

Biomarcadores inflamatórios na Depressão Maior: uma revisão sistemática

*Inflammatory biomarkers in Major Depression:
a systematic review*

*Biomarcadores inflamatorios en Depresión Mayor:
una revisión sistemática*

Celina Cavalcante Muniz Gomes¹, Michelle Melgarejo da Rosa²

1. Graduanda de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife-PE, Brasil.

2. Doutora em Neurobiologia, Professora Adjunta da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Bioquímica. Recife-PE, Brasil.

Resumo

Introdução. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um tipo de desordem de humor que envolve a interação entre agentes de natureza psicossocial, genética e biológica. Caracteriza-se principalmente por tristeza persistente, anedonia e incapacidade de realizar atividades diárias. O TDM é um dos principais transtornos mentais que contribui para a carga global de doenças, além de ser subdiagnosticado e subtratado. Dentre os principais problemas relacionados ao diagnóstico e tratamento da depressão estão seu alto nível de subjetividade e sua heterogeneidade. Nesse contexto, os biomarcadores são medidas biológicas quantitativas e/ou qualitativas que se relacionam fisiopatologicamente com um desfecho clínico, e podem auxiliar na melhoria de alternativas terapêuticas e diagnósticas para transtornos mentais.

Objetivo. Reconhecer biomarcadores inflamatórios moleculares no TDM em humanos adultos, na literatura científica. **Método.** Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scopus e Scielo.

Resultados. Incluíram-se 19 estudos publicados até agosto de 2022, do tipo ensaio clínico e metanálise, relatando achados moleculares correlacionados significativamente com o diagnóstico e a sintomatologia. Foram relatadas alterações quantitativas nas citocinas IL-6, IL-15, IL-21, IL-23, IL-35, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , em supressores de sinalização de citocinas, em fatores de crescimento e correlações significantes entre inflamação e estresse oxidativo. Também há relatos de perturbações em gêneros bacterianos pertencentes ao filo Firmicutes. **Conclusão.** A caracterização de biomarcadores inflamatórios surge como alternativa para novas hipóteses neurobiológicas da TDM. Os biomarcadores contribuem com tratamentos mais seletivos e eficazes que possam prevenir o aparecimento ou melhor tratar essa neuropatologia, além de auxiliarem na detecção precoce de tentativas de suicídio.

Unitermos. Depressão; Inflamação; Biomarcadores

Abstract

Introduction. Major Depressive Disorder (MDD) is a type of mood disorder that involves the interaction between psychosocial, genetic and biological agents. It is mainly characterized by persistent sadness, anhedonia and inability to perform daily activities. MDD is one of the major mental disorders contributing to the global burden of disease, as well as being underdiagnosed and undertreated. Among the main problems related to the diagnosis and treatment of depression are its high level of subjectivity and its heterogeneity. In this context, biomarkers are quantitative and/or qualitative biological measures that are pathophysiologically related to a clinical outcome, and can help improve therapeutic and diagnostic alternatives for mental disorders. **Aim.** Recognize inflammatory molecular biomarkers in adult humans with MDD in the scientific literature. **Method.** PubMed, Scopus and Scielo databases were used. **Results.** We included 19 studies published until August 2022, type clinical trial and meta-analysis,

reporting molecular findings significantly correlated with diagnosis and symptomatology. Quantitative changes in cytokines IL-6, IL-15, IL-21, IL-23, IL-35, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , in suppressors of cytokine signaling, in growth factors and significant correlations between inflammation and oxidative stress. There are also reports of disturbances in bacterial genera belonging to the phylum Firmicutes. **Conclusion.** The characterization of inflammatory biomarkers appears as an alternative for new neurobiological hypotheses of MDD. Biomarkers contribute to more selective and effective treatments that can prevent the appearance or better treat this neuropathology, in addition to helping in the early detection of suicide attempts.

Keywords. Depression; Inflammation; Biomarkers

RESUMEN

Introducción. El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un tipo de trastorno del estado de ánimo que implica la interacción entre agentes psicosociales, genéticos y biológicos. Se caracteriza principalmente por tristeza persistente, anhedonia e incapacidad para realizar las actividades diarias. El MDD es uno de los principales trastornos mentales que contribuyen a la carga mundial de la enfermedad, además de ser infradiagnosticado e infratratado. Entre los principales problemas relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la depresión se encuentran su alto nivel de subjetividad y su heterogeneidad. En este contexto, los biomarcadores son medidas biológicas cuantitativas y/o cualitativas que se relacionan fisiopatológicamente con un resultado clínico y pueden ayudar a mejorar las alternativas terapéuticas y diagnósticas de los trastornos mentales. **Objetivo.** Reconocer los biomarcadores inflamatorios moleculares en humanos adultos con TDM en la literatura científica. **Método.** Se utilizaron las bases de datos PubMed, Scopus y Scielo. **Resultados.** Se incluyeron 19 estudios publicados hasta agosto de 2022, incluyendo ensayos clínicos y meta-análisis, que informaron resultados moleculares significativamente correlacionados con el diagnóstico y la sintomatología. Cambios cuantitativos en citoquinas IL-6, IL-15, IL-21, IL-23, IL-35, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , en supresores de señalización de citoquinas, en factores de crecimiento y correlaciones significativas entre la inflamación y el estrés oxidativo. También hay informes de alteraciones en géneros bacterianos pertenecientes al filo Firmicutes. **Conclusión.** La caracterización de biomarcadores inflamatorios aparece como una alternativa para nuevas hipótesis neurobiológicas del TDM. Los biomarcadores contribuyen a tratamientos más selectivos y eficaces que pueden prevenir la aparición o tratar mejor esta neuropatología, además de ayudar en la detección precoz de intentos de suicidio.

Palabras clave: Depresión; Inflamación; Biomarcadores

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 08/01/2023

Aceito em: 12/04/2023

Endereço para correspondência: Michelle Melgarejo da Rosa. Email: michelle.rosa@ufpe.br

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma desordem de humor de etiologia multifatorial, que envolve a interação entre agentes de natureza psicossocial, genética e biológica¹. Segundo o estudo "Carga Global de Morbidade" (*Global Burden of Disease Study*), de 2019, o TDM é um dos transtornos mentais que mais contribui para a carga global de doenças, sendo um grave problema de saúde pública². A

depressão maior tem alta prevalência, é subtratado e subdiagnosticado³. Segundo a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), os episódios depressivos na TDM são distintos, estando alteradas demonstrações de afeto, cognição, funções neurovegetativas e remissões interepisódicas⁴. Sua etiologia e a fisiopatologia foram estudadas na literatura científica através de teorias neurobiológicas acerca de anormalidades na neurotransmissão, principalmente da dopamina, serotonina e norepinefrina¹. A hipercortisolemia que ocorre no eixo HPA no TDM, associa-se a inibição na sinalização serotoninérgica, e ambos os eventos fisiológicos podem contribuir para alterações no sistema imunológico e inflamatório. O eixo HPA se comunica com o sistema imunológico de forma bidirecional, e a produção de glicocorticoides pode ser estimulada pelo ACTH e por citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-1 e IL-6⁵. Esses mecanismos inflamatórios podem se relacionar fisiopatologicamente com um desfecho clínico relevante ou resultados clínicos intermediários. Os biomarcadores biológicos possuem potencial uso para melhoria da compreensão da fisiopatologia do transtorno, melhoria da resposta e previsão de resposta ao tratamento, além de monitoramento do nível de gravidade, previsão do desenvolvimento do transtorno nos estágios iniciais e identificação de subtipos de distúrbios⁶. O diagnóstico da depressão ainda possui alta taxa de falhas e isso pode contribuir para o subtratamento da TDM. Uma revisão

aponta como um fator limitante na clínica do TDM, o diagnóstico apenas basear-se na sintomatologia⁷. Os antidepressivos apresentam diversas limitações como eficácia restrita a um grupo de pacientes, baixa seletividade e alta taxa de efeitos adversos⁸. Evidência disso é que apenas 30% a 40% dos pacientes com TDM respondem ao tratamento com antidepressivos⁷. Também há fatores limitantes reproduzidos dentro da pesquisa que afetam o avanço do manejo clínico da depressão, tais como a complexidade fisiológica, a falta de formulação de novas hipóteses neurobiológicas acerca da etiologia da depressão e a heterogeneidade do transtorno⁷. Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para pontuar biomarcadores inflamatórios e metabólitos associados à inflamação, envolvidos com a TDM.

MÉTODO

Protocolo e descritores escolhidos

Esta revisão sistemática segue as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scopus e Scielo. Foram escolhidos os seguintes descritores em inglês segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "major depressive disorder", "biomarkers", "markers", "biological markers", "inflammatory", "neurotransmitters", "growth factors", "neuroendocrine" e "neuroinflammation". Algumas adaptações foram feitas para se alcançar uma melhor quantidade de resultados

respondentes ao objetivo desta revisão. Nas bases de dados Scopus, foram escolhidos os termos: "major depressive disorder" AND "biomarkers" OR "markers" OR "biological markers" AND "inflammatory" OR "neurotransmitters" OR "growth factors" OR "neuroendocrine" OR "neuroinflammation" AND NOT "genetic" AND NOT "bipolar disorder" AND NOT "anxiety" AND NOT "HIV" AND NOT "cardiac disease" AND NOT "schizophrenia" AND NOT "stroke" AND NOT "chronic disease" AND NOT "alzheimer" AND NOT "COVID-19" AND NOT "adolescence" AND NOT "infants" AND NOT "cancer" AND NOT "eating disorders" AND NOT "late-life depression" AND NOT "multiple sclerosis" AND NOT "cerebral hemorrhage" AND NOT "obesity" AND NOT "voice" AND NOT "adolescents" AND NOT "child" AND NOT "pregnancy" AND NOT "maternal" AND NOT "post-partum" AND NOT "parkinson's disease" AND NOT "geriatric" AND NOT "geriatric depression" AND NOT "diabetes" AND NOT "recurrent major depressive disorder" AND NOT "resistant major depressive disorder" AND NOT "treatment" AND NOT "diagnostic" AND NOT "prognostic" AND NOT "cardiovascular disease" AND NOT "cardiac" AND NOT "systematic review" AND NOT "alcoholism" AND NOT "cigarette" AND NOT "nicotine" AND NOT "renal impairment" AND NOT "rheumatoid arthritis" AND NOT "psoriasis" AND NOT "asthma" AND NOT "microRNA" AND NOT "DNA". Na plataforma Scielo foram incluídas as seguintes palavras-chave e operador booleano: "depression" AND "biomarkers". No Pubmed Advanced foram aplicados nos mecanismos de

busca: major depressive disorder OR depression AND biomarkers NOT genetic NOT bipolar disorder NOT anxiety NOT HIV NOT cardiac disease NOT schizophrenia NOT stroke NOT chronic disease NOT alzheimer NOT COVID-19 NOT adolescence NOT infants NOT cancer NOT eating disorders NOT late-life depression NOT multiple sclerosis NOT cerebral hemorrhage NOT obesity NOT voice NOT adolescents NOT child NOT pregnancy NOT maternal NOT post-partum NOT parkinson's disease NOT geriatric NOT geriatric depression NOT diabetes NOT recurrent major depressive disorder NOT resistant major depressive disorder NOT treatment NOT diagnostic NOT prognostic NOT cardiovascular disease NOT cardiac NOT systematic review NOT alcoholism NOT cigarette NOT nicotine NOT renal impairment NOT rheumatoid arthritis NOT psoriasis NOT asthma NOT microRNA NOT DNA.

Ferramentas de filtração utilizadas

A partir das ferramentas automáticas de filtração disponíveis nas bases de dados quanto ao tipo de artigo, espécie e idioma: no Pubmed foram selecionados "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Humans", "English", "Portuguese" e "Spanish"; na Scopus foram selecionados "Article", "Journal" e "English". Não foram aplicados filtros na Scielo. Não foi utilizado filtro de busca de período de tempo nas plataformas de bases de dados, sendo triados os resultados disponíveis até o dia 31 de agosto de 2022.

Crêterios de elegibilidade

Os critérios de exclusão foram revisões de literatura, capítulos de livros e livros, documentos, editoriais, notas, cartas, erratas, anais de congressos e outros eventos científicos, artigos retirados após análise de erros pelos editores, estudos que não objetivam analisar moléculas inflamatórias ou associadas a inflama o em pacientes com TDM. Também foram excluídas pesquisas com pacientes com TDM e outros distúrbios. Os critérios de inclusão foram estudos nos idiomas inglês, português e espanhol, com pacientes adultos com média de idade entre 20 e 59 anos.

RESULTADOS

Na Figura 1 encontra-se o fluxograma de sele o de estudos. A Figura 2 é um quadro resumo dos resultados. Esta revisão sistemática incluiu 18 estudos⁹⁻²⁶, como consta na Tabela 1, e a quantidade de estudos de acordo com as amostras biológicas analisadas foi: apenas plasma de sangue periférico (7), plasma e saliva (1), apenas soro de sangue periférico (6), soro e plasma (1), soro e fezes (1), LCR (1) e sobrenadante de cultura sanguíneo estimulado (1). Apenas um estudo comparou os resultados de pacientes com depressão com status de remissão. O restante dos estudos incluídos nesta revisão, comparou com os resultados com o grupo controle.

Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.

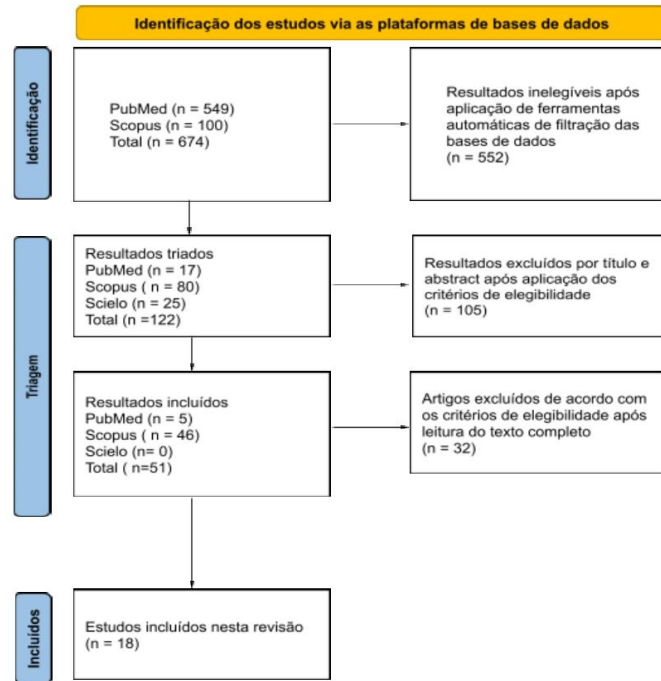
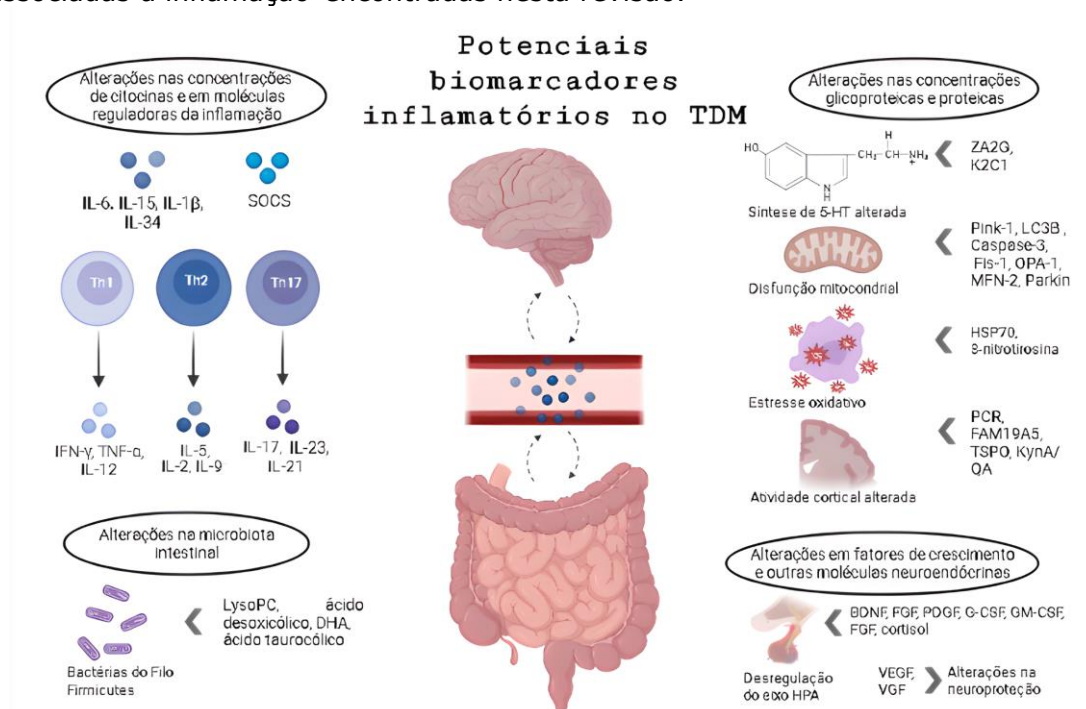


Figura 2. Quadro com resumo das principais alterações moleculares inflamatórias e associadas a inflamação encontradas nesta revisão.



LysoPC, lisofosfatidilcolina; DHA, ácido docosahexaenóico; ZA2G, zinco-alfa-2-glicoproteína; K2C1, queratina tipo II do citoesqueleto 1; PCR, proteína C reativa; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL, interleucina; FAM19A5, membro da família similar a quimiocina TAF α -5; IFN- γ , interferon-gama; RNAm, ácido desoxirribonucléico mensageiro; SOCS, supressor da sinalização de citocinas; HSP70, proteína de choque térmico 70; TSPO, proteína translocadora; KynA, ácido quinurênico; QA, ácido quinolínico; MFN-2, mitofusina-2; FIS-1, proteína de fissão mitocondrial-1; Pink-1, quinase 1 induzida por PTEN; LC3B, proteína associada a microtúbulos 1A/1B cadeia leve 3B; OPA-1, proteína da atrofia óptica; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; VGF, fator induzível de crescimento do nervo VGF; G-CSF, fator estimulador de colônias granulocitárias; GM-CSF, fator estimulador de granulócitos e macrófagos; FGF, fator de crescimento de fibroblastos; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; 25(OH)D, 25-hidróxi-vitamina D; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro. Figura feita pelas autoras através do programa BioRender.

Tabela 1. Lista dos principais resultados encontrados nos artigos incluídos.

Autor ano	Número amostral	Gênero	Idade	Crítérios de diagnóstico	Achados moleculares	Processos biológicos associados	Amostra biológica
Choi 2021 ⁹	n=35 c*=35	H, M	m=49,43 ±16,02	BDI, HAM-D	↓ ZA2G ↓ K2C1	Síntese da serotonina Sistema cinina-callicreína Inflamação	Soro
Cosgrove 2020 ¹⁰	n=31 c=33	H	mTDM-A +=34,36 mTDM-A -=32,12	DSM-IV, HAM-D, HAM-A	↑ PCR	Atividade cortical alterada Inflamação	Plasma
Doolin 2017 ¹¹	n=57 c=40	H, M	m=28,26	HAM-D	↑ Cortisol	Inflamação Desregulação do eixo HPA	Plasma Saliva
Garrosa-Jiménez 2021 ¹²	n=14 c=23	H, M	m=51,6± 7,7	HAM-D	↑ TNF-α	Inflamação Alteração na homeostase do Ca ²⁺ Ativação do receptor P2X7	Plasma
Grudet 2020 ¹³	n=48 c=54	H, M	m=39,3 ±14,9	DSM-IV, HAM-D	25(OH)D	Sem diferença significativa quanto aos níveis séricos Associação negativa com inflamação	Plasma
Han 2020 ¹⁴	n=52 c=60	H, M	m=41,19 ±12,25	DSM-IV, HAM-D	FAM19A5	Neuroinflamação	Soro
Hughes 2012 ¹⁵	n=39 c=39	H, M	m=41,9	DSM-IV	↑ IL-6 ↑ IFN-γ ↑ PCR	Inflamação	Plasma
Kobayashi 2022 ¹⁶	n=36	H, M	m=46,2 ±1,8	MADRS, BDI	↓ RNAm de SOCS1, SOCS2 e SOCS3	Regulação da inflamação	Soro
Kuwano 2018 ¹⁷	n=34 c=34	H, M	m=30,7	DSM-IV, BDI-II	↑ IL-34/ CD81	Neuroinflamação	Plasma
Maes 2022 ¹⁸	n=30 c=20	H, M	m=29,6	HAM-A, IDATE, MINI, C- SSRS	↑ IL-5 ↑ IL-9 ↑ IL-15 ↑ IL-17 ↑ IFN-γ ↑ TNF-α ↑ VEGF ↑ G-CSF ↑ GM-CSF ↑ FGF ↑ PDGF	Inflamação Sistema imune regulatório Compensatório Neurotoxicidade	Sobrenadante de cultura de sangue estimulado
Nowak 2019 ¹⁹	n=33 c=20	H, M	m=36,36	DSM-IV	↑ IL-6 ↑ IL-12	Inflamação	Plasma
Pasquali 2018 ²⁰	n=37 c=111	M	m=40,25 ±0,24	DSM-IV, CES-D	↑ HSP70 ↑ 3-nitrotirosina ↑ proteína carbonila ↓ BDNF	Estresse oxidativo Peroxidação lipídica	Soro
Pike 2006 ²¹	n=25 c=25	H	m=42,5 ±9,2	SCID	↑ IL-6	Inflamação	Plasma
Richards 2018 ²²	n=28 c=20	H, M	m=33,80	DSM-IV	TSPO	Neuroinflamação	Plasma LCR

Tabela 1 (cont.). Lista dos principais resultados encontrados nos artigos incluídos.

Autor ano	Número amostral	Gênero	Idade	Crítérios de diagnóstico	Achados moleculares	Processos biológicos associados	Amostra biológica
Savitz 2015 ²³	n=53 c=47	H, M	m=34,6± 9,80	MADRS	↓ KynA/QA	Via metabólica da quinurenina Inflamação Redução do volume estriatal	Soro
Scaini 2022 ²⁴	n=77 c=24	H, M	-	-	↑ MFN-2 ↑ Fis-1 ↑ Pink-1 ↑ LC3B ↑ Caspase-3 ↓ Parkin ↑ OPA-1	Inflamação Desregulação mitocondrial	Células mononucleares do sangue periférico
Tseng 2015 ²⁵	n=872 c=882	H, M	-	-	↑ VEGF	Neurogênese Neuroproteção	Soro Plasma
Ye 2022 ²⁶	n=35 c=31	H, M	m=42,57 ±7,33	HDRS, WCST	↓ VGF	Neurogênese	Soro

-, acesso a informação restrito; H, homem; M, mulher; m, média; n, quantidade de pacientes depressivos; c, grupo controle; ↑, aumento; ↓, redução; TDM-A +, grupo de pacientes depressivos com aumento de apetite; TDM-A -, grupo de pacientes depressivos com redução de apetite; c*, grupo de pacientes com status de remissão da TDM; BDI, Inventário da Depressão de Beck; SDS, Escala de Autoavaliação de Depressão; HAM-D, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; HAM-A, Escala de Ansiedade de Hamilton; MADRS, Escala de Depressão de Montgomery-Asberg; CES-D, escala de 20 itens do Centro de Estudos Epidemiológicos da Depressão; AQ-R, Questionário de Agressão de Buss-Perry; WCST, Teste de Classificação de Cartões de Wisconsin; SCID, do inglês Schedule for Clinical Interview and Diagnosis; LysoPC, lisofosfatidilcolina; DHA, ácido docosahexaenóico; ZA2G, zinco-alfa-2-glicoproteína; K2C1, queratina tipo II do citoesqueleto 1; PCR, proteína C reativa; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; IL, interleucina; FAM19A5, membro da família similar a quimiocina TIFA-5; IFN-γ, interferon-gama; RNAm, ácido desoxirribonucléico mensageiro; SOCS, supressor da sinalização de citocinas; HSP70, proteína de choque térmico 70; TSPO, proteína translocadora; KynA, ácido quinurênico; QA, ácido quinolínico; MFN-2, mitofusina-2; FIS-1, proteína de fissão mitocondrial-1; Pink-1, quinase 1 induzida por PTEN; LC3B, proteína associada a microtúbulos 1A/1B cadeia leve 3B; OPA-1, proteína da atrofia óptica; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; VGF, fator induzível de crescimento do nervo VGF; G-CSF, fator estimulador de colônias granulocitárias; GM-CSF, fator estimulador de granulócitos e macrófagos; FGF, fator de crescimento de fibroblastos; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; 25(OH)D, 25-hidróxi-vitamina D; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro.

Potenciais biomarcadores inflamatórios em pacientes adultos com TDM

A Figura 2 é um quadro resumo dos resultados desta revisão, onde foram destacadas as principais moléculas inflamatórias e associadas a eventos inflamatórios e oxidativos, e ilustrado os eventos biológicos associados.

Em 11,11% dos estudos incluídos na atual revisão, foi encontrado um aumento significativo nos níveis plasmáticos de IL-6 em pacientes com TDM^{19,21}. Um estudo não observou correlação entre o aumento de IL-6 com os níveis de atividade das células *Natural Killers* (NK), mas foi observado

menores níveis de atividade dessas células apenas em pacientes homens com depressão²¹.

Biomarcadores associados ao estresse oxidativo, a mitocôndria, fatores de crescimento e neurotóxicos

Em um estudo longitudinal com um grupo de mulheres monitoradas durante a transição para a menopausa e com o primeiro episódio depressivo, observou-se redução significativa do BDNF²⁰. Foi visto também que esse grupo de mulheres antes de desenvolver o episódio depressivo uma elevação dos níveis séricos das moléculas de HSP70, 3-nitrotirosina, da proteína carbonilada, de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e diminuição de BDNF, resultados não observados no grupo que não desenvolveu depressão ao longo do tempo do estudo²⁰. Esses achados moleculares compõem cascatas pró-oxidativas e pró-inflamatórias²⁰. Um estudo observou redução dos níveis séricos da razão KynA/QA apenas em pacientes depressivos, e também foi visto uma relação inversamente proporcional entre a concentração de quinurenina e a proporção de quinurenina para triptofano, e os volumes estriatais²³. Além disso, o volume estriatal correlacionou-se com os itens “dificuldades de concentração”, “lassidão” e “pessimismo” da MADRS²³. No entanto, esse estudo não observou diferença significativa entre o grupo de pacientes com TDM e o grupo controle, quanto aos níveis de metabólitos individuais de quinurenina ou volume do estriado definido como a soma dos volumes do NAcc, caudado e putâmen²³. Um outro estudo observou em

pacientes deprimidos redução do triptofano em inflamação leve não depende da ativação da via da quinerunina (Kyn), pois não foram observadas diferenças entre pacientes deprimidos e o grupo controle quanto a concentração dos indolamina 2,3-dioxigenase, Kyn plasmática, KynA, ácido 3-hidroxi-antranílico e das enzimas quinurenina e aminotransferase quinurenina-3-monooxigenase, quinureninase e SERT¹⁵.

Um estudo observou em células mononucleares de amostras do sangue periférico de pacientes com TDM, um aumento de MFN-2, da forma curta da OPA-1 e da Fis-1, proteínas envolvidas na fragmentação mitocondrial, resultado não observado no grupo controle²⁴. Também foi visto níveis mais altos da Pink-1, caspase-3-ativa e LC3B, proteínas envolvidas nos processos de proteção contra disfunção mitocondrial por estresse induzido e da autofagia, respectivamente. Nesse mesmo estudo foram vistos níveis mais baixos de parkina, proteína envolvida na ubiquitinação de moléculas²⁴. Foi visto em pacientes com TDM e maiores níveis de PCR, maiores níveis de MFN-2 e LC3B, em comparação a pacientes com TDM e baixos níveis de PCR²⁴. A gravidade da TDM foi associada a níveis de proteínas alterados em vias da mitocôndria e a mitofagia²⁴.

Uma pesquisa observou em sobrenadante de cultura de sangue estimulado, uma associação significativa entre uma nova abordagem psiquiátrica nomotética de precisão diagnóstica da depressão denominada Transtorno de Humor Maior (MDMD, do inglês, *Major Dysmood Disorder*), e um

aumento dos perfis de macrófagos, células T *helper* 1 (Th1), Th2, Th17, Treg, Sistema de Resposta Inflamatório, Sistema de Resposta Imunológica Compensatória e neurotoxicidade¹⁸. Esses biomarcadores também se relacionaram significativamente com a gravidade da depressão¹⁸. Essa pesquisa também encontrou elevados níveis dos fatores de crescimento VEGF, PGDF, FGF, G-CSF e GM-CSF, que foram correlacionados de forma significativa com a variável tempo e sintomatologia depressiva¹⁸. Os biomarcadores com propriedade neurotóxica encontrados nesse mesmo estudo foram: IL-15, IL-17, TNF- α e IFN- γ ¹⁸. Uma meta-análise observou níveis aumentados do VEGF em pacientes com TDM, e não no grupo controle²⁵. Um grupo de pesquisadores observou uma redução significativa de níveis séricos de VGF em pacientes com TDM associada a um maior nível de comprometimento cognitivo, quando comparados ao grupo do controle saudável²⁶.

Biomarcadores metabólicos e biomarcadores de regulação da inflamação

Em pacientes com TDM em comparação a remissão da TDM, viu-se regulação negativa dos níveis séricos das proteínas ZA2G e K2C1⁹. Foi visto em pacientes diagnosticados com depressão maior e com média de idade em torno de 35 anos, cinco metabólitos associados à inflamação sérica e derivados da microbiota que apresentaram os desvios mais significantes: LysoPC, ácido desoxicólico, ácido docosaheptaenóico e ácido taurocólico²⁷. Esses potenciais biomarcadores tiveram correlações

significantes com gêneros bacterianos pertencentes ao filo Firmicutes²⁷.

Um grupo de pacientes com TDM apresentou associação negativa entre o RNAm (ácido desoxirribonucléico mensageiro) da IL-1 β sanguínea e a reatividade do cortisol matinal, além de altos níveis de cortisol salivar ao acordar, resultados não observados no grupo controle¹¹. Esse estudo não encontrou diferenças significantes em pacientes deprimidos e o grupo controle quanto a concentrações salivares de cortisona ou na concentração de RNAm da enzima catalisadora de cortisol-cortisona 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1)¹¹. Em um outro estudo não se observou diferença significativa das concentrações séricas e nem nos níveis de RNAm do sangue das citocinas IL-1 β e IL-6, em pacientes com TDM leve quando comparados ao controle¹⁶. No entanto, esse mesmo estudo observou redução significativa do RNAm de SOCS1, SOCS2 e SOCS3, moléculas reguladoras negativas da sinalização de citocinas no sangue, quando comparados ao grupo controle¹⁶.

Biomarcadores Neuroinflamatórios

Em um estudo, maiores níveis plasmáticos de PCR e aumento de apetite correlacionaram-se positivamente com prazer alimentar inferido pela atividade no córtex orbitofrontal, ínsula anterior e corpo estriado, em pacientes com TDM em comparação ao grupo controle¹⁰. Um outro estudo não observou diferenças significantes entre

concentrações de vitamina D no grupo de pacientes com TDM e o grupo controle, no entanto, ela foi correlacionada negativamente com os seguintes marcadores e índices inflamatórios medidos em concentrações plasmáticas apenas nos pacientes depressivos: IL-6, TNF- α , razão neutrófilo-linfócito e contagem de glóbulos brancos¹³. Em pacientes com TDM quando comparados aos grupos controles, observou-se um expressivo aumento da proteína FAM19A5 correlacionando-se inversamente com as regiões do córtex pré-frontal, giro cingulado posterior esquerdo, cuneus direito e os dois precuneus, cuja espessura estava reduzida¹⁴. Um estudo piloto que analisou em pacientes japoneses com TDM, níveis significativamente maiores de IL-34/CD81 (do inglês, *Cluster of Differentiation*) em exossomos derivados de neurônios no sangue periférico, ao contrário do grupo controle¹⁷. Além disso, esse estudo observou correlação positiva entre a sinaptofisina (SYP), SYP/CD81 e o receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1)/CD81 com a gravidade da depressão e/ou vários subsintomas¹⁷. No LCR de pacientes depressivos, pesquisadores observaram maior ligação à TSPO no córtex cingulado anterior e no córtex pré-frontal subgenua²². Outro achado foi uma correlação entre a TSPO e a IL-5 no LCR de pacientes depressivos, mas não nos grupos controle²².

Pesquisadores observaram que o receptor P2X7 é responsável pelo desequilíbrio da concentração de Ca²⁺ em monócitos isolados de sangue periférico, evento que induz a ativação da caspase-1 e do TNF- α apenas em pacientes de

meia idade com depressão¹². Além disso, foi visto que a ativação da caspase-1 independe do inflamassoma, em pacientes com TDM¹².

DISCUSSÃO

Significativas alterações quantitativas e/ou expressivas das moléculas em pacientes adultos com TDM, citadas nos ensaios clínicos e meta-análises desta revisão, foram associadas aos seguintes eventos biológicos correlacionados a eventos inflamatórios: a) alterações na síntese serotoninérgica; b) disfunções na mitocôndria; c) eventos pró-oxidativos; d) alterações corticais; e) desregulações no eixo HPA; f) alterações na neuroproteção; f) alterações em metabólitos séricos associados a microbiota intestinal; g) perfis moleculares pró e anti-inflamatórios.

O perfil de baixo grau de inflamação na depressão destacado nos resultados desta revisão também foi encontrado em crianças e adolescentes segundo uma meta-análise²⁸. Estudos com modelos animais para depressão têm sido utilizados para investigar o papel fisiopatológico e o potencial de ser um alvo terapêutico de moléculas inflamatórias, como o TNF- α ²⁹.

Um ponto que não foi bem elucidado nesta revisão foi acerca dos mecanismos de interferência de fatores de risco na fisiopatologia da depressão. Sobre isso, uma revisão mostra como experiências de estresse socioambiental potencializa a patogênese da depressão a nível neural, fisiológico, molecular e genômico, como influenciam na

regulação de componentes do sistema imunológico envolvidos na inflamação e conseqüentemente nos sintomas depressivos³⁰. Um alvo de estudo recente é a relação entre microbiota intestinal, sistema imunológico e o SNC, e embora existam na literatura muitos estudos com animais, os ensaios clínicos ainda são raros e pouco conclusivos³¹. É apontado que o sistema imunológico e a resposta inflamatória são importantes componentes da comunicação da microbiota intestinal com o sistema nervoso²⁰. Uma revisão de literatura mostra que há evidências de uma relação causal entre disbiose e depressão por meio de inflamação de baixo grau, no entanto falta uma maior replicação destes resultados em ensaios clínicos³¹. Essa revisão citou como possíveis mecanismos biológicos que caracterizam essa relação: intestino permeável, hiperreatividade do eixo corticotrópico, neurotransmissão perturbada³¹.

CONCLUSÕES

Essa revisão sistemática mostrou muitas evidências científicas acerca da presença de um perfil inflamatório leve na depressão, caracterizada por alterações quantitativas e funcionais em fatores imunológicos, incluindo citocinas e outras moléculas proteicas; fatores da microbiota humana e estresse oxidativo. Os biomarcadores achados podem auxiliar na melhoria de hipóteses neurobiológicas da depressão maior que já existem, contribuindo com novas alternativas terapêuticas e de diagnóstico. Os biomarcadores

também podem auxiliar no monitoramento da doença, evitando quadros graves. Caso os resultados de estudos pilotos desta revisão sejam replicados, podem aumentar o nível de evidência científica acerca de hipóteses neurobiológicas da TDM, e direcionar futuros estudos dentro da Pesquisa Translacional da severidade do TDM. Biomarcadores contribuem com tratamentos mais seletivos e eficazes que possam prevenir o aparecimento ou melhor tratar essa neuropatologia.

REFERÊNCIAS

1. Bains N, Abdijadid S, Miller JL. Major Depressive Disorder (Nursing). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570554>
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, *et al.* Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and territories, 1990–2019: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
3. Faisal-Cury A, Ziebold C, Rodrigues DMO, Matijasevich A. Depression underdiagnosis: Prevalence and associated factors. A population-based study. *J Psychiatr Res* 2022;151:157–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.025>
4. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
5. Leonard BE. The Concept of Depression as a Dysfunction of the Immune System. *Mod Trends Pharmacopsychiatr* 2010;53–71. <https://doi.org/10.1159/000319504>
6. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatr* 2020;11:432. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00432>
7. Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspec* 2019;7:e00472. <https://doi.org/10.1002/prp2.472>
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, *et al.* Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *FOCUS* 2018;16:420–9. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>

9. Choi H, Mun S, Joo E-J, Lee KY, Kang H-G, Lee J. Serum proteomic analysis of major depressive disorder patients and their remission status: Novel biomarker set of zinc-alpha-2-glycoprotein and keratin type II cytoskeletal 1. *Inter J Biol Macromol* 2021;183:2001–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.172>
10. Cosgrove KT, Burrows K, Avery JA, Kerr KL, DeVille DC, Aupperle RL, *et al.* Appetite change profiles in depression exhibit differential relationships between systemic inflammation and activity in reward and interoceptive neurocircuitry. *Brain Behav Imm* 2020;83:163–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.10.006>
11. Doolin K, Farrell C, Tozzi L, Harkin A, Frodl T, O’Keane V. Diurnal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures and Inflammatory Marker Correlates in Major Depressive Disorder. *Inter J Mol Sci* 2017;18:2226. <https://doi.org/10.3390/ijms18102226>
12. Garrosa-Jiménez J, Sánchez Carro Y, Ovejero-Benito MC, del Sastre E, García AG, López MG, *et al.* Intracellular calcium and inflammatory markers, mediated by purinergic stimulation, are differentially regulated in monocytes of patients with major depressive disorder. *Neurosci Letters* 2021;765:136275. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136275>
13. Grudet C, Wolkowitz OM, Mellon SH, Malm J, Reus VI, Brundin L, *et al.* Vitamin D and inflammation in major depressive disorder. *J Affec Dis* 2020;267:33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.168>
14. Han K-M, Tae W-S, Kim A, Kang Y, Kang W, Kang J, *et al.* Serum FAM19A5 levels: A novel biomarker for neuroinflammation and neurodegeneration in major depressive disorder. *Brain Behav Imm* 2020;87:852–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.021>
15. Hughes MM, Carballido A, McLoughlin DM, Amico F, Harkin A, Frodl T, *et al.* Tryptophan depletion in depressed patients occurs independent of kynurenine pathway activation. *Brain Behav Imm* 2012;26:979–87. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.010>
16. Kobayashi N, Shinagawa S, Nagata T, Shigeta M, Kondo K. Suppressors of Cytokine Signaling Are Decreased in Major Depressive Disorder Patients. *J Personal Med* 2022;12:1040. <https://doi.org/10.3390/jpm12071040>
17. Kuwano N, Kato TA, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, *et al.* Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *J Affec Dis* 2018;240:88–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.040>
18. Maes M, Rachayon M, Jirakran K, Sodsai P, Klinchanhom S, Gałecki P, *et al.* The Immune Profile of Major Dysmood Disorder: Proof of Concept and Mechanism Using the Precision Nomothetic Psychiatry Approach. *Cells* 2022;11:1183. <https://doi.org/10.3390/cells11071183>
19. Nowak W, Grendas LN, Sanmarco LM, Estecho IG, Arena AR, Eberhardt N, *et al.* Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.063>

20. Pasquali MA, Harlow BL, Soares CN, Otto MW, Cohen LS, Minuzzi L, *et al.* A longitudinal study of neurotrophic, oxidative, and inflammatory markers in first-onset depression in midlife women. *Eur Arc Psychiatr Clin Neurosci* 2017;268:771–81. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0812-z>

21. Pike JL, Irwin MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Imm* 2006;20:169–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.05.004>

22. Richards EM, Zanotti-Fregonara P, Fujita M, Newman L, Farmer C, Ballard ED, *et al.* PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Res* 2018;8:57. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0401-9>

23. Savitz J, Dantzer R, Meier TB, Wurfel BE, Victor TA, McIntosh SA, *et al.* Activation of the kynurenine pathway is associated with striatal volume in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinol* 2015;62:54–8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.07.609>

24. Scaini G, Mason BL, Diaz AP, Jha MK, Soares JC, Trivedi MH, *et al.* Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: Does inflammation play a role? *Mol Psychiatr* 2021;27:1095–102. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01312-w>

25. Tseng P-T, Cheng Y-S, Chen Y-W, Wu C-K, Lin P-Y. Increased levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1622–30. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.001>

26. Ye Q, Zhang Y, Zhang Y, Chen Z, Yu C, Zheng C, *et al.* Low VGF is associated with executive dysfunction in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2022;152:182–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.06.030>

27. Bai S, Xie J, Bai H, Tian T, Zou T, Chen J-J. Gut Microbiota-Derived Inflammation-Related Serum Metabolites as Potential Biomarkers for Major Depressive Disorder. *J Inflamm Res* 2021;14:3755–66. <https://doi.org/10.2147/JIR.S324922>

28. Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and Inflammation Among Children and Adolescents: A Meta-analysis. *J Affec Dis* 2020;277:940–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.025>

29. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2016;17:733. <https://doi.org/10.3390/ijms17050733>

20. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014;140:774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>

31. Meyrel M, Varin L, Detaint B, Mouaffak F. Le microbiote intestinal: un nouvel acteur de la dépression? *L'Encéphale* 2018;44:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.03.005>