênio foi mostrado aumentando a expressão de moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias (MURPHY *et al.*, 2004; CUTOLO *et al.*, 2004 *apud* DARNALL; SUAREZ, 2009), e a testosterona suprimindo a função imunitária, o que é demonstrado na lentificação da cicatrização cutânea para os machos (FIMMEL e ZOUBOLIS, 2005 *apud* DARNALL; SUAREZ, 2009).

2. Hormônios esteroides sexuais

Os hormônios esteroides sexuais, testosterona e estrógenos, são liberados por células testiculares e ovarianas, respectivamente, sob regulação do eixo hipotálamo-pituitária-gônadas. A síntese desses hormônios é realizada a partir do colesterol, que é convertido em

testosterona, comumente encontrada nos sexos masculino e feminino (ZHENG *et al.*, 2002). No entanto, a subsequente conversão da testosterona nos homens em 5 α -desidrotestosterona (DHT-5 α) e nas mulheres em 17 β -estradiol é regulada por duas enzimas importantes, 5 α -redutase e aromatase, respectivamente. A testosterona na presença de 5 α -redutase é convertida no esteroide masculino 5 α -DHT. A aromatase, por sua vez, converte a testosterona nas mulheres no esteroide 17 β -estradiol. Assim, uma ligeira alteração na atividade de 5 α -redutase e da aromatase pode influenciar a produção desses hormônios sexuais (5 α -DHT e 17 β -estradiol) (SAMMY *et al.*, 2003).

A 5 α -redutase e a aromatase, juntamente com outras enzimas envolvidas na síntese de esteroides sexuais, estão presentes em células imunitárias, incluindo células T e células do baço (CHAUDRY *et al.*, 2003). Foi descoberto que, no sexo masculino, houve um aumento significativo na atividade da 5 α -redutase nas células T, seguinte a trauma-hemorragia (SCHNEIDER *et al.*, 2000). A atividade da aromatase nas células T de homens, por outro lado, foi relativamente baixa e não alterada após trauma-hemorragia. Assim, um aumento na atividade de 5 α -redutase nas células T pode causar uma elevação na síntese de 5 α -DHT por estas células. O aumento de 5 α -DHT está correlacionado com uma diminuição das funções de células T após trauma-hemorragia (SAMMY *et al.*, 2003).

Quase todas as células, incluindo as células do sistema imune, expressam receptores para andrógenos e estrógenos (ORSHAL; KHALIL, 2004). Ambos os hormônios possuem receptores localizados no citoplasma e núcleo da célula (ZHENG *et al.*, 2002). Assim, andrógenos e estrógenos medeiam as suas ações através da ativação dos fatores de transcrição e alteração da sinalização ao nível nuclear (mecanismo genômico) e ativação rápida de cascatas de sinalização da quinase e modulação dos níveis de cálcio intracelulares (mecanismo não-genômico) (HEINLEIN; CHANG, 2002). Além disso, existem evidências que sugerem a capacidade das células imunes de sintetizarem os esteroides sexuais (ZHENG *et al.*, 2002).

Os hormônios esteroides sexuais atuam em receptores nas células imunes, provocando imunossupressão (testosterona) ou imunoativação (estrogênio), levando homens e mulheres a exibirem respostas imunológicas diferenciadas, com as mulheres apresentando um sistema imunológico mais responsivo em comparação com os homens. O que reflete na maior incidência de doenças autoimunes em mulheres, com mais de 80% dos pacientes com diagnóstico de doença de Graves, doença de Addison, e lúpus eritematoso sistêmico (LES) (COOPER; STROEHLA, 2003) e 65-70% dos pacientes diagnosticados com artrite

reumatoide, esclerose múltipla e miastenia grave serem do sexo feminino (SELMI, 2008); e na maior propensão dos homens a infecções após lesão (PURCELL *et al.*, 2006).

Resultados de estudos com animais mostram que a administração de estrogênio (E2) em fêmeas ovariectomizadas, após trauma-hemorragia, leva a mudanças profundas em funções imunológicas, em comparação com as fêmeas ovariectomizadas que não receberam estrogênio. Esses resultados indicam que nas fêmeas ovariectomizadas a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1b, IL-6 e IL-12) estava significativamente deprimida após trauma-hemorragia. No entanto, a administração de uma única dose de estrogênio em fêmeas ovariectomizadas no início da reanimação resultou na normalização parcial da capacidade de liberação de citocinas pró-inflamatórias (KNOFERL *et al.*, 2001).

Angele *et al* (1997) mostraram que a função de esplenócitos em ratos fêmeas pré-tratadas com testosterona foi comparável à função dos esplenócitos nos machos, após trauma-hemorragia. Wichmann, Ayala e Chaudry (1997) atestaram, através de estudo com ratos machos, que apenas os animais castrados apresentaram níveis significativamente elevados de IL-6, liberada por células de Kupffer, que se acredita contribuir para a resposta inflamatória sistêmica a trauma-hemorragia. Além disso, estudos de castração em modelos animais de doenças autoimunes têm demonstrado um papel protetor potente de andrógenos em suprimir o processo de doença autoimune, o que indica uma depressão significativa e/ou o controle do sistema imunitário por andrógenos (LUSTER; PFEIFER; TUCKER, 1985).

A administração de E2 também foi apontada restaurando as funções cardiovasculares, hepatocelulares e imunológicas seguintes a trauma-hemorragia em roedores machos (MIZUSHIMA *et al.*, 2000). O tratamento com estrogênio de homens ou de ratos ovariectomizados, após trauma-hemorragia, impede a alteração nas funções de macrófagos (CHOUdry; BLAND; CHAUDRY, 2007). Em estudo realizado com 5192 pacientes em centro de trauma, Deitch *et al.* (2007) constataram que as mulheres em idade fértil tiveram uma melhor resposta fisiológica a graus semelhantes de choque e trauma do que os homens.

Nos homens, os níveis de andrógenos declinam ao longo de muitos anos, entretanto, nas mulheres, os níveis de estrógenos variam ao longo do ciclo menstrual mensal. As flutuações hormonais no ciclo menstrual incluem concentrações crescentes de estrógeno e baixas concentrações plasmáticas de progesterona na fase folicular, e elevados níveis de estrógeno plasmático na fase lútea. Se ocorrer a gravidez, a luteólise é impedida e os níveis de estrógeno e progesterona permanecem elevados. Na menopausa, com a depleção dos folículos, as concentrações dos hormônios sexuais caem para níveis muito baixos. Em usuárias de contraceptivos orais as concentrações plasmáticas de estrógeno e progesterona são

baixas (BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005). Por isso a importância dos estudos com mulheres considerarem a fase do ciclo menstrual e o uso ou não de contraceptivos orais (questão metodológica abordada na revisão de Darnall e Suarez, 2009).

Em estudo realizado com adolescentes, foi demonstrado que a situação de pós-menarca está relacionada ao humor depressivo. Antes da puberdade (quando ocorre grande liberação de hormônios sexuais) a prevalência de depressão é um pouco maior em meninos; depois da puberdade, a prevalência é aumentada nas meninas em relação aos meninos (MILLER; GIRGIS; GUPTA, 2009). O estrogênio parece ter um papel importante nessa prevalência, já que foi mostrado reduzindo as concentrações de triptofano e serotonina em mulheres (AMIN, 2005; FINK *et al.*, 1996), intensificando a sensibilidade do córtex pré-frontal ao estresse em animais (SHANSKY *et al.*, 2006) e aumentando os níveis de IL-6 e TNF- α em mulheres (O'BRIEN *et al.*, 2007).

3. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

A atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é comandada pela secreção do fator liberador de corticotrofina (CRF) e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo, os quais ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela pituitária, que, por sua vez, estimula a secreção de glicocorticoides pelo córtex adrenal (HARBUSZ, 2002). Os glicocorticoides, então, interagem com seus receptores em múltiplos tecidos-alvo, incluindo o eixo HPA, onde são responsáveis pela inibição negativa por feedback da secreção do ACTH pela pituitária e de CRF e AVP a partir do hipotálamo (BUCKINGHAM *et al.*, 1997; LICINIO; FROST, 2000).

Os glicocorticoides são secretados em resposta ao estresse, e levam a um aumento de substratos energéticos, à estimulação do tônus cardiovascular e redução dos processos anabólicos caros, como o crescimento, a reprodução, as respostas imunitárias e respostas inflamatórias circulantes. Estresse prolongado ou hipersecreção de glicocorticoides podem levar a imunossupressão (CORRIGAN, 1998). A imunoregulação pelo glicocorticoide é orquestrada pela ligação específica de GCs nos dois receptores citoplasmáticos distintos, o receptor de mineralocorticoides (MR) e o receptor de glicocorticoides (GR), através do qual a maior parte (se não todos) dos efeitos sobre o sistema imunitário é mediada (MALARKEY; MILLS, 2007).

O cortisol inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias no nível do DNA através do bloqueio dos genes responsáveis pela sua produção e por indução da produção de NFkB, uma proteína que se liga e neutraliza importantes fatores de transcrição de citocinas. As citocinas que são reguladas negativamente pelo cortisol e outros glicocorticoides incluem IL-1, IL-2, TNF- α e IFN- γ . Além disso, os glicocorticoides favorecem a produção das citocinas anti-inflamatórias, especialmente nas baixas concentrações de glicocorticoides (CORWIN; PAJER, 2008).

Essa associação entre o eixo HPA e o sistema imune ocorre de forma bidirecional, já que enquanto o cortisol inibe a secreção das citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α), essas mesmas citocinas estimulam a secreção de cortisol, atuando diretamente sobre as células do córtex adrenal e, indiretamente, através de estimulação da liberação de CRF a partir do hipotálamo e ACTH da hipófise anterior. IL-2 é um conhecido estimulador CRF e ACTH (CORWIN; PAJER, 2008). Essa relação bidirecional caracteriza um mecanismo de *feedback* negativo, com o cortisol controlando os mecanismos inflamatórios.

3.1 Depressão

Em estudo realizado por Jarcho *et al* (2013) foi mostrado que as mulheres com depressão apresentaram maiores concentrações de cortisol diurno, em comparação com mulheres não-deprimidas. As mulheres deprimidas e não-deprimidas diferiram com relação à resposta ao teste de supressão com dexametasona. A supressão do cortisol por dexametasona foi mais fraca para as mulheres deprimidas do que para as mulheres não-deprimidas. Além disso, maior gravidade da depressão foi fortemente associada com maiores picos de cortisol diurno, o sugere a participação do eixo HPA na patogênese dessa desordem psiquiátrica. Em contrapartida, Brouwer *et al* (2005) não encontraram diferenças no funcionamento do eixo HPA entre pacientes deprimidos e controles saudáveis, em contraste com a maior parte da literatura (KJELLMAN *et al.*, 1993; YOUNG; CARLSON; BROWN, 2001).

A hiperatividade do eixo HPA está associada a alguns sintomas depressivos como disforia, insônia e anorexia (CORWIN; PAJER, 2008). Ainda, glicocorticoides estimulam o metabolismo do triptofano, através da via do ácido quinolínico no fígado, resultando diretamente na diminuição das concentrações de serotonina do sistema nervoso central, o que leva a alterações de humor e modulação da ansiedade (ZHOU *et al.*, 1993). Os glicocorticoides também estão envolvidos na perda de neurônios no hipocampo, provocando

modulações nas emoções, que podem levar ao surgimento de sintomas depressivos (SAPOLSKY; PULSINELLI, 1985).

Entretanto, além da hiperatividade do eixo HPA, indivíduos com depressão são encontrados também com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, o que sugere uma desregulação no mecanismo de *feedback* negativo (HARBUZ, 2002). Essa desregulação pode ser desencadeada por perda de sensibilidade dos tecidos-alvo aos glicocorticoides, como é mostrado por Bauer *et al* (2000), que encontraram estresse crônico e depressão associados a elevações significativas nos níveis de cortisol e reduzida sensibilidade linfocítica aos GCs *in vitro*. Isso sugere que níveis cronicamente elevados de cortisol podem produzir um estado de resistência aos esteroides, permitindo aos linfócitos responder com menos intensidade aos GCs.

3.2 Resistência aos glicocorticoides

Resistência adquirida a glicocorticoides é encontrada no sistema nervoso central e no sistema imune após o stress psicossocial prolongado (BRUNDU *et al.*, 2006). Bauer *et al* (2003) mostraram que a supressão induzida por GCs na proliferação de linfócitos e produção de citocinas foi menos acentuada em indivíduos deprimidos, em comparação com os controles saudáveis. A resistência a glicocorticoides tem sido descrita em pacientes com doenças inflamatórias agudas ou crônicas tais como a sepse, asma, artrite reumatoide, colite ulcerativa, e AIDS, os quais são doenças que têm alta comorbidade com perturbações afetivas (PACE; HU; MILLER, 2007).

Fatores genéticos e ambientais podem contribuir para a função prejudicada do receptor de glicocorticoide (Figura 1). Numerosos polimorfismos e mutações do GR têm sido associados com a resistência a glicocorticoides e com várias doenças (MANENSCHIJN *et al.*, 2009). O processamento alternativo da transcrição primária de GR humano produz múltiplas isoformas. (ZHOU; CIDLOWSKI, 2005). O aumento da expressão da isoforma GRB - uma forma inativa do GR que compete com a forma ativa GRa - pode causar resistência relativa aos glicocorticoides (LEWIS-TUFFIN; CIDLOWSKI, 2006). O aumento da expressão de GRB é estimulado por citocinas pró-inflamatórias e foi encontrado em células imunitárias dos pacientes com várias condições inflamatórias (WEBSTER, *et al.* 2001).

Além dessa atuação estimulando a expressão de GRB, as citocinas pró-inflamatórias também atuam inibindo a translocação de GR do citoplasma para o núcleo e inibindo a

transcrição de genes mediada por GR (PARIANTE *et al.*, 1999), impedindo, assim, a atuação dos glicocorticoides. Esses mecanismos de ação das citocinas nos receptores de glicocorticoides levariam à desregulação dos mecanismos de *feedback* negativo do cortisol, permitindo que situações com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a depressão, sejam acompanhadas de elevadas concentrações de cortisol.

Fitzgerald *et al* (2006) avaliaram as respostas de vasoconstrição dos glicocorticoides em pacientes deprimidos, já que os corticosteroides influenciam o tônus vascular, promovendo vasoconstrição cutânea (BRENNER; TROY; BALLERMAN *et al.*, 1989). A principal conclusão deste estudo é que, em indivíduos deprimidos, quanto maior a concentração de TNF- α , menor a pontuação no teste de vasoconstrição (o que implica menos sensibilidade ao GR cutâneo).

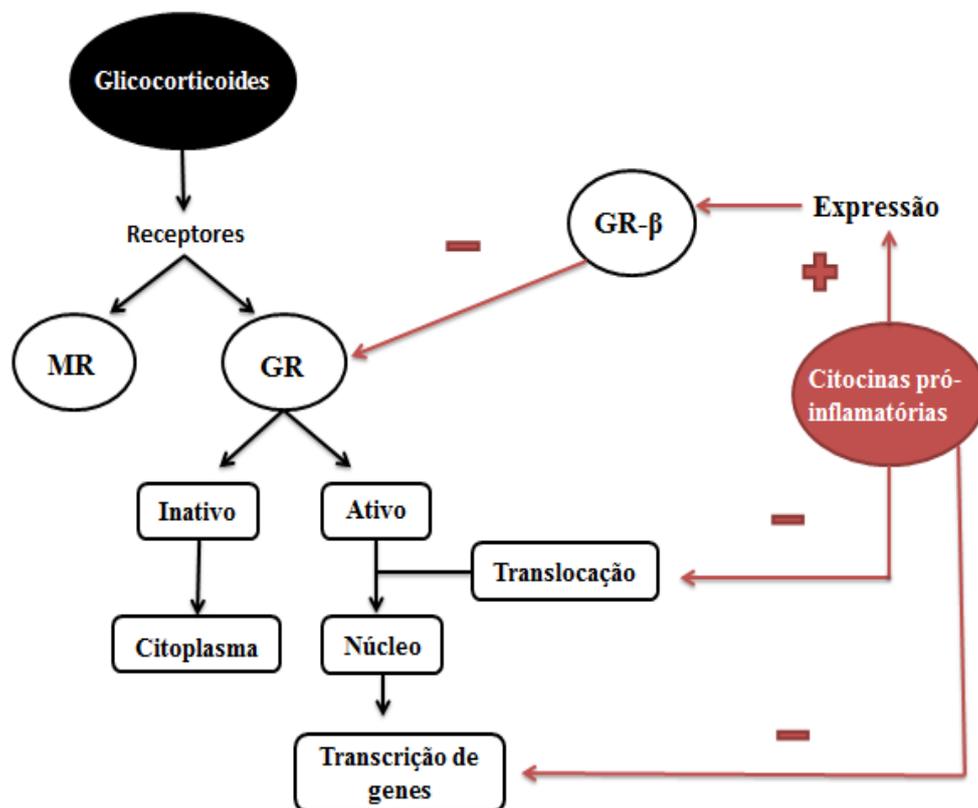


Figura 1: Mecanismos pelos quais as citocinas induzem perda de sensibilidade aos glicocorticoides. Fonte: Pariante *et al.*, (1999); Zhou; Cidlowsky, (2005); Lewis-Tuffin; Cidlowsky, (2006). Elaboração: SOUZA, L. O., 2015.

3.3 Diferenças de gênero

Hormônios sexuais, principalmente o estradiol, parecem exercer uma influência marcada sobre a reatividade da resposta do eixo HPA em roedores, assim como em seres humanos. Estudos em animais mostram que a ovariectomia leva a atenuação das respostas do eixo HPA, e a reposição de estradiol induz estimulação do eixo (NORMAN *et al.*, 1992). Da mesma forma, um tratamento de curto prazo com estradiol leva a respostas de ACTH e cortisol ao estresse aumentadas em homens jovens saudáveis (KIRSCHBAUM *et al.*, 1996) e um tratamento de duas semanas com DHEA, um precursor de esteroides sexuais, aumenta a resposta ao stress de ACTH em mulheres pós-menopáusicas idosas (KUDIELKA *et al.*, 1998).

Kirschbaum *et al* (1999) realizaram um estudo com homens, mulheres na fase lútea e folicular do ciclo menstrual e usuárias de contraceptivos orais (CO), para comparar o funcionamento do eixo HPA. Os homens apresentaram as maiores respostas do eixo HPA nos níveis basais em comparação com as mulheres, independente da fase do ciclo menstrual ou uso de CO. Além disso, as mulheres na fase lútea (que tiveram as mais altas concentrações de estradiol e progesterona) apresentaram maiores respostas de cortisol livre salivar, comparadas com mulheres na fase folicular e usuárias de CO. Em resposta à estimulação exógena com ACTH1-24 as mulheres na fase lútea apresentaram níveis mais elevados de cortisol livre circulante, seguido por homens, mulheres da fase folicular, e usuárias de anticoncepcionais orais, respectivamente. Este resultado suporta os achados que sugerem que o córtex adrenal feminino pode ser mais sensível a ACTH.

4 Aspectos psicossociais

Existem marcadas diferenças biológicas que podem levar à maior prevalência de depressão em mulheres (sistema imune, hormônios sexuais, eixo HPA) e que já foram apresentadas. Entretanto, as diferenças nos aspectos psicossociais, que são orientadas pelas formas de enfrentamento ao estresse e, em sua maioria, pela construção sócio-histórica dos papéis de homens e mulheres na sociedade, possuem grande relevância para a maior prevalência de depressão em mulheres.

Enfrentamento ao estresse. Homens e mulheres tendem a desenvolver diferentes estilos de pensamento a respeito dos eventos de vida estressantes. As mulheres refletem mais

sobre os problemas, acreditam que os eventos negativos são culpa delas e acreditar que sempre acontecem com elas. Os homens possuem uma abordagem mais ativa para resolução da situação estressante. O estilo cognitivo que predomina nas mulheres se correlaciona com a probabilidade de desenvolver transtornos depressivos (HANKIN; ABRAMSON, 2002). Por exemplo, eventos insuficientes de apoio social e vida estressante foram encontrados como um fator de risco para depressão entre as mulheres, em comparação com homens (KENDLER; MYERS; PRESCOTT, 2005).

Violência sexual. A violência sexual, mais prevalente em mulheres do que em homens, também é um importante fator de risco para o surgimento da depressão em mulheres (FLETCHER, 2009). Estima-se que uma em cinco mulheres sofre estupro ou tentativa de estupro durante a sua vida. Uma das formas mais comuns de violência sexual contra as mulheres é a praticada pelo parceiro íntimo. O fato das mulheres estarem envolvidas emocionalmente com os parceiros que as violentam e dependerem economicamente deles tem grandes implicações sobre a dinâmica do abuso (OMS, 2002).

Puberdade. Início da puberdade precoce entre as meninas está associado a maiores taxas de sintomas depressivos (CONLEY; RUDOLPH, 2009). Os fatores mediadores podem incluir aumento da pressão dos companheiros, atividade sexual precoce e aumento da insatisfação corporal em meninas que amadurecem mais cedo (MICHAUD; SURIS; DEPPEN, 2006). Além disso, o conflito com os pais e outros estressores no ambiente familiar podem aumentar o risco para o início precoce da puberdade e depressão (ELLIS; ESSEX, 2007).

Na puberdade, outro fator que pode levar ao surgimento da depressão são as mudanças corporais, que podem tornar o corpo das meninas distantes dos ideais culturais de magreza. Como resultado, as meninas púberes tendem a expressar insatisfação com o corpo mais do que os meninos, com rapazes na puberdade mais frequentemente satisfeitos com as mudanças que ocorrem em seus corpos. Insatisfação com o corpo é uma influência significativa sobre o surgimento de depressão entre meninas adolescentes (OHRIN; GRABER; BROOKS-GUNN, 2002).

Maternidade. A maternidade é uma experiência que pode provocar sentimentos ambíguos nas mulheres, que podem ter dificuldade em reconhecer seus sentimentos em relação aos filhos e medo de não conseguir exercer o papel de mãe, podendo levar ao desenvolvimento da depressão pós-parto (WOOLLETT; MARSHALL, 2001). A depressão pós-parto (DPP) é uma doença debilitante que se desenvolve em novas mães durante o primeiro ano após o parto. Mulheres com DPP muitas vezes experimentam sentimentos de

culpa, inutilidade e ansiedade relacionada ao nascimento, podendo pensar em suicídio ou em danos direcionados ao bebê (ELLSWORTH; CORWIN, 2012).

Papel na sociedade. O papel tradicional desempenhado pelas mulheres na sociedade leva a maior exposição às situações de estresse, por ter que lidar com a cobrança do cuidado com a casa e os filhos, e a demanda própria de se inserir no mercado de trabalho, acrescidas das mudanças hormonais que ocorrem com o ciclo menstrual e que modulam o humor, podendo alterar a forma como lidam com as situações estressantes, se apresentando como um fator de risco para a depressão (PITYCHOUTIS; PAPADOPOULOU-DAIFOTI, 2010).

DISCUSSÃO

Assim como postulado pela psiconeuroimunologia, os principais achados dessa revisão apontam para um funcionamento integrado entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, tendo as citocinas como principais mediadores dessa integração. Também são destacadas as diferenças de gênero nesse sistema psiconeuroimunológico, que podem levar as mulheres a serem mais suscetíveis ao desenvolvimento da depressão.

O ponto de destaque da maioria dos artigos são as citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6, que foi relatada em 30 artigos, entre os selecionados, associada à depressão e indução de sintomas depressivos. As citocinas pró-inflamatórias podem ser o fator determinante das diferenças de gênero na depressão, pois, a maior responsividade comprovada do sistema imune das mulheres pode ser aplicada também a situações de estresse. Em situações de estresse, o sistema imune feminino pode responder de forma mais expressiva (se comparado aos homens), liberando quantidades elevadas de citocinas pró-inflamatórias, que atuam no sistema neuroendócrino induzindo alterações que estão envolvidas na fisiopatologia da depressão.

Além disso, as mulheres na fase lútea (maiores níveis de estrógeno) possuem o eixo HPA mais sensível ao estresse – maior liberação de glicocorticoides em situações de estresse. As citocinas pró-inflamatórias, que tem a liberação estimulada por estrógenos, atuam sobre o eixo HPA estimulando a liberação de glicocorticoides e inibindo seu *feedback* negativo e seu efeito de imunossupressão, por ações nos receptores de glicocorticoides. Somado a esses fatores, as citocinas pró-inflamatórias e os glicocorticoides reduzem os níveis plasmáticos de serotonina, por diminuição da disponibilidade de triptofano. Assim, nas mulheres, em situações de estresse, a redução nas concentrações de serotonina por citocinas pró-

inflamatórias e glicocorticoides pode ser maior, pela maior atividade do eixo HPA e sistema imune, e em decorrência da ação conjunta do estrogênio, que também reduz a disponibilidade de serotonina, aumentando, assim, a suscetibilidade ao desenvolvimento da depressão.

O aumento das citocinas pró-inflamatórias em situações de estresse, assim como os mecanismos pelos quais essas citocinas atuam sobre o sistema neuroendócrino, podendo levar ao desenvolvimento da depressão já são bem descritos. Entretanto, o que ainda não fica explicado é de que forma o estresse leva à liberação das citocinas pró-inflamatórias, quais mecanismos induzem esse aumento.

Em casos de enfrentamento de situações de "luta ou fuga", como situações de estresse, o sistema nervoso simpático é ativado e promove, primeiramente, a liberação de noradrenalina nas terminações dos nervos simpáticos e ativa o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, estimulando a medula das adrenais a liberar adrenalina. Normalmente, onde enfrentamento eficiente não é possível, com o estresse prolongado grave e a experiência de afeto negativo, o sistema HPA é ativado e o cortisol inibe o SNS para manter a homeostase fisiológica (OLFF, 1999).

Entretanto, em altas concentrações as citocinas pró-inflamatórias inibem a atuação do cortisol em seus receptores, provocando, assim, a diminuição dos seus efeitos. Esse pode ser o mecanismo pelo qual, em situações de estresse crônico, a atividade do eixo HPA seja mantida e não ocorra a inibição da liberação de noradrenalina e adrenalina, que continuam a atuar no organismo. (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). As fibras simpáticas têm íntimo contato com os órgãos linfóides como, por exemplo, o baço e o timo. Outros órgãos e células imunes, como o pulmão, macrófagos alveolares e linfócitos circulantes, possuem alta densidade de β 2-adrenoceptores. Brough-Holub *et al.* (1998) mostraram que ratos submetidos a estresse apresentaram maior liberação de IL-1 β por macrófagos alveolares; mostraram também que este efeito era revertido pelo bloqueio prévio da atividade do SNS e, em especial dos β 2-adrenoceptores, minutos antes da aplicação do estresse.

A atuação da noradrenalina e adrenalina como imunoestimuladoras ainda foi atestada por Del Rey *et al.* (2002) que estudara animais inoculados com o superantígeno *Staphylococcal Enterotoxin B* (SEB). Esses animais apresentaram aumento da proliferação de linfócitos T esplênicos e dos níveis plasmáticos de IL-2, que diminuíram quando os animais eram previamente tratados com 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), uma substância que induz denervação simpática. Animais tratados com 6-OHDA por via intra-cérebro-ventricular (i.c.v.) apresentaram uma redução nos níveis de adrenalina e noradrenalina no hipotálamo e na proliferação de linfócitos sanguíneos e de esplenócitos e na produção de IL-2 e de IFN- γ .

Neste mesmo trabalho, os autores ainda observaram que as alterações imunes por eles relatadas não estavam relacionadas apenas à ativação de eixo HPA, já que visto essas alterações imunes também foram eliminadas por simpatectomia cirúrgica.

Esse mecanismo de ativação do sistema imune pela adrenalina e noradrenalina poderia explicar o aumento das citocinas pró-inflamatórias após situações de estresse, levando ao desenvolvimento da depressão. Além disso, como o sistema imune das mulheres é mais reativo, nessa situação de ativação os efeitos da adrenalina e noradrenalina poderiam ser reforçados pela ação imunoestimuladora dos estrógenos, desencadeando todos os processos descritos anteriormente. São necessários estudos mais detalhados sobre a ação da noradrenalina e adrenalina nos tecidos imunes, especificamente em situações de estresse crônico e depressão, para comprovar essa associação.

Também são necessários mais estudos que correlacionem as diferenças de gênero nos aspectos psicossociais com as interações imunes, neurológicas e endócrinas. Os estudos na área da psiconeuroimunologia têm focado as atenções nos mecanismos biológicos dessas diferenças de gênero – o que é muito importante, como pode ser visto pelas grandes descobertas que já foram realizadas -, e tem deixado de lado os possíveis mecanismos de interação entre as diferenças nos fatores psicossociais (ainda muito marcadas na sociedade atual) e atuação dos fatores imunes e endócrinos.

CONCLUSÃO

A partir dessa revisão bibliográfica ficaram claras as interações psiconeuroimunológicas entre os sistemas nervoso, imune e endócrino e aspectos psicossociais que podem levar ao desenvolvimento da depressão e as diferenças de gênero nessas interações: (1) sistema imune mais responsivo, com maior liberação de citocinas pró-inflamatórias em situações de estresse; (2) eixo HPA mais responsivo a situações de estresse (3) estrogênio aumentando a resposta inflamatória, a resposta do eixo HPA ao estresse e diminuindo os níveis de serotonina; (4) estilo cognitivo negativo às situações de estresse recorrentes no cotidiano da mulher, em consequência do papel que lhe é atribuído na sociedade. Esses fatores, atuando de forma integrada e bidirecional – como postula a psiconeuroimunologia – podem explicar a maior suscetibilidade das mulheres para o desenvolvimento da depressão maior.

REFERÊNCIAS

- ADER, R. On the development of psychoneuroimmunology. **European journal of pharmacology**, v.405, n.1-3, p. 167-76, 2000.
- ALLAN, S. M.; ROTHWELL, N. J. Inflammation in central nervous system injury. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** v. 358, p.1669–1677, 2003.
- ALMEIDA-FILHO, N. *et al.* Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity, and social class. **Social Science & Medicine**, v.59, n.7, p. 1339-1353, 2004.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. (DSM-IV). 4.ed., p. 320. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- AMIN, Z., CANLI, T., EPPERSON, C.N. Effect of estrogen–serotonin interactions on mood and cognition. **Behav. Cogn. Neurosci. Revi.** v.4, n.1, p.43-58, 2005.
- ANGELE, M. K. *et al.* Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males: restoration of the depressed immune functions and improved survival after subsequent sepsis. **Arch. Surg.**, v.132, n.11, p.1207-14, 1997.
- ANGST, J. *et al.* Gender differences in depression - Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v.252, n.5, p. 201-9, 2002.
- ARANGO, V.; UNDERWOOD, M. D., MANN, J. J. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. **Prog Brain Res**, v.136, p.443-53, 2002.
- ATANACKOVICA, H. *et al.* Immune parameters in patients with anxiety or depression during psychotherapy. **Journal of Affective Disorders**, v.81, n.3, p.201-9, 2004.
- BAUER, M. E. *et al.* Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. **Psychoneuroendocrinology**. v.28, n.1, p.49-65, 2003.
- BAUER, M. E. *et al.* Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. **J.Neuroimmunol.**, v.103, p.84-92, 2000.
- BERK, M. *et al.* Acute phase proteins in major depression. **Journal of Psychosomatic Research**, v.43, n.5, p.529-34, 1997.
- BIERHAUS, A. *et al.* A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. **Proc Natl Acad Sci**, v. 100, p.1920–5, 2003.
- BLUME, J. B.; DOUGLAS, S. D.; EVANS, D. L. Immune Suppression and Immune Activation in Depression **Brain Behav Immun**, v.25, n.2, p.221-9, 2011.

BOUMAN, A.; HEINEMAN, M. J.; FAAS, M. M. Sex hormones and the immune response in humans. **Hum Reprod Update**, v.11, n.4, p.411-23, 2005.

BRENNER, B. M.; TROY, J. L.; BALLERMAN, B. J. Endothelium dependent vascular responses: mediators and mechanisms. **Journal of Clinical Investigations**, v.84, n.5, p.1373–1378, 1989.

BROMET, E. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, v.9, p.90, 2011.

BROUG-HOLUB, E. *et al.* Effects of stress on alveolar macrophages: a role for the sympathetic nervous system. **Am J Respir Cell Mol Biol.**, v.19, n.5, p.842-8, 1998.

BRUNDU, B. *et al.* Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab.** v.91, n.4, p.1561–1565, 2006.

BUCKINGHAM, J. C. *et al.* The neuroendocrine system: anatomy, physiology and responses to stress. **Stress, Stress Hormones and the Immune System**, 1997.

CARPENTERA, L. L. *et al.* Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression. **Journal of Affective Disorders**, v.79, n.1-3, p.285-9, 2004.

CASERTA, M. T. Associations among Depression, Perceived Self-Efficacy and Immune Function and Health in Preadolescent Children. **Dev Psychopathol**, v.23, n.4, p.1139-47, 2011.

CASTANON, N. *et al.* Effects of antidepressants on cytokine production and actions. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.16, n.5, p.569-74, 2002.

CELADA, P. *et al.* The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. **J Psychiatry Neurosci.**, v. 29, n. 4, p. 252–265, 2004.

CHAUDRY, I. H. *et al.* Endocrine targets in experimental shock. **J Trauma**, v.54, p.118-25, 2003.

CHOUDRY, M. A.; BLAND, K. I; CHAUDRY, I. H. Trauma and immune response – effect of gender differences. **Injury**, v.38, n.12, p.1382-91, 2007.

CONLEY, C. S.; RUDOLPH, K.D. The emerging sex difference in adolescent depression: interacting contributions of puberty and peer stress. **Dev. Psychopathol.**, v.21, n.2, p.593-620, 2009.

COOPER, G. S.; STROEHLA, B. C. The epidemiology of autoimmune diseases. **Autoimmun**, v.2, n.3, p.119-25, 2003.

CORRIGAN, M. Depression: immunological resignation of the will to live? **Med Hypotheses.**, v.50, n.1, p.9-18,1998.

CORWIN, E. J.; PAJER, K. The Psychoneuroimmunology of Postpartum Depression. **JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH**, v.17, n.9, p.1529-34, 2008.

DALLA, C. *et al.* Sex Differences in Animal Models of Depression and Antidepressant Response. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v.106, n.3, p.226-33, 2009.

DANNER, M. *et al.* Association between depression and elevated C-reactive protein. **Psychosom Med**, n. 65, p.347-356, 2003.

DANTZER, R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. **Immunol Allergy Clin North Am.**, v. 29, n.2, p. 247-264, 2009.

DARNALL, B. D.; SUAREZ, E. C. Sex and gender in psychoneuroimmunology research: Past, present and future. **Brain, Behavior, and Immun**, v.23, n.5, p.595-604, 2009.

DEGER, O. *et al.* Polymorphonuclear (PMN) elastase levels in depressive disorders. **Biol Psychiatr**, n. 39, p. 357-363, 1998.

DEITCH, E. E. *et al.* Hormonally active women tolerate shock-trauma better than do men: a prospective study of over 4000 trauma patients. **Ann. Surg.**, v.246, n.3, p.447-53, 2007.

DEL REY, A. *et al.* Involvement of noradrenergic nerves in the activation and clonal deletion of T cells stimulated by superantigen in vivo. **J Neuroimmunol**. v.127, n.1-2, p.44-53, 2002.

EISENBERG, N. I. *et al.* An fMRI study of cytokine induced depressed mood and social pain: The role of sex differences. **NeuroImage**, v.47, n.3, p.881-90, 2009.

EISENBERG, N. I. *et al.* Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. **Brain Behav Immun.**, v.24, n.4, p.558-63, 2010.

ELLIS, B. J.; ESSEX, M. J. Family environments, adrenarche, and sexual maturation: a longitudinal test of a life history model. **Child Dev.**, v.78, n.6, p.1799-1817, 2007.

ELLSWORTH-BOWERS, R.; CORWIN, E. J. Nutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depression. **Nutr Res Rev.** v.25, n.1, p.180-192, 2012.

FINK, G. *et al.* Estrogen control of central neurotransmission: Effect on mood, mental state and memory. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v.16, n. 3, p. 325-344, 1996.

FITZGERALD, P. *et al.* Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. **Psychological Medicine**, v.36, n.1, p.37-43, 2006.

FLETCHER, J. M. Childhood mistreatment and adolescent and young adult depression. **Soc. Sci. Med.**, v.68, n.5, p.799-806, 2009.

GIMENO, D.; MARMOT, M. G.; SINGH-MANOUX, A. Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: the Whitehall II study. **Psychoneuroendocrinology**, v.33, n.10, p.1322-34, 2008.

GRIGORIADIS, S.; ROBINSON, G. E. Gender Issues in Depression. **Annals of Clinical Psychiatry**, v.19, n.4, p.247–255, 2007.

HAFNER, S. *et al.* Creactive protein is associated with polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in major depressed patients. **J Psychiatr Res**, n.42, p.163–165, 2008.

HANKIN, B. L.; ABRASOM, L. Y. Measuring cognitive vulnerability to depression in adolescence: reliability, validity, and gender differences. **J. Clin. ChildAdolesc. Psychol**, v.31, n.4, p.491-504, 2002.

HARBUZ, M. Neuroendocrine function and chronic inflammatory stress. **Experimental Physiology**. v.87, n.5, p.519-25, 2002.

HARKONEN, P. L.; VAANEN, H. K. Monocyte-macrophage system as a target for estrogen and selective estrogen receptor modulators. **Ann. NY Acad. Sci.**, p.218-27, 2006.

HASHIOKA, S. *et al.* Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. **Exp Neurol.**, v.206, n.1, p.33-42, 2007.

HEINEMAN, M. J.; FAAS, M. M. Sex hormones and the immune response in humans. **Human Reproduction Update**, v.11, n.4, p.411-23, 2005.

HEINLEIN, C. A.; CHANG, C. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. **Mol Endocrinol**, v.16, n.10, p.2181-7, 2002.

HINDMARCH, I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. **Hum Psychopharmacol Clin Exp**, v. 16, p. 203-218, 2001.

HYDE, J. S.; MEZULIS, A. H.; ABRAMSON, L. Y. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. **Psychol Rev**, v.115, n.2, p.291-313, 2008.

IRWIN, M. R. Human psychoneuroimmunology: 20 Years of discovery. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, p. 129–139, 2008.

JANSEN, D. G. A. *et al.* A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. **Hum. Psychopharmacol Clin Exp**, v.25, n.3, p.201-15, 2010.

JARCHO, M. R. *et al.* Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. **Biol. Psychol.**, v.93, p.150-8, 2013.

KENDLER, K. S.; MYERS, J.; PRESCOTT, C. A. Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. **Am J Psychiatry**, v.162, p.250-56, 2005.

KENT, S. *et al.* Sickness behavior as a new target for drug development. **Trends Pharmacol Sci**, v.13, p.24–28, 1992.

KESSLER, R. C. *et al.* Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. **Depress Anxiety**, v. 27, n. 4, p. 351-64, 2010.

KIECOLT-GLASER, M. R. *et al.* Emotions, morbidity, and mortality: New perspectives from psychoneuroimmunology. **Annual Review of Psychology**, v.53, p. 83–107, 2002.

KIRSCHBAUM, C. *et al.* Impact of gender, menstrual cycle phase and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. **Psychosom. Med.**, v.61, p.154–162, 1999.

KIRSCHBAUM, C. *et al.* Short-term estradiol treatment enhances pituitaryadrenal axis and sympathetic responses to psychosocial stress in healthy young men. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.81, p.3639-43, 1996.

KJELLMAN B. *et al.* The hypothalamic– pituitary–thyroid axis in depressive patients and healthy subjects in relation to the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. **Psychiatry Research**. v.47, p.7-21, 1993.

KNOFERL, M. W. *et al.* 17 β -Estradiol normalizes immune responses in ovariectomized females after trauma-hemorrhage. **Am J Physiol Cell Physiol**, v.281, n.4, p.131-8, 2001.

KOBROSLY, R.; WIJNGAARDEN, E. V. Associations between immunologic, inflammatory, and oxidative stress markers with severity of depressive symptoms: An analysis of the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. **NeuroToxicology**, v.31, n.1, p.126-33, 2010.

KUDIELKA, B. M. *et al.* Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a two-week DHEA treatment. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.83, p.1756-61, 1998.

LANQUILLON, S. *et al.* Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology** v. 22, p.370–379, 2000.

LAURIN, D. *et al.* Midlife Creactive protein and risk of cognitive decline: A 31-year follow-up. **Neurobiol**, v.30, n.11, p.1724-7, 2009.

LEE, K.; KIM, Y. The role of IL-12 and TGF- β 1 in the pathophysiology of major depressive disorder. **International Immunopharmacology**, v.6, n.8, p.1298-1304, 2006.

LEONARD, B. E. The immune system, depression and the action of antidepressants. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.25, n.4, p.767-780, 2001.

LEONARD, B.E.; SONG, C. Stress, depression, and the role of cytokines. **In:** Dantzer, R., Wollman, E.E., Yirmiya, R. (Eds.), *Cytokines, Stress and Depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, p. 251– 265, 1999.

LEWIS-TUFFIN, L.J.; CIDLOWSKI, J. A. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.1069, p.1-9, 2006.

LI, Y. *et al.* Altered expression of CD4+CD25+ regulatory T cells and its 5-HT1a receptor in patients with major depression disorder. **Journal of Affective Disorders**, v.124, n.1-2, p.68-75, 2010.

LICINIO, J.; FROST, P. The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, p.1141-1148, 2000.

LISI, L. *et al.* Monocytes from Depressed Patients Display an Altered Pattern of Response to Endotoxin. **PLOS ONE**, v.8, n.1, 2013.

LIU, Y.; HO, R. C.; MAK, A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. **Journal of Affective Disorders**, v. 139, p.230–239, 2012.

LUCAS, S.M.; ROTHWELL, N. J.; GIBSON, R. M. The role of inflammation in CNS injury and disease. **Br J Pharmacol**, n. 147, p. 232–S240, 2006.

LUSTER, M. I.; PFEIFER, R. W.; TUCKER, A. N. Influence of sex hormones on immunoregulation with specific reference to natural and environmental estrogens. **In:** *Endocrine Toxicology*, edited by J. A. Thomas, K. S. Korach, and J. A. McLachlan. New York: Raven, 1985.

MAES, M. *et al.* Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. **Cytokine**, v.9, n.11, p.853-8, 1997.

MAIER, S. F.; WATKINS, L.R. Cytokines for psychologists: implications for bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. **Psychol. Rev.** v.105, p.83– 107, 1998.

MALARKEY, W. B.; MILLS, P. J. Endocrinology: The Active Partner in PNI research. **Brain Behav Immun**, v.21, n.2, p.161-8 2007.

MANENSCHIJN, L. *et al.* Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.1179, p.179–198, 2009.

MICHAUD, P. A.; SURIS, J. C.; DEPPEN, A. Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v.254-255, p.172-178, 2006.

MILLER, A. H. Depression and immunity: A role for T cells? **Brain, Behavior, and Immunity**, v.24, n.1, p.1-8, 2010.

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, p.732-41, 2009.

MILLER, L. J.; GIRGIS, C. GUPTA, R. Depression and related disorders during the female reproductive cycle. **Womens Health (Lond Engl)**, v.5, n.5, p.577-87, 2009.

MIZUSHIMA, Y. *et al.* Estradiol administration after trauma-hemorrhage improves cardiovascular and hepatocellular functions in male animals. **Ann. Surg.**, v.232, p.673-9, 2000.

MOLINA, M. R. A. L. *et al.* Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. **Rev. Psiq. Clín.**, v.39, n.6, p.194, 2012.

MOTIVALA, S. J. *et al.* Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. **Psychosom Med.**, v.67, n.2, p.187-94, 2005.

MULLER, N.; SCHWARZ, M. J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. **Molecular Psychiatry**, v.12, n.11, p.988-1000, 2007.

NEMEROFF, C. B., *et al.* Reduced Corticotropin Releasing Factor Binding Sites in the Frontal Cortex of Suicide Victims. **Arch Gen Psychiatry**, v.45, n.6, p.577-9, 1988.

NORMAN, R. L. *et al.* Exposure to ovarian steroids elicits a female pattern of cortisol levels in castrated male macaques. **Steroids**, v.57, n.1, p.37-43, 1992.

O'BRIEN, S. M. *et al.* Impact of Gender and Menstrual Cycle Phase on Plasma Cytokine Concentrations. **Neuroimmunomodulation**. v.14, n.2, p.84-90, 2007.

O'CONNOR, M. *et al.* Sex differences in monocyte expression of IL-6: role of autonomic mechanisms. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.293, n.1, p.145-51, 2007.

O'DONOVAN, A. *et al.* Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. **DEPRESSION AND ANXIETY**, v.30, n.4, p.307-14, 2013.

O'CONNOR, M.; IRWIN, M. R.; WELLISCH, D. K. When grief heats up: Pro-inflammatory cytokines predict regional brain activation. **NeuroImage**, v. 47, n. 3, p.891–896, 2009.

OHRING, R.; GRABER, J. A.; BROOKS-GUNN, J. Girls' recurrent and concurrent body dissatisfaction: correlates and consequences over eight years. **Int. J. Eat. Disord.**, v.31, n.4, p.404-415, 2002.

OLFF, M. Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles. **Psychiatry Research**. v.85, n.1, p.7-15, 1999.

Organização Mundial da Saúde. **Relatório mundial sobre violência e saúde**. Centro de Documentação, OPAS/OMS. Brasília, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, OMS. **Relatório Mundial da Saúde**. Saúde Mental: nova concepção, nova esperança. Lisboa, 2002.

ORSHAL, J. M.; HALIL, R. A. Gender, sex hormones, and vascular tone. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.286, n.2, p.233-49, 2004.

OVASKAINEN, Y. *et al.* Depressive symptomatology is associated with decreased interleukin-1 beta and increased interleukin-1 receptor antagonist levels in males. **Psychiatry Research**, v.167, n.1-2, p.73-9, 2009.

PACE, T.W.; HU, F.; MILLER, A. H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain Behav Immun**, v.21, n.1, p.9-19, 2007.

PARIANTE, C. M. *et al.* The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. **Endocrinology**. v.140, n.9, p.4359-66, 1999.

PIKE, J. L.; IRWIN, M. R. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 20, p.169-174, 2006.

PITYCHOUTIS, P.M.; PAPADOPOULOU-DAIFOTI, Z. Of depression and immunity: does sex matter? **Journal of Neuropsychopharmacology**, v.13, p.675-689, 2010.

PROSSIN, A. L. *et al.* Association of Plasma Interleukin-18 Levels with Emotion Regulation and μ -Opioid Neurotransmitter Function in Major Depression and Healthy Volunteers. **BIOL PSYCHIATRY**, v.69, n.8, p.808-12, 2011.

PURCELL, E. M. *et al.* Burn injury induces an early activation response by lymph node CD4+ T cells. **Shock**, v.25, n.2, p.135-40, 2006.

SAMY, T. S. *et al.* Mechanism for normal splenic T lymphocyte functions in proestrus females after trauma: enhanced local synthesis of 17beta-estradiol. **Am J Physiol Cell Physiol**, v.285, n.1, p.139-49, 2003.

SAPOLSKY, R. M.; PULSINELLI, W. A. Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. **Science**, v.229, p.1397-400, 1985.

SCHNEIDER, C. P. *et al.* The aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione, restores immune responses following trauma-hemorrhage in males and decreases mortality from subsequent sepsis. **Shock**, v.14, n.3, p.347-53, 2000.

SCHIEPERS, O. J.; WICHERS, M. C.; MAES, M. Cytokines and major depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 29, n. 2, p. 201-17, 2005.

SHANSKY, R. M. *et al.* The effects of sex and hormonal status on restraint-stress-induced working memory impairment. **Behav. Brain Funct**, v. 2, 2006.

SJOGREN, E. *et al.* Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: Studies on serum, saliva, and in vitro production by blood mononuclear cells. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.20, n.3, p.270-8, 2006.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. **NatureReviews – Neuroscience**, v. 10, p.307-409, 2009.

WATKINS, L.R. *et al.* Dynamic regulation of proinflammatory cytokines. **In:** Dantzer, R., Wollman, E.E., Yirmiya, R. (Eds.), *Cytokines, Stress and Depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, p. 153– 178, 1998.

WEBSTER, J.C. *et al.* Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v.98, p.6865-70, 2001.

WICHMANN, M. W.; AYALA, A.; CHAUDRY, I. H. Male sex steroids are responsible for depressing macrophage immune function after trauma-hemorrhage. **Am J Physiol.**, v.273, n.4, p.1335-40, 1997.

WOOLLETT, A.; MARSHAL, H. *Handbook of the psychology of women and gender* Nova York: Wiley. **In R. Unger**, p.170-82, 2001.

World Health Organization, author. **Investing In Mental Health**. Geneva: WHO; 2003.

YANG, K. *et al.* Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1b, tumour necrosis factor-a and leptin and their correlation in depression. **Psychiatry**, v.41, n.3, p.266-73, 2007.

YIRMIYA, R. *et al.* Illness, cytokines, and depression. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.917, p.478-87, 2000.

YOUNG, E.; CARSON N.; BROWN, M. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. **Neuropsychopharmacology**, v.25, p.267-76, 2001.

ZHENG, R. *et al.* Decreased 5 alpha-dihydrotestosterone catabolism suppresses T lymphocyte functions in males after trauma-hemorrhage. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, 2002.

ZHOU, D. *et al.* Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic– pituitary–adrenal axis. **Endocrinology**, v.133, n.6, p.2523-30, 1993.

ZHOU, J.; CIDLOWSKI, J. A. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. **Steroids**, v.70, n.5-7, p.407-17, 2005.