

**UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES IMUNORREGULATÓRIOS NO
DIAGNOSTICO E ACOMPANHAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO
MAIOR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Laura Mattos Dimer

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (DDM) é um transtorno complexo com grande heterogeneidade em termos de etiologia, apresentação, curso e resposta ao tratamento¹. É a segunda principal causa de deficiência mundial, com uma alta prevalência e um curso crônico e recorrente^{2,3}. Os efeitos da DDM são profusos, incluem um impacto negativo nas relações familiares, no trabalho e em relacionamentos, além de estar associada com comorbidades incapacitantes, diminuição da produtividade laboral, abuso de substâncias e suicídio, tornando a doença um tanto dispendiosa para a saúde pública^{4,5,6}

Atualmente, o diagnóstico de DDM baseia-se inteiramente em fatores clínicos, através da escuta atenta às queixas do paciente e da busca por sintomas não verbalizados, abrindo um grande campo para a subjetividade dos sintomas, de como são sentidos pelos pacientes, por vezes camuflados pelos mesmos, e de como esses mesmos sintomas são interpretados pelos profissionais⁷. Essas dificuldades acabam resultando em um atraso do diagnóstico e conseqüentemente um curso clínico mais grave. Nesse sentido, a descoberta de biomarcadores pode ser útil para um diagnóstico mais precoce e mais preciso.

Contudo, a descoberta de um biomarcador para a DDM pode ser um desafio, pois a doença tem um caráter poligênico, sistêmico e multifatorial, envolvendo interação entre predisposição genética e distúrbios neuroendocrinológicos^{8,9}, portanto a maioria dos estudos existentes não é clinicamente aplicável, por avaliar somente uma pequena parte de todo o espectro de variação da desordem, e são limitados pela baixa sensibilidade e especificidade¹⁰.

Alguns estudos proteômicos realizados até o momento analisaram amostras de plasma através de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS), e descobriram que as proteínas alteradas em pacientes com DDM funcionam principalmente no metabolismo lipídico e na imunorregulação¹¹⁻¹⁷.

A depressão clínica esta seguramente associada a diminuições da função linfocitária, incluindo respostas proliferativas à PHA (fito-hemaglutinina), Con A (concanavalina A) e PWM (mitógeno de pokeweed), que são responsáveis pela estimulação e proliferação dos linfócitos. Além disso, a atividade celular da NK é significativamente menor em pessoas clinicamente deprimidas. A depressão também foi associada de forma confiável a um maior número de glóbulos brancos circulantes, principalmente neutrófilos e monócitos¹⁸.

Outra hipótese que sustenta a associação do distúrbio com o sistema imunológico é que na depressão há ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e do sistema nervoso simpático. A ativação dessas vias resulta em níveis elevados de soro de cortisol e catecolaminas. As células imunes têm receptores para esses hormônios, o que implica que eles desempenham um papel na modulação do sistema imunológico^{19,20,21}.

Portanto, a análise proteômica dos mecanismos de imunorregulação se apresenta como uma alternativa viável à detecção de biomarcadores proteicos relacionados a fisiopatologia da doença, pois através dela pode-se criar um perfil proteico que abranja todas as anormalidades que conferem a DDM sua heterogeneidade.

Considerando a dificuldade de diagnóstico da DDM, se faz necessário um aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos do distúrbio. Esse trabalho tem como objetivo avaliar biomarcadores imunorregulatórios e sua viabilidade no processo de diagnóstico e acompanhamento da depressão maior através de uma revisão bibliográfica.

MÉTODOS

A fim de alcançar os objetivos propostos, o presente trabalho irá utilizar como recurso metodológico a pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, com as seguintes palavras chave “*neurodegeneration biomarker*”, “*depression biomarker*”, “*proteomic biomarker*”, bem como combinações dessas palavras.

Contexto teórico

Campbell define a psicopatologia como um dos ramos da ciência que trata da natureza da doença mental e suas camadas, as mudanças estruturais e funcionais associadas, bem como sua forma de manifestação²². O campo da psicopatologia inclui um vasto número de fenômenos humanos especiais, associados ao que se tornou popularmente conhecido como doença mental. São estados mentais e padrões que apresentam especificidade psicológica e conexões complexas com a psicologia e a neurologia²³.

Dentre as inúmeras síndromes que o conceito de psicopatologia compreende, estão as síndromes depressivas, que são mais salientemente representadas por elementos como humor triste e desânimo²⁴. Contudo, eles se caracterizam por uma multiplicidade de sintomas afetivos, cognitivos, instintivos e ideativos relacionados a autoavaliação, à vontade e à psicomotricidade. Em formas graves de depressão, podem estar presentes também sintomas psicóticos, alteração psicomotora (estupor e/ou lentidão) e fenômenos biológicos (neurais e neuroendócrinos)²²⁻²³.

Atualmente, as síndromes depressivas são consideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema prioritário de saúde pública. Segundo levantamento da mesma, o transtorno depressivo maior é a primeira causa de incapacidade entre todos os problemas de saúde. (Murray; Lopez, 1996). Além disso, é um importante fator de risco para o suicídio, particularmente preocupante, uma vez que grupos economicamente ativos são mais vulneráveis²³.

Nos dias de hoje o diagnóstico da DDM é baseado em pacientes que atendem a uma série de critérios qualitativos descritos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*²⁵, e *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*²⁶, fazendo com que o mesmo se torne um diagnóstico impreciso. Como os critérios diagnósticos para DDM se sobrepõem a outros transtornos mentais, como o transtorno bipolar, diagnósticos equivocados podem ter um índice alto, gerando por consequência um tratamento inadequado²⁷.

O conhecimento da base genética acerca da regulação imunológica na patogênese da DDM deu luz a hipótese de que biomarcadores inflamatórios

endógenos poderiam ser usados para o auxílio no diagnóstico²⁸. Citocinas já são utilizadas como biomarcadores para avaliar a progressão e gravidade de muitas doenças²⁹, portanto é lógico que o seu envolvimento em psicopatologias pode torná-los biomarcadores úteis no diagnóstico clínico.

Embora a desregulação de citocinas não seja específica a casos de DDM, estudos recentes sugerem que, quando acompanhadas de diferenças moleculares específicas nas citocinas de pacientes que sofrem de DDM, podem diferenciá-los de sujeitos não depressivos e até mesmo de sujeitos que sofrem de transtorno bipolar³⁰⁻³¹. Outras pesquisas também sugeriram que diferenças moleculares dentro dos genes que decodificam essas citocinas podem prever o sucesso da terapia com antidepressivos³⁰⁻³²⁻³³⁻³⁴, já que a resposta dos pacientes frente ao uso de antidepressivos são altamente idiossincráticas, e atualmente não há meios de prever como um indivíduo vai responder ao tratamento.

Apesar de nenhum gene único ter sido fortemente associado com a DDM, de acordo com os estudos de associação entre fenótipo e genótipo³⁵, há estudos genéticos que sugerem que as diferenças de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) nos genes das citocinas podem mediar a suscetibilidade a doença, e assim, futuras assinaturas poligênicas podem incorporar essa informação e prover recursos úteis de diagnóstico. SNPs dentro dos genes que codificam IL-1b, TNF, IL-10, IL-18 e CCL2 foram identificados como possíveis candidatos para futuros marcadores genéticos para DDM.

Biomarcadores Inflamatórios

IL-1b

A IL-1b é um membro da família de citocinas IL1, codificada pelo gene IL1B, localizado no *locus* 2q14 do cromossomo 2³⁶. Ela se caracteriza como uma importante citocina pró-inflamatória e desempenha um papel na coordenação da resposta imune e regulação da proliferação e diferenciação celular, bem como apoptose. Dados de estudos clínicos tem consistentemente implicado a IL-1b na fisiopatologia da DDM, variantes da mesma tem sido associados à diminuição da função na amígdala e córtex cingulado anterior, regiões que são conhecidas por estarem envolvidas na memória,

processamento emocional e no funcionamento do mecanismo de recompensa, que acabam sendo sintomas manifestados na doença³⁷.

Ainda no que diz respeito a IL-1b e potenciais biomarcadores, um estudo também identificou um polimorfismo bialélico (T/C) na região promotora de IL1B, posição 511 que indica que indivíduos homozigotos para a variante alélica 511T produzem níveis significativamente mais elevados de IL-1b que indivíduos com a variante 511C³⁸. Porém, em pacientes homozigotos para a variante 511C que já apresentavam a doença, foram encontrados níveis mais altos de gravidade dos sintomas e insônias precoces aumentadas. Esse genótipo também foi observado quanto a redução de idade de início da depressão geriátrica em 7 anos quando comparados com indivíduos heterozigóticos 511T ou homozigóticos³⁹.

Um segundo polimorfismo bialélico (T/C) foi identificado na região promotora do gene IL1B, posição 31, onde uma combinação genotípica de homozigotos para os alelos 31T e o 511C foi associado com DDM recorrente, além do que, o polimorfismo na posição 31 está localizado na região de transcrição do gene, podendo afetar diretamente a expressão da proteína da citocina IL-1b³⁷.

A descoberta desses fatores sugere que a combinação dos alelos 511 e 31 podem ser usados para prever a presença da doença, bem como sua gravidade.

IL-10

As propriedades anti-inflamatórias da IL-10 são bem descritas, tendo como principal função prevenir danos ao hospedeiro durante a infecção através da inibição as citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF, IL-1 e IL-6, produzidas por macrófagos e monócitos ativados. A IL-10 também promove a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias, além disso, aumenta a proliferação de mastócitos e impede a produção de IFN γ pelas células NK¹¹.

O gene que codifica a IL-10 se encontra na região 1q31-1q32 no cromossomo 1 e é altamente polimórfico, com polimorfismos bialélicos nas posições 1082 (G/A), 819 (T/C) e 592 (A/C) sendo associados com a transcrição e produção da mesma.

Tendo em vista a já estabelecida ligação entre vias imunoinflamatórias e o DDM, tem sido levantada a hipótese de que pacientes da doença podem ter a forma alélica de um polimorfismo classificado como “baixo produtor” do gene IL-10. O genótipo heterozigótico do polimorfismo 1082A foi substancialmente identificado como um alelo “baixo produtor”, e a distribuição desse genótipo foi mais significativa entre a população doente se comparados a população controle não-doente⁴⁰.

IL-18

A interleucina IL-18 é parte da superfamília IL1. Ela é secretada por macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos e está majoritariamente envolvida na resposta pró-inflamatória através da inibição da produção de IL10 e indução da expressão de IFN γ e TNF.

Polimorfismo foram identificados na região promotora de IL-18, nas posições 607 (G/T) e 137 (C/G). Os alelos 607G e 137C foram os principais alelos identificados, e mostraram aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de DDM em pacientes que tiveram experiências adversas anteriores na vida⁴⁶.

TNF

As ações pró-inflamatórias sistêmicas do TNF e seu papel na patogênese de muitas doenças estão muito bem descritos e caracterizados. O gene de TNF está localizado dentro de região de codificação do complexo principal de histocompatibilidade ou MHC, no braço pequeno do cromossomo 6⁴⁰. Vários estudos já analisaram o papel dos SNP's do TNF no transtorno depressivo maior, e os resultados foram variáveis. Polimorfismos na posição 308 (G/A) da região promotora em população coreana foram significativamente associado ao desenvolvimento de DDM⁴¹, enquanto isso em populações caucasianas o mesmo alelo (308G) foi associado expressivamente ao DDM geriátrico⁴²⁻⁴³. Porém, em oposição aos estudos acima, outras pesquisas não identificaram nenhuma associação entre a doença e o polimorfismo⁴⁰.

Embora atualmente existem evidências contraditórias quando a se os genótipos de TNF podem ser utilizados como marcadores para a prevenção do desenvolvimento da doença, é evidente a correlação entre o mesmo com a expressão e funcionalidade do transportador de serotonina, uma proteína chave implicada tanto na fisiopatologia como também no tratamento do transtorno depressivo maior⁴⁴⁻⁴⁵. Desta maneira, é aceitável supor que os polimorfismos genéticos relacionados ao TNF podem interagir através deste mecanismo para predispor à DDM, mas estudos adicionais com maiores grupos populacionais são necessários para determinar exatamente o papel destes.

CCL2

O CCL2 é um polipeptídeo monomérico secretado principalmente por monócitos, macrófagos e células dendríticas, e está envolvido no recrutamento de células e na quimiotaxia corporal durante a inflamação⁴⁷.

O gene codificante do CCL2 está localizado no cromossomo 17, e estudos se concentraram principalmente no papel do polimorfismo 2518 (A/G), que revelaram que os pacientes portadores do alelo A tem risco aumentado de desenvolver DDM e sintomatologia psicótica relacionada⁴⁸⁻⁴⁹.

Biomarcadores proteicos

Ceruloplasmina

A Ceruloplasmina (Cp) é uma glicoproteína da fração α_2 -globulina sintetizada no fígado, que contem aproximadamente 95% de todo cobre sérico no corpo humano. A relação entre a Cp e processos degenerativos foi documentada brevemente após sua primeira descrição, quando estudos descobriram uma diminuição da sua concentração no soro de pacientes com degeneração hepatolenticular, hoje conhecida como doença de Wilson⁵⁰.

Atualmente se tem o conhecimento de que não é a concentração da Cp, mas a sua atividade enzimática que diminui à medida que a proteína é sintetizada no fígado em sua apoforma⁵⁰. Tanto a presença de Cp livre no soro quanto os sintomas

neurológicos são resultado da alteração hereditária no metabolismo do cobre nos hepatócitos⁵¹.

Alguns outros estudos também relacionaram indiretamente possível envolvimento da proteína na oxidação da epinefrina e serotonina no SNC, tendo em vista que a sua deficiência causa o depósito de cobre nos tecidos neurológicos. Posterior a isso, a Cp foi identificada no cérebro e os detalhes da sua síntese nas células da glia foram elucidados⁵⁰⁻⁵¹.

Sabe-se também, que a deficiência, a função prejudicada da proteína ou falha no metabolismo do cobre, são, como um todo, típicas de várias doenças neurodegenerativas graves⁵².

Todas as descobertas já realizadas a respeito dessa estrutura, nos leva a crer que ela desempenha um papel importante no metabolismo e no desenvolvimento do tecido nervoso, abrindo espaço para que mais estudos sejam realizados e que a relação entre ela e a DDM se descubra mais estreita.

α -2-macroglobulin

A alfa-2-Macroglobulina (α 2M) é uma grande proteína plasmática produzida principalmente pelo fígado e também localmente sintetizada por macrófagos, fibroblastos e células adrenocorticais, codificado pelo gene A2M. A macroglobulina alfa 2 atua como uma antiprotease e é capaz de inativar uma enorme variedade de proteinases⁵³.

Citocinas e proteínas de ligação de citocinas constituem partes centrais do sistema imunológico periférico e central. As proteínas de ligação de citocinas são consideradas como modificadores estruturais que alteram o significado do sinal de citocinas percebida pela célula alvo⁵³. As proteínas de ligação de citocinas podem ser divididas em quatro categorias; alfa-2-macroglobulina (A2M), proteínas da matriz extracelular, proteínas de ligação de citocinas mono-específicas e receptores de citocinas solúveis. Dessas categorias, A2M é a mais abundante na circulação e regula a atividade biológica de uma variedade de citocinas⁵⁴.

Além de funcionar como uma inibidora de proteases, A2M pode se ligar a uma variedade de citocinas e fatores de crescimento, como fator de necrose tumoral

(TNF), fator de crescimento transformador, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento endotelial vascular e interleucinas (ILs) [6, 17, 18, 23]. As interações A2M-citocinas variam de citocinas para citocinas e são influenciadas pelo ambiente circundante⁵⁵.

Em configurações clínicas, as alterações nos níveis séricos de A2M foram observadas em pacientes deprimidos⁵⁴.

ENRAGE

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) constituem grande variedade de substâncias formadas a partir de interações amino-carbonilo, de natureza não-enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos. As AGEs se ligam aos receptores para produtos finais da glicação avançada (RAGE), que são um membro da superfamília das imunoglobulinas. Um receptor das AGEs com caráter extracelular foi recentemente identificado, e denominado de ENRAGE⁵⁶.

Estudos mostraram que o receptor em questão ativa o fator-B, um fator de transcrição central para processos inflamatórios, também induz moléculas de adesão, como a molécula de adesão de células vasculares, e molécula de adesão intercelular. Há evidências também de que a molécula medeia a migração e ativação de monócitos e macrófagos, induzindo resposta inflamatória, portanto, indicando que esta proteína é candidata a um novo marcador de inflamação. Além do mais, de acordo com outro achado, pacientes com DDM apresentaram um nível plasmático elevado da proteína, corroborando com todas as alterações inflamatórias que a doença apresenta⁵⁷⁻⁵⁸.

Ferritina

A ferritina é uma proteína multifuncional envolvida no metabolismo do ferro que comumente eleva-se durante processos inflamatórios⁵⁹. É uma proteína de fase aguda positiva, integrante do sistema imune inato que tende a aumentar em resposta a inflamação⁶⁰.

Estudos mostram que a ferritina se apresentou aumentada em mais de 3 vezes em pacientes com DDM, se comparados à amostras controles saudáveis⁶¹. Outros autores apresentam que pacientes em hemodiálise associada a DDM, apresentaram níveis significativamente maiores do que pacientes sem DDM, e sugerem também que os níveis de ferritina previram os sintomas depressivos associados⁶².

A proteína também demonstra ter propriedades antioxidantes, devido à sua atividade de ferroxidase e capacidade de armazenamento de ferro⁵⁹. Existem também evidências de que a ativação da resposta imunológica relacionada ao aumento da ferritina pode causar estresse oxidativo, superprodução de espécies reativas de oxigênio (eROS) e enzimas antioxidantes⁶³, ademais, evidências crescentes sugerem que as eROS estão envolvidas em diferentes formas de patologias humanas, como a DDM⁶³.

MIF – Fator de inibição de migração de macrófagos

O fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) é uma citocina pró-inflamatória atuante em diferentes tipos de patologias, sendo importante em respostas imunes e nos mecanismos decorrentes do dano tecidual⁶⁴. O MIF atua inibindo os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides, promovendo assim um fenótipo pró-inflamatório¹⁵.

Pacientes com DDM apresentaram níveis basais mais elevados de mRNA de MIF, que foram subsequentemente correlacionados a gravidade da doença¹⁵.

Prostaglandinas

As prostaglandinas (PGE2) são substâncias lipídicas, de funções similares às de hormônios, que estão presentes em diferentes fluidos e tecidos do organismo¹²

A PGE2 é conhecida por estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias e também atua como cofator na expressão da enzimaIDO (Indoleamina-2,3- dioxigenase), principal responsável pela diminuição na disponibilidade de serotonina no SNC⁶⁵. Diversos estudos têm demonstrado níveis elevados de PGE2

no soro, saliva e liquor de pacientes deprimidos, reforçando o papel da inflamação na doença em questão.

Além do mais, sabe-se também que o aumento da síntese da prostaglandina em pacientes estaria implicado em vários dos sintomas da depressão, como padrões de sono alterado, fadiga, menor sociabilização e retardo psicomotor⁶⁶.

CONCLUSÃO

Atualmente, sabe-se que o diagnóstico do transtorno depressivo maior (DDM), bem como o acompanhamento pós tratamento, baseia-se inteiramente em fatores clínicos, sendo assim, o presente estudo, demonstrou um papel importante dos biomarcadores para DDM.

Os biomarcadores, mesmo diante de uma doença de caráter poligênico, sistêmico e multifatorial, que envolve interação entre predisposição genética e distúrbios neuroendocrinológicos, quando bem aplicados, podem nos mostrar resultados satisfatórios, desde que, estudos como o proposto, sejam realizados levando em consideração o papel destes biomarcadores, associados a todo o espectro de variações desta desordem.

Neste contexto, acreditamos que, estudos como este deverão ser realizados, associados a clínica, aos fatores genéticos, e todos distúrbios neurológicos apresentados pelos portadores, tendo como objetivo, a diminuição do impacto negativo nas relações destes pacientes com seus familiares, no trabalho e em relacionamentos. Possibilitando, também, um tratamento específico, com resultado positivo, reduzindo custos com o mesmo e em internações, impedindo comorbidades incapacitantes e, possibilitando um prognóstico favorável aos portadores, com um consumo menor de substâncias químicas, uma melhora considerável na qualidade de vida e, uma menor taxa de suicídio entre os afetados.

REFERÊNCIAS

- 1 Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894–902.
- 2 Fava, M., Kendler, K.S., 2000. Major depressive disorder. *Neuron* 28, 335–341.
- 3 Judd, L.L., Akiskal, H.S., Maser, J.D., Zeller, P.J., Endicott, J., Coryell, W., et al., 1998. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 694–700.
- 4 Blair-West, G.W., Mellsop, G.W., Eyeson-Annan, M.L., 1997. Down-rating lifetime suicide risk in major depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 95, 259–263.
- 5 Inskip, H.M., Harris, E.C., Barraclough, B., 1998. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 172, 35–37.
- 6 Nordentoft, M., Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., 2011. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 1058–1064.
- 7 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- 8 McGuffin, P., Katz, R., 1989. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br. J. Psychiatry* 155, 294–304.
- 9 Harrison, P.J., 2002. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 125, 1428–1449.
- 10 Papakostas, G.I., Shelton, R.C., Kinrys, G., Henry, M.E., Bakow, B.R., Lipkin, S.H., et al., 2013. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. *Mol. Psychiatry* 18, 332–339.
- 11 Xu, H.B., Zhang, R.F., Luo, D., Zhou, Y., Wang, Y., Fang, L., et al., 2012. Comparative proteomic analysis of plasma from major depressive patients: identification of proteins associated with lipid metabolism and Immunoregulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 15, 1413–1425.
- 12 Stelzhammer V, Haenisch F, Chan MK et al. Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients. *Int. J.*
- 13 Lee MY, Kim EY, Kim SH et al. Discovery of serum protein biomarkers in drug-free patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 69, 60-68 (2016).

14 Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 56, 18–27 (2014).

15 Martin C, Tansey KE, Schalkwyk LC, Powell TR. The inflammatory cytokines: molecular biomarkers for major depressive disorder? *Biomark. Med.* 9(2), 169-180 (2015).

16 de Witte L, Tomasik J, Schwarz E et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr. Res.* 154(1-4), 23–29 (2014).

17 Bot M, Chan MK, Jansen R et al. Serum proteomic profiling of major depressive disorder. *Transl. Psychiatry.* 5, e599 (2015).

18 Herbert TB, Cohen S (1993). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychological Bulletin* 113, 472.

19 Ritchie, J. C, & Nemeroff, C. B. (1991). Stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and depression. In J. A. McCubbin, P. G. Kaufmann, & C. B. Nemeroff (Eds.), *Stress, neuropeptides, and systemic disease* (pp. 181-197). San Diego, CA: Academic Press.

20 Stokes, P. E. (1987). The neuroendocrine measurement of depression. In A. J. Marsella, R. M. A. Hirschfeld, & M. M. Katz (Eds.), *The measurement of depression* (pp. 153-195). New York: Guilford Press.

21 Chrousos, G. P., & Gold, P. W (1992). The concepts of stress and stress disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of the American Medical Association*, 267, 1244-1252.

22 Campbell. R.J. – *Dicionário de Psiquiátrica de Campbell* – 8.ed.

23 Dalgalarondo, P. – *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais – DSM-IV-TR*.

24 Del Pino, C. C. *Teoria de los sentimientos*. Barcelona: Fabula TusQuest, 2003.

25 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition)*. American Psychiatric Association, DC, USA (2013).

26 *International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD 10)*. Geneva, Switerland (1992).

27 Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 64, 161–174 (2003).

28 Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarker of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 36, 2375–2394 (2011).

29 Mack CL. Serum cytokines as biomarkers of disease and clues to pathogenesis. *Hepatology* 46, 6–8 (2007).

30 Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9, 853–858 (1997).

31 Powell TR, McGuffin P, Cohen-Woods et al. Putative transcriptomic biomarkers in the inflammatory cytokine pathway differentiate major depressive disorder patients from control subjects and bipolar disorder patients. *PLoS ONE* (2014) (In Press).

32 Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology* 38, 377–385 (2012).

33 Powell TR, Schalkwyk LC, Heffernan AL et al. Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptomic biomarker for escitalopram response. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 1105–1114 (2012).

34 Uher R, Perroud N, Ng MY et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am. J. Psychiatry* 167, 555–564 (2010).

35 Ripke S, Wray NR, Lewis CM et al.; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 18, 497–511 (2013).

36 Yu YW, Chen TJ, Hong CJ, Chen HM, Tsai SJ. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 28, 1182–1185 (2003).

37 Baune BT, Dannlowski U, Domschke K et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol. Psychiatry* 67, 543–549 (2010).

38 Bufalino C, Heggul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav. Immun.* 31, 31–47 (2012).

39 Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Hsu CD, Liou YJ. Interleukin-1 beta -511C/T genetic polymorphism is associated with age of onset of geriatric depression. *Neuromolecular Med.* 11, 322–327 (2009).

40 Clerici M, Arosio B, Mundo E et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. *CNS Spectr.* 14, 419–425 (2009).

41 Jun TY, Pae CU, Chae JH. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr. Genet.* 13, 179–181 (2003).

42 Cerri AP, Arosio B, Viazzoli C, Confalonieri R, Vergani C, Annoni G. The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 25, 219–223 (2010).

43 Cerri AP, Arosio B, Viazzoli C, Confalonieri R, Teruzzi F, Annoni G. -308(G/A) TNF-alpha gene polymorphism and risk of depression late in the life. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 49(Suppl. 1), 29–34 (2009).

44 Mossner R, Heils A, Stober G, Okladnova O, Daniels S, Lesch KP. Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochem. Int.* 33, 251–254, 1998.

45 Zhu C, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 31, 2121–2131 (2006).

46 Haastrup E, Bukh JD, Bock C et al. Promoter variants in IL18 are associated with onset of depression in patients previously exposed to stressful-life events. *J. Affect. Disord.* 136, 134–138 (2012).

47 Carr MW, Roth SJ, Luther E, Rose SS, Springer TA. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 3652–3656 (1994).

48 Pae CU, Yu HS, Kim TS et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) promoter -2518 polymorphism may confer a susceptibility to major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatry Res.* 27, 279–281 (2004).

49 Altamura AC, Mundo E, Cattaneo E et al. The MCP-1 gene (SCYA2) and mood disorders: preliminary results of a case-control association study. *Neuroimmunomodulation* 17, 126–131 (2010).

50 Wolf TL, Kotun J, Meador-Woodruff JH (2006) Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 86:167–171.

51 Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I (2004). Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. *Life Sciences* 75, 2539–2549.

52 Healy J, Tipton K (2007). Ceruloplasmin and what it might do. *Journal of Neural Transmission* 114, 777–781.

53 Fujita, T., Nagayama, A., & Anazawa, S. (2003). Níveis circulantes de alfa-2-macroglobulina e escores de depressão em pacientes submetidos à cirurgia de câncer abdominal. *Journal of Surgical Research*, 114 (1), 90-94. doi: 10.1016 / s0022-4804 (03) 00194-x.

54 Feige J, Negoescu A, Keramidas M, Souchelnskiy S, et al. (1996). Alpha 2-macroglobulin: a binding protein for transforming growth factor-beta and various cytokines. *Hormone Research* 45, 227.

55 James K (1980). Alpha2 macroglobulin and its possible importance in immune systems. *Trends in Biochemical Sciences* 5, 43–47.

56 Kosaki, A., Hasegawa, T., Kimura, T., Iida, K., Hitomi, J., Matsubara, H. Iwasaka, T. (2004). Níveis de plasma S100A12 (EN-RAGE) aumentados em pacientes com diabetes tipo 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (11), 5423–5428. doi: 10.1210 / jc.2003.

57 Yang Z, Tao T, Raftery MJ, Youssef P, Di Girolamo N, Geczy CL. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 986–994.

58 Kosaki A, Hasegawa T, Kimura T, Iida K, Hitomi J, Matsubara H et al. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5423–5428.

59 Alkhateeb AA, Connor JR (2013) The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 1836:245–54.

60 Calandra T, Roger T (2003) Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3:791–800.

61 Stelzhammer V, Haenisch F, Chan MK, Cooper JD, Steiner J, Steeb H, Martins-de-Souza D, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1599-608.

62 Huang TL, Lee CT (2007) Low serum albumin and high ferritin levels in chronic hemodialysis patients with major depression. *Psychiatry Res* 152:277–280.

63 Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O (2001) Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 64:43–51.

64 GALLOIS, K. D. Participação do fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) no processo inflamatório pulmonar induzido por sílica em camundongos. 2009. 73f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2009.

65 VISMARI, Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane and PALERMO-NETO, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2008, vol.35, n.5 [cited 2020-10-17], pp.196-204. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000500004&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1806-938X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832008000500004>.

66 Müller N, Schwarz NJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*. 2007;12(11):988-1000.