

RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Daniella Bidlovsky²

Kalil Dualibi¹

Larissa Mouadeb²

Luana Batista²

Silvia Len²

RESUMO

Introdução: A depressão é um distúrbio psiquiátrico caracterizado pela tristeza e o desânimo, além de autodepreciação, perda de si e do valor do ego e uma possível ideação suicida. A definição e a caracterização dos sinais e sintomas da depressão são muito conhecidas, porém, a fisiopatologia e as causas desta doença ainda não são totalmente elucidadas. **Objetivo:** Correlacionar a presença de marcadores inflamatórios em pacientes diagnosticados com depressão. **Metodologia:** A metodologia utilizada para o desenvolvimento deste artigo científico se baseou em uma revisão narrativa de literatura onde foram selecionados artigos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2017 e 2022. **Resultados e Discussão:** Alguns marcadores inflamatórios, como a IL-6, IL-5, TNF- α e PCR, seriam responsáveis, por promover uma modificação na via metabólica do triptofano, importante precursor da serotonina, alterando a produção desta última e reduzindo assim, sua distribuição, o que explicaria as alterações de humor encontradas na depressão. Outra teoria, explica que em processos inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias liberadas levariam a um aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que permitiria a entrada destas no SNC, levando a um quadro de neuroinflamação com estresse oxidativo do tecido cerebral, relacionando-se diretamente com a fisiopatologia da depressão. **Conclusão:** Após a análise dos artigos verifica-se que existe uma relação entre a variação dos biomarcadores inflamatórios com o transtorno depressivo que ainda não está completamente esclarecido na literatura.

Palavras-chave: Depressão; Biomarcadores; Doenças neuro inflamatórias; Citocinas; Serotonina.

RELATIONSHIP BETWEEN DEPRESSION AND INFLAMMATORY MARKERS

ABSTRACT

Introduction: Depression is a psychiatric disorder characterized by sadness and hopelessness, as well as self-deprecation, loss of self and ego value, and possible suicidal ideation. The definition and characterization of the signs and symptoms of depression are well-known, but the pathophysiology and causes of this disease are still not fully understood. **Objective:** To correlate the presence of depression in patients with inflammatory diseases. **Methodology:** The methodology used for the development of this scientific article was based on a narrative review of literature where articles in Portuguese and English, published between 2017 and 2022, were selected. **Results and Discussion:** Some inflammatory markers, such as IL-6, IL-5, TNF- α , and CP, would be responsible for promoting a modification in the metabolic pathway of tryptophan, an important precursor of serotonin, altering its production and thus reducing its distribution, which would explain the mood changes found in depression. Another theory explains that in inflammatory processes, pro-inflammatory cytokines released would lead to an increase in the permeability of the blood-brain barrier, allowing their entry into the CNS, leading to a state of neuroinflammation with oxidative stress of the brain tissue, directly related to the pathophysiology of depression. **Conclusion:** After the analysis of the articles, it can be seen that there is a relationship between the variation of inflammatory biomarkers and depressive disorder that is not completely clarified in current literature.

Keywords: Depression; Biomarkers; Neuroinflammatory diseases; Cytokines; Serotonina.

¹ Professor Orientador: Professor de Psiquiatria do Curso de Medicina da Universidade de Santo Amaro - SP - kalildualibi@uol.com.br

² Graduandas do Curso de Medicina da Universidade de Santo Amaro - SP - dbidlovsky@gmail.com, larimoua@gmail.com, luanallbbatista@gmail.com, silvialenmed@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A depressão, problema de saúde presente no cotidiano de muitos indivíduos em todas as regiões do mundo e que na antiguidade era tratada por Hipócrates e seus discípulos como uma forma de melancolia, hoje em dia teve seu conceito resgatado como um transtorno caracterizado pelo rebaixamento de humor e por sua tonalidade negativa e pessimista. A tristeza e o desânimo, além de autodepreciação, perda de si e do valor do ego e uma possível ideação suicida são características marcantes em um indivíduo deprimido¹. Além disso, é possível observar uma predominância de casos na população feminina de idade entre 45 e 79 anos. Segundo OMS, a prevalência de casos de depressão no sexo feminino está diretamente relacionada à influências hormonais, como a menopausa, o uso de contraceptivos, o uso de estrógenos e as diferentes fases do ciclo menstrual.²

Depressão é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a principal causa de incapacidade no mundo, afetando cerca de 300 milhões de pessoas, com uma em cada quatro mulheres e um em cada seis homens sofrendo ou enfrentando essa condição em algum momento de suas vidas. Além disso, 65% da população global pode experimentar episódios recorrentes da doença.² Outro dado epidemiológico relevante sobre a depressão é a maior prevalência de casos no Brasil em comparação com outros países, com 28,27% da população brasileira apresentando sintomas diretamente relacionados à depressão, sendo que a prevalência em idosos chama atenção, atingindo 34,9%.³

Ao passo que a definição e a caracterização dos sinais e sintomas da depressão são muito conhecidas, a fisiopatologia e as causas desta doença ainda não são totalmente elucidadas. Em consequência disto, algumas teses foram descritas para esclarecer tais origens, entre elas a teoria monoaminérgica e principalmente a ação de marcadores inflamatórios.

OBJETIVO

A finalidade deste artigo é descrever e explicar a relação entre a depressão e os biomarcadores inflamatórios, bem como sua importância para o diagnóstico clínico e o tratamento farmacológico e o seguimento destes.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada para o desenvolvimento deste artigo científico, se baseou em uma revisão narrativa de literatura.

A revisão dos artigos foi realizada por meio de pesquisas nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando descritores "depressão"/"depression", "biomarcadores"/"biomarkers", "doenças neuro inflamatórias"/"neuroinflammatory diseases", "citocinas"/"cytokines", "serotonina"/"serotonin", encontrados no site decs.bvsalud.org (DeCS) com o Operador Booleano E / AND.

Foi estabelecido como critério de inclusão artigos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2018 e 2023, sendo selecionados estudos clínicos randomizados e revisão de literatura relevantes para o tema abordado. Durante a busca foram encontrados 20 artigos, dos quais 11 se encaixam nos critérios de seleção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depressão

Embora a causa da depressão ainda não seja completamente compreendida, existem teorias que tentam explicá-la. Uma dessas teorias é a teoria monoaminérgica, que sugere que a depressão pode surgir devido a redução no número de aminas biogênicas cerebrais, como a serotonina e a dopamina, ou pela redução do potencial de ação de seus receptores. Essas aminas estão envolvidas no sistema de recompensa cerebral e, portanto, sua alteração pode causar mudanças de humor. Outra teoria é a associação do sistema imunológico e endócrino com o neural, que defende a influência das citocinas inflamatórias na gênese da depressão e na manifestação dos sintomas característicos da doença. Segundo essa teoria, alguns marcadores inflamatórios, como IL-6, IL-1, TNF- α e PCR, podem modificar a via metabólica do triptofano, importante precursor da serotonina, reduzindo sua produção e distribuição, o que explicaria as alterações de humor encontradas na depressão ⁴

A via do triptofano exerce papel fundamental no metabolismo da serotonina e na gênese da depressão. Em condições fisiológicas, o triptofano é convertido em quinurenina e serotonina; entretanto, em um estado neuroinflamatório, as citocinas pró inflamatórias ativam enzimas específicas que aumentam a conversão em metabólitos da via da quinurenina, reduzindo as reservas para conversão do substrato em serotonina ⁵

Segundo os estudos de Machado, em processos inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias liberadas levariam a um aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que permitiria a entrada dessas citocinas no sistema nervoso central, levando a um quadro de neuroinflamação com estresse oxidativo do tecido cerebral,

relacionando-se diretamente com a fisiopatologia da depressão. A neuroinflamação, por sua vez, ativa as células da micróglia, que através da fagocitose e apresentação de antígenos, às células do sistema imune, produzem mais citocinas pró-inflamatórias, ativando um círculo vicioso de neuroinflamação. De acordo com os estudos analisados, os marcadores inflamatórios mais encontrados em casos depressivos foram as interleucinas 5, 6, PCR e TNF- α .⁶

Marcadores Inflamatórios

PCR

Segundo estudos analisados na revisão sistemática de Suneson, foi observado queda nos níveis de PCR e atenuação dos sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com depressão em uso contínuo de probióticos.⁴ Ademais, segundo a revisão sistemática de Kofod et al. (2022), a PCR encontra-se aumentada em alguns casos de transtorno depressivo maior e seu aumento está relacionado com sintomas específicos, como mudança de peso, insônia e relatos de dor.¹ Ademais, Beurel em seus estudos, verificou que a PCR é um marcador que encontra-se aumentado em resposta a processos inflamatórios gerados por doenças como diabetes mellitus e obesidade e seu aumento pode estar associado a um maior risco de desenvolver depressão.⁷

TNF- α

A relação dos níveis de TNF- α com a depressão ainda não está totalmente estabelecida, visto que, enquanto alguns estudos evidenciaram que não houve mudança significativa dos níveis deste marcador nos pacientes avaliados outros demonstraram aumento considerável dos níveis de TNF- α em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM).³ Dias analisou 45 indivíduos do sexo feminino com 60 anos ou mais, sendo 25 diagnosticados com TDM e 20 indivíduos saudáveis, com o objetivo de avaliar e comparar as respostas inflamatórias e tendência de respostas Th1 e Th2 entre indivíduos saudáveis e indivíduos com TDM. Dentre os marcadores avaliados, estava o TNF- α , o qual encontrava-se aumentado em pacientes com TDM moderado a grave em comparação com indivíduos com TDM leve. Em um estudo mais recente, Kofod verificou que, juntamente com o PCR, o aumento dos níveis de TNF- α também está relacionado com sintomas específicos do TDM já mencionados anteriormente.¹

IL-5

Na maioria dos estudos analisados não foi encontrada uma diferença muito significativa de IL-5 em pessoas com depressão. Entretanto, segundo um estudo transversal de Dias (2017) realizado no Brasil, a gravidade e o tempo de doença estão relacionados com altos níveis de IL-5. Pacientes de casos leves não demonstraram muitas alterações, em favor do curto tempo de doença.³

IL-6

Segundo a revisão de literatura de Beurel sobre o risco de depressão, há uma relação entre o aumento da PCR e seus precursores (IL-6 E TNF- α).⁷

Os níveis aumentados da citocina pró-inflamatória, IL-6, são encontrados em diversas doenças relacionadas à inflamação, como: diabetes mellitus e artrite reumatoide, e como mencionado anteriormente, também apresenta grande relevância na depressão.

Segundo o estudo analítico de Dias (2017), envolvendo 45 pacientes idosas do sexo feminino com depressão, foi possível verificar que os níveis plasmáticos de IL-6 em idosas com depressão é maior do que em comparação com o grupo controle.³

Na revisão sistemática de Freitas (2017), foi contestado que a IL-6 teria uma diminuição significativa após o uso de antidepressivo, o que pode levar ao entendimento da associação dessa citocina com a depressão.⁸

CONCLUSÃO:

Após a análise dos artigos verifica-se que existe uma relação entre as principais doenças inflamatórias com o transtorno depressivo. Notou-se um maior número de estudos que evidenciaram alteração de IL-5, IL-6, PCR e TNF- α em pacientes depressivos com doenças inflamatórias recorrentes como Diabetes Mellitus e Obesidade. Também há evidências que existe uma correlação entre o valor de alteração dos marcadores inflamatórios com a classificação da depressão e o tempo de diagnóstico.

Em conclusão, faz-se necessário novos estudos clínicos que evidenciem alterações desses biomarcadores nos transtornos depressivos para melhor entendimento de sua relação com o desequilíbrio do sistema nervoso.

REFERÊNCIAS

1. KOFOD, J. et al. Depression and inflammation: Correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 54, p. 116–125, jan. 2022.
2. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Depressão** www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>
3. DIAS, N. S. **Estudo de marcadores inflamatórios em idosas deprimidas**. Dissertação (Mestrado em Medicina Molecular) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
4. SUNESON, K. et al. **Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, p. 1640, 6 fev. 2021.
5. WOELFER, M. et al. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder. **Neuroscience**, v. 403, p. 93–110, abr. 2019.
6. MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R.. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, Goiânia, v.6, n.14, p.30-38, 2020.
7. BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, jun. 2020.
8. FREITAS, T. H.. **Citocinas e quimiocinas como biomarcadores terapêuticos na depressão: revisão sistemática e meta-análise**. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
9. GERRITSEN, L. et al. Long-term glucocorticoid levels measured in hair in patients with depressive and anxiety disorders. **Psychoneuroendocrinology**, v. 101, p. 246–252, mar. 2019.
10. MAZZA, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, n. 89, jul. 2020.
11. RUDZKI, L. et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 100, p. 213–222, fev. 2019.
12. SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. **Psychological Bulletin**, v. 140, n. 3, p. 774–815, 2014.