

Marcadores Moleculares do Transtorno Depressivo (TD) e sua utilização clínica

Molecular Markers of Depressive Disorder (DD) and their clinical use

Rodrigues YF¹, Heckmann MIO²

Rodrigues YF, Heckmann MIO. Marcadores Moleculares do Transtorno Depressivo (TD) e sua utilização clínica. *Molecular Markers of Depressive Disorder (DD) and their clinical use*. Rev HUGV (Manaus). 2023 dez-jan; v21. 13465 <https://doi.org/10.60104/revhugv.13465>

RESUMO

Introdução: O Transtorno depressivo (TD) é um dos transtornos mais prevalentes no Brasil, ele é caracterizado como um distúrbio afetivo que tem como sintomatologia o humor depressivo, insegurança, visão distorcida da realidade que pode, ou não, estar acompanhada de sintomas psicóticos. O diagnóstico para TD é complexo e envolve diversas variáveis, como ambientais, biológicas e psicossociais. Diante disso, a busca de marcadores moleculares que possam contribuir nos diagnósticos e prognósticos de pacientes com transtorno depressivo pode ajudar na conduta terapêutica do médico. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, permitindo a análise da bibliografia científica sobre marcadores moleculares do Transtorno Depressivo na população geral disponível entre 2010-2022 de maneira sistematizada e ampliada. **Objetivos:** O objetivo da pesquisa é fazer uma revisão entre as publicações disponíveis na literatura acerca da análise molecular e genética do Transtorno Depressivo. **Resultado:** O levantamento dos marcadores moleculares é de suma importância para possibilitar o diagnóstico facilitado e tratamento mais efetivo, sendo este personalizado para cada situação. Marcadores como o cortisol, p11, BRAF e interleucina se mostraram marcadores promissores para diagnóstico e/ou prognóstico do transtorno depressivo. **Conclusão:** Os marcadores moleculares são de suma importância para a detecção precoce e escolha do melhor tratamento para cada indivíduo. Dessa forma, os marcadores encontrados, em sua maioria, podem ser obtidos por testes de sangue ou saliva, o que gera menos custos para o Sistema Único de Saúde (SUS), otimizando o diagnóstico e garantido o acesso ao diagnóstico e tratamento de forma mais assertiva.

Palavras-chave: Medicina Genômica; Marcador Molecular; Transtorno Depressivo; Depressão.

ABSTRACT

Introduction: Depressive disorder (DD) is one of the most prevalent disorders in Brazil, it is characterized as an

*affective disorder whose symptoms include depressive mood, insecurity, distorted view of reality that may or may not be accompanied by psychotic symptoms. The diagnosis for TD is complex and involves several variables, such as environmental, biological and psychosocial. In view of this, the search for molecular markers that can contribute to the diagnoses and prognoses of patients with depressive disorder can help the doctor's therapeutic approach. **Methodology:** This is an integrative review of the literature, allowing the analysis of the scientific bibliography on molecular markers of Depressive Disorder in the general population available between 2010-2022 in a systematic and expanded manner. **Objectives:** The objective of the research is to review the publications available in the literature on the molecular and genetic analysis of Depressive Disorder. **Result:** The survey of molecular markers is extremely important to enable easier diagnosis and more effective treatment, which is personalized for each situation. Markers such as cortisol, p11, BRAF and interleukin have shown to be promising markers for the diagnosis and/or prognosis of depressive disorder. **Conclusion:** Molecular markers are extremely important for early detection and choosing the best treatment for each individual. In this way, the markers found, for the most part, can be obtained through blood or saliva tests, which generates less costs for the Unified Health System (SUS), optimizing diagnosis and guaranteeing access to diagnosis and treatment in a more efficient way. assertive.*

Keywords: Genomic Medicine; Molecular Marker; Depressive Disorder; Depression

INTRODUÇÃO

N a década de 1990 foi desenvolvido o Projeto Genoma Humano (PGH) para decifrar o código genético humano visando mapear os genes relacionados às doenças para poder ajudar a conduzir o tratamento personalizado, tal como, os possíveis riscos de desenvolver ou não, determinadas patologias, fato que

¹ Graduada em Enfermagem da Escola de Enfermagem de Manaus (EEM), da Universidade Federal do Amazonas (EEM-UFAM)

² Doutora em Ciências – Genética, Mestre em Biologia Experimental, Docente da Universidade Federal do Amazonas (FM-UFAM)

contribuiu para o avanço da ciência quando relacionado à Medicina Genômica¹.

A Medicina Genômica pode ser definida como a abordagem médica que se baseia em aspectos individuais do paciente para direcionar o tratamento. São consideradas a genética, marcadores moleculares e epigenéticos, histórico clínico e fatores ambientais, sendo possível prever a eficácia de tratamentos e oferecer uma forma de diagnosticar patologias em sua fase inicial. Os diagnósticos são dados, principalmente, por marcadores moleculares onde sua concentração, presença ou ausência indicam, em conjunto com outros métodos, a hipótese diagnóstica².

As descobertas acerca do genoma humano pelo PGH, revelam que houve crescimento de pesquisas na área, em estudos realizados, a Medicina Genômica ganha notoriedade com a identificação de marcadores moleculares presentes em diversas patologias, por exemplo, os marcadores moleculares de alguns cânceres, os quais ajudam no diagnóstico e no tratamento personalizado, reduzindo custos e algumas intervenções desnecessárias. Muitas dessas patologias serão beneficiadas com a identificação de marcadores moleculares, por serem doenças complexas cuja gênese é multifatorial e de difícil diagnóstico. Dentre estas, o Transtorno depressivo Maior (TD) ganha destaque, por ser doença de elevada prevalência no Brasil, cerca de 7,6%, definido, atualmente, apenas por sinais e sintomas que o profissional da medicina ou psicologia percebe e interpreta^{3,4}.

Por ser multifatorial, o TD está relacionado a séries de interações biológicas, psicológicas, ambientais, genéticas e comportamentais. Fisiologicamente está patologia está relacionada com mudanças nos sistemas de neurotransmissão e neuroendócrinas, levando a alterações nas cascatas intracelulares, fatores neurotróficos e na expressão gênica⁵.

O TD pode ser caracterizado como distúrbio afetivo que tem como sintomas o humor depressivo, sentimento de insegurança, medo, interpretação distorcida da realidade, podendo, ou não, estar acompanhada de sintomas psicóticos. A depressão consta na Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID), classificada como uma das condições médicas mais incapacitantes do mundo⁶.

Após a pandemia causada pelo coronavírus, em 2019, a abordagem sobre saúde mental emerge como tema de relevância mundial, tendo as consequências deste período pandêmico, na saúde mental da população, alvo de pesquisas em todo o mundo. O isolamento social imposto pela pandemia, apesar de ser uma medida eficaz e benéfica para o controle do vírus, trouxe consequências significativas para a sociedade, o agravamento dos sintomas depressivos pode ser observado por conta do isolamento dos familiares, amigos e trabalho, medo de infecção e falta de controle. Assim, provocando o início ou agravamentos de sintomas como medo, tristeza, insônia, preocupações, irritabilidade e apatia⁷.

O diagnóstico se dá de forma complexa e o tratamento nem sempre é assertivo, visto que um terço

dos pacientes acometidos não apresentam resposta ao tratamento de forma eficiente, sendo necessário diversos ajustes de medicação e dose até encontrar uma droga que o paciente se adeque de forma satisfatória⁶.

Diante disso, surgem pesquisas que buscam identificar marcadores moleculares que possam estar associados ao TD e ao seu tratamento. Assim, foi descoberto que a proteína G heterotrimérica (G α) é, predominantemente, armazenada em balsas lipídicas em pacientes com TD, este achado sugere que esta proteína é um importante marcador que pode ser utilizado para diagnóstico e avaliação de resposta ao tratamento para depressão⁸. Também, polimorfismos no gene FKBP5 e mutação no gene triptofano hidroxilase-2 estão relacionados com o TD, pois regulam hormônios do estresse e síntese neural de neurotransmissores^{9,10}.

Além disto, os microRNAs (miRNAs) vem sendo estudados como marcadores moleculares potenciais, pois estudos sugerem sua ligação com a patogênese de diversos distúrbios, além deste, fatores neurotróficos, citocinas inflamatórias e a proteína BDNF são baseados estudos de marcadores moleculares para o transtorno depressivo^{4,11,12}.

Estes marcadores moleculares são importantes para além de prever a resposta ao tratamento, também serem utilizados para uma melhor escolha do tratamento, sendo este individualizado para cada paciente de acordo com suas necessidades. O objetivo é encontrar um marcador não invasivo que possa ajudar no diagnóstico e tratamento do paciente de forma efetiva buscando integrar a anamnese clínica, influência do ambiente e de marcadores moleculares, principalmente os epigenéticos¹³.

Diante o exposto, o levantamento dos marcadores moleculares encontrados no TD é de suma importância para facilitar o diagnóstico clínico e possibilitar um tratamento mais preciso, tornando o tratamento personalizado a cada indivíduo, conforme a gravidade da patologia. Portanto, este levantamento de marcadores moleculares buscou reunir os marcadores encontrados no transtorno depressivo de modo a elucidar, futuramente, possíveis formas de diagnóstico, visando a complementar o diagnóstico clínico. Dessa forma, será possível beneficiar a população com melhor compreensão deste diagnóstico para facilitar e tratamento mais assertivo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, permitindo a análise da bibliografia científica sobre marcadores moleculares do Transtorno Depressivo na população geral disponível entre 2010-2021 de maneira sistematizada e ampliada.

Nesta revisão, a pergunta norteadora é “Qual as informações disponíveis na literatura na área da saúde acerca de marcadores moleculares envolvidos nos fatores de diagnóstico, conduta e prognóstico do Transtorno depressivo?”.

A busca foi feita conforme o cronograma de atividades mediante o cruzamento dos seguintes descritores: “Análise molecular”, “polimorfismo

genético” “marcadores moleculares”, “diagnóstico molecular”, “medicina genômica” em conjunto com o descritor “Depressão” e suas respectivas traduções para o inglês: “molecular analysis”, “genetic polymorphism”, “Molecular Markers”, “Diagnosis Markers”, “Genomic Medicine” e “Depression”. Além disso, a busca foi feita nas seguintes bases de dados: biblioteca PubMed (National Library of Medicine), OMIM (NCBI), MedGen (NCBI), Scopus, portais CAPES, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Critérios de inclusão: Foram considerados como critérios de inclusão os artigos originais, revisões sistemáticas e de literatura, guidelines de manejo clínico e consensos disponibilizados pela Sociedade Brasileira Psiquiatria. Todos com texto completo, encontrados na busca dos últimos 10 anos nos idiomas inglês e português.

Critérios de exclusão: Foram excluídos da busca estudos de tipagem diferente e em outros idiomas. Não serão considerados artigos cujo conteúdo não esteja relacionado ao Transtorno Depressivo, relatos de casos ou tamanho amostral reduzido (com tamanho amostral de 1-10 casos), assim como artigos que não passaram por revisão de pares e pré-prints.

Para obtenção e sistematização dos dados, foi realizada o levantamento de leitura exploratória dos artigos e, caso tivessem relação com o tema e com a pergunta norteadora, foram inseridos em um tabela para coleta e tabulação dos dados em planilha do pacote *Office Access* por meio da leitura analítica, os dados referentes aos artigos que atenderam aos critérios estabelecidos, foram agregadas informações como: ano de publicação, periódico, autores, delineamento do estudo, amostra, objetivos, marcadores moleculares encontrados, população do estudo (composição étnica do estudo), prognóstico (se disponível), principais resultados e conclusões.

Assim sendo, depois da elaboração da tabela, foi realizada a leitura semanal, integrativa e em grupo da mesma, onde foram conferidos e delineados os significados de maior dimensão aos dados que foram coletados por meio da leitura analítica. A tabulação procurou identificar quais marcadores tem resposta imediata e qual indicam predisposição ao Transtorno Depressivo, assim como a relação entre marcadores e prognóstico.

Entre os métodos para evitar viés com comparação entre os estudos encontrados foi realizado a exclusão de estudos com tamanho amostral reduzido, como ocorre em relatos de casos ou série de relatos, assim como não ter o mesmo tipo de população em todos os estudos, como ocorre em artigos produzidos pelas mesmas regiões geográficas.

RESULTADOS

Os marcadores moleculares estão se tornando

alvos promissores da medicina, sendo utilizados para proporcionar um diagnóstico mais assertivo e tratamento individualizado para cada caso conforme as características genéticas do indivíduo. Pois, apesar da ampla gama de terapias farmacológicas, uma expressiva parcela dos indivíduos com transtorno depressivo não responde ao tratamento ou tem o diagnóstico dificultado, visto que as taxas da resposta ao tratamento antidepressivo são baixas, ocasionando ao indivíduo sofrimento, má adesão ao tratamento, efeitos adversos aos medicamentos utilizados, agravamento do quadro depressivo e ideação suicida, levando a custos elevados para a sociedade e ao sistema de saúde^{14,15}.

A busca por marcadores moleculares para o transtorno depressivo é dificultada pelas limitações em diagnosticar a patologia, visto que o diagnóstico, atualmente, é essencialmente clínico e os estudos em sua grande maioria voltados a dados sociodemográficos como escolaridade, raça, sexo e história pregressa, tais dados mostram-se limitados para o diagnóstico assertivo da depressão. Por ser uma patologia com gênese heterogênea, inúmeros marcadores moleculares podem estar presentes e serem identificados por meio de testes laboratoriais para identificar a doença ou prever o desenvolvimento desta posteriormente¹⁵.

O uso de marcadores moleculares também pode ser utilizado para prever a resposta farmacológica, tendo disponível no mercado testes genéticos cujo objetivo é analisar componentes genéticos que podem auxiliar na escolha do melhor tratamento de forma individualizada. Um dos testes disponíveis no mercado é o Teste GeneSigh® Psychotropic, cujo alvo analisa os genes para prever quais medicamentos tem maior probabilidade de sucesso, ajuste de doses ou menor efeito colateral conforme a interação entre os genes e drogas. Também, analisa as enzimas responsáveis por metabolizar os fármacos, como a CYP2B6, CYP2C19, UGT2B15 e UGT1A4 e avalia se sua atividade está normal, reduzida ou aumentada, o que afeta diretamente a resposta ao tratamento e como a droga é metabolizada pelo corpo¹⁶.

Diante disso, nota-se a importância dos marcadores moleculares no diagnóstico, manejo e prognóstico dos indivíduos com o transtorno depressivo. Salienta-se ainda a importância de utilizar concomitante os achados laboratoriais com os clínicos, para realizar o diagnóstico e tratamento personalizado de acordo com as necessidades do indivíduo.

Na tabela abaixo, foram elencados os principais marcadores moleculares encontrados na literatura com seus respectivos resultados no diagnóstico e/ou prognóstico do transtorno depressivo, assim como os marcadores que podem ser utilizados para prever resposta terapêutica.

Tabela 01 – Principais marcadores moleculares para transtorno depressivo (TD)

MARCADOR	RESULTADO
CORTISOL	<p>Foram observadas diferenças significativas nos níveis de cortisol noturno de indivíduos com sintomas depressivos quando comparados com indivíduos sem o quadro depressivo. Sendo assim, o cortisol pode ser útil para discriminação entre indivíduos com e sem depressão¹⁷. Da mesma forma que o cortisol pode prever melhor a depressão, pois níveis mais altos de cortisol na saliva indicam níveis mais altos na escala de depressão, sendo um excelente método não invasivo para correlacionar os níveis de cortisol com os níveis de depressão¹⁸.</p>
MICRORNA (miRNA)	<p>Diversos MiRNAs podem ser utilizados como biomarcadores específicos para o diagnóstico do transtorno depressivo, sendo possível quantificar estes MiRNAs em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), os miRNAs-26b, miRNAs-1972, miRNAs-4485, miRNAs-4498, miRNAs-4743 foram encontrados com elevados níveis de expressão nas PBMCs de pacientes diagnósticos com a depressão¹⁹.</p> <p>Também, os miRNAs 124, miR-139-5p, miR-221, miR-17-5p, miR-451a, miR-335, miR-135a, miR-184, miR-34c-5p, miR-34b-5p, miR-425-3p podem ser usados como alvos promissores para diagnóstico do transtorno depressivo²⁰⁻²⁸. Os MiRNAs também podem ser utilizados para diferenciar a depressão de outros transtornos mentais de manifestações semelhantes, como a esquizofrenia e o transtorno bipolar, é o caso do MiRNA-184 e MiR-152-3p que tem sua expressão diminuída apenas nos pacientes com depressão quando comparado com outras patologias mentais^{29,30}.</p> <p>Outro ponto a se destacar no papel dos MiRNAs é sua utilização de indicador de progresso ou eficácia terapêutica da depressão, visto que o nível plasmático dos MiRNA muda conforme o tratamento antidepressivo, por exemplo, o MiRNA-34a-5p e miRNA-221-3p que tem sua expressão diminuída após 8 semanas de tratamento, sendo observado em conjunto a diminuição dos escores das escalas de depressão^{31,32}.</p>
INTERLEUCINA (IL-6)	<p>A hipótese inflamatória da depressão defende que citocinas produzidas pela resposta inata levam a sintomas depressivos nos indivíduos³³. A interleucina-6 é uma citocina pró-inflamatória relacionada com transtornos mentais, como o transtorno depressivo (TD) por interferir na síntese de neurotransmissores e funcionamento normal do cérebro, sua superexpressão é um dos fatores associados a uma pior evolução da doença e mau prognóstico³⁴.</p>

Tabela 01 - Continuação

<p>QUIMIOCINAS (MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5 e Eotaxina/CCL11)</p>	<p>As quimiocinas podem ser promissores marcadores moleculares para diferenciar a gravidade do transtorno depressivo, sendo utilizadas para diferenciar os indivíduos com ideação suicida ou sem ideação suicida. Os achados mostram que pacientes com maior gravidade de depressão (ideação suicida) tem os níveis baixos de MCP-1/CCL2 e RANTES/CCL5, em contrapartida os níveis de Eotaxina/CCL11 mostraram-se mais altos quando comparados com indivíduos saudáveis³⁵.</p>
<p>GLYCA</p>	<p>A proteína galectina-3 (gal3) é correlacionada com inflamação sistêmica e em indivíduos com depressão o sorogal3 teve níveis mais altos quando comparados com indivíduos sem depressão.</p> <p>Os altos níveis de galectina-3 são associados a maior gravidade de sintomas depressivos definido pelo QuickInventory of depressive symptomatology self-report (QIDS-SR), sendo assim pode ser um marcador molecular útil para prever de forma significativa a gravidade dos sintomas depressivos³⁶.</p>
<p>PROTEÍNA C REATIVA (PCR)</p>	<p>A PCR pode ser um marcador significativo para o diagnóstico e prognóstico do transtorno depressivo. Os indivíduos com depressão apresentaram níveis maiores de PCR (PCR = 2,4mg/L) quando comparados aos indivíduos saudáveis (PCR=2,1mg/L) com p=0,001. Também, o alto nível da proteína determinou maior propensão a apresentar sintomas depressivos^{37,38,39}.</p> <p>A proteína C reativa também está associada a indivíduos resistentes ao tratamento, tendo seus níveis de PCR mais elevados quando comparados aos indivíduos saudáveis e responsivos ao tratamento antidepressivo (P= 0,007)⁴⁰.</p>
<p>GENE MYT1</p>	<p>A desregulação do gene Myt1 atua como um marcador molecular periférico para a depressão, sendo regulado negativamente em indivíduos diagnosticados com depressão quando comparados com indivíduos saudáveis (P= 0,0001). A disfunção da memória, muito presente como sintomatologia do transtorno depressivo também está associado a regulação negativa do gene Myt1⁴¹.</p>
<p>BDNF, IL-1β</p>	<p>A concentração plasmática de BDNF e IL-1β mantiveram níveis elevados mesmo após tratamento antidepressivo, esses achados sugerem que eles podem ser utilizados na identificação precoce de pacientes com transtorno depressivo resistente aos medicamentos⁴².</p>
<p>S100A10 (P11)</p>	<p>A proteína da família S100 foi identificada como uma proteína de ligação ao receptor de serotonina, sendo importante na fisiopatologia da depressão, sua ausência é capaz de induzir comportamentos depressivos em experimentos animais⁴³.</p> <p>A proteína p11 é encontrada diminuída em tecidos cerebrais pós-morte de pessoas com depressão e em animais com sintomas depressivos, sendo possível que este gene seja controlado por mecanismos epigenéticos e tenha seus níveis de expressão mudados após o tratamento antidepressivo^{44,45}.</p>

Fonte: A autora (2023)

CONCLUSÃO

O transtorno depressivo maior é uma patologia de grande interesse para a saúde, visto que, ocasiona diversos danos físicos e sociais para o indivíduo e sociedade, inclusive grandes despesas para o sistema de saúde. Sendo assim, estudos acerca dos marcadores moleculares presentes nesta doença são de suma importância, pois o conhecimento deles contribui para novos exames de detecção precoce e tratamento individualizado para cada caso.

Diante o exposto, há diversos estudos de promissores marcadores biológicos acerca do diagnóstico, conduta e prognóstico no manejo dos pacientes que desenvolveram o transtorno depressivo, como o Cortisol, MicroRNA, Interleucina, Quimiocinas, Glyca, Proteína C reativa (PCR), Gene MYT1, BDNF, IL-1 β , S100a10 (P11), Melatonina e Galectina-3.

Esses marcadores, em sua grande maioria, podem ser obtidos por testes de sangue e saliva, o que gera menos custos para o Sistema Único de Saúde (SUS), otimizando o diagnóstico e garantido o acesso ao diagnóstico e tratamento de forma mais assertiva.

Ademais, o painel genético é de grande ajuda para nortear o tratamento adequado para o paciente, pois nele é possível analisar quais antidepressivos possuem melhor eficácia de acordo com a forma que seus princípios ativos são metabolizados pelo indivíduo. Dessa forma, o tratamento é exclusivo do paciente e de acordo com suas necessidades, garantido menos efeitos colaterais e menor tempo de resposta para seus efeitos.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Amazonas (UFAM) pelo fomento à pesquisa e aos pesquisadores que participaram deste estudo.

REFERENCIAS

01. Góes, AC; Oliveira, BV. Projeto Genoma Humano: um retrato da construção do conhecimento científico sob a ótica da revista Ciência Hoje. Ciência & Educação (Bauru), setembro de 2014. 20 (3): 561–577. <https://doi.org/10.1590/1516-73132014000300004>
02. Porto, G. Medicina Personalizada. Biotec AHG. 2015
03. Stopa, SR, Malta DC, Oliveira MM, Lopes CS, Menezes PS, Kinoshita RT, et al. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Revista Brasileira de Epidemiologia [online]. 2015, 18 (170-180). <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060015>
04. Miller, DB, O'Callaghan, JP. Personalized medicine in major depressive disorder - opportunities and pitfalls. Metabolism: clinical and experimental, 62 (01), S34–S39. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.021>
05. Quevedo, J, Silva, AG. Depressão: teoria e clínica. Porto Alegre: Artmed, 2013.
06. Lopez, JP, Kos, A., & Turecki, G. Depressão maior e seu tratamento. Opinião atual em psiquiatria. 2018. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000379>
07. Bomfim, AM; Carneiro, GLS ; Michels, MS. Impactos do Isolamento Social Durante a Pademia de COVID-19 na Saúde Mental - Uma Revisão Sistemática. Psicólogo informação, 24(24). 5–13, 2022.
08. Targum, SD, Schappi, J., Koutsouris, A. et al. A novel peripheral biomarker for depression and antidepressant response. Mol Psychiatry. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01399-1>
09. Binder E.; Salyakira D.; Lichtner, P; Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. Nat. Genet. 36(1). 2004. <https://doi.org/10.1038/ng1479>
10. Zhang, X, Gainetdinov, RR, Beaulieu, JM, et al. Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression. Journal Nerv Ment Dis. 2019. <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000957>
12. Garcia WD.; STROPARO E. Metilação do gene BDNF e sua relação com o transtorno depressivo maior. Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde, 12 (23). 88–93, 2019.
13. Mora C; Zonca V; Riva, M A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. Expert Review of Molecular Diagnostics. 18 (6). 513-529. 2018. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1470927>
14. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. Expert Rev Mol Diagn. Jun. 2018. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1470927>
15. Gadad BS, Jha MK, Czysz AH, Mayes TL, Emslie MP, Trivedi MH. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. Journal of Affective Disorders. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.001>
16. Genesight. GeneSight DNA Test for Psychiatric & Depression Medication | GeneSight. GeneSight. 2022.
17. Yonekura T., Takeda K., Shetty V., Yamaguchi M. Relationship between salivary cortisol and depression in adolescent survivors of a major natural disaster. J. Physiol. Sci. 2014; 64:261–267. <https://doi.org/10.1007/s12576-014-0315-x>
18. Cui, Y; Zhang, H; Wang S; et al. Stimulated Parotid Saliva Is a Better Method for Depression Prediction. Biomedicines, v. 10, n. 9, p. 2220, 2022. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092220>
19. Fan, Hui-min; Sun, Xin-yang; GUO, Wei; et al. Differential expression of microRNA in peripheral blood mononuclear cells as specific biomarker for major depressive disorder patients. Journal of Psychiatric Research, 59 (1): 45–52, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.007>
20. He S; Liu X; Jiang K; et al. Alterations of microRNA-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. Journal of Psychiatric Research, 78 (1): 65–71, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.015>
21. Wei, Z; Xie GJ; Mao X; et al. Exosomes from patients with major depression cause depressive-like behaviors in mice with involvement of miR-139-5p-regulated neurogenesis. Neuropsychopharmacology, 45 (6): 1050–1058, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0622-2>
22. Lian, N; Niu O; Lei Y; et al. MiR-221 is involved in depression by regulating Wnt2/CREB/BDNF axis in hippocampal neurons. Cell Cycle. 2745- 2755. 2018. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1556060>

23. Camkurt M; Acar S; Coskun S; et al. Comparison of plasma MicroRNA levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 69(1): 67–71, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.023>
24. Li, Jing; Meng H; Cao W; et al. MiR-335 is involved in major depression disorder and antidepressant treatment through targeting GRM4. *Neuroscience Letters*, 606 (1): 167–172, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.038>
25. Issler O; Haramati S; Paul, E; et al. MicroRNA 135 Is Essential for Chronic Stress Resiliency, Antidepressant Efficacy, and Intact Serotonergic Activity. *Neuron*, 83(2): 344–360, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.042>
26. Silva, AP; Fujimura, PT; Silva, JR; et al. Brain-enriched MicroRNA-184 is downregulated in older adults with major depressive disorder: A translational study. *Journal of Psychiatric Research*, 111 (1): 110–120, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.019>
27. Sun, N; Lei L; Wang Y; et al. Preliminary comparison of plasma notch-associated microRNA-34b and -34c levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 194 (1): 109–114, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.017>
28. Belzeaux, R; Bergon, A; Jeanjena V; et al. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Translational Psychiatry*, 2 (11) 2012. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.112>
29. Azevedo JA.; Carter BS.; Meng F; et al. The microRNA network is altered in anterior cingulate cortex of patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 82 (1): 58–67, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.012>
30. Smalheiser NR.; Lugli, G; Zhang H; et al. Expression of microRNAs and Other Small RNAs in Prefrontal Cortex in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depressed Subjects. *Plos One* (1). 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086469>
31. Kuang WH; Dong, ZQ; Tian LT; et al. MicroRNA-451a, microRNA-34a-5p, and microRNA-221-3p as predictors of response to antidepressant treatment. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51 (7), 2018. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187212>
32. Shi, Y; Wzng Q; Song R; et al. Non-coding RNAs in depression: Promising diagnostic and therapeutic biomarkers. *eBioMedicine*, 71 (1): 103569, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103569>
33. Cho JH; Shu SM.; Mahbod A. Lipopolysaccharide-stimulated intracellular cytokines and depressive symptoms in community-dwelling older adults. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 46(5): 137–140, 2019. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000212>
34. Zadka L; Dziegiel P; Kulus M; et al. Clinical Phenotype of Depression Affects Interleukin-6 Synthesis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 37 (6): 231–245, 2017. <https://doi.org/10.1089/jir.2016.0074>
35. Grassi-Oliveira R; Brieztke E.; Teixeira E, Antônio; et al. Peripheral chemokine levels in women with recurrent major depression with suicidal ideation. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34 (1): 71–75, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462012000100013>
36. King DR.; Salako DC.; Arthur B, Samia K; et al. Relationship between novel inflammatory biomarker galectin-3 and depression symptom severity in a large community-based sample. *Journal of Affective Disorders*, 281 (1): 384–389, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.050>
37. Jung YE ; Kang KY. Elevated hs-CRP level is associated with depression in younger adults: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2016). *Psychoneuroendocrinology*, 109: p. 104397, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104397>
38. Cho, SH; Lim, JE; Lee J. Association between high-sensitivity C-reactive protein levels and depression: Moderation by age, sex, obesity, and aerobic physical activity. *Journal of Affective Disorders*, 291: 375–383, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.040>
39. Pitharouli MC; Hagenaaers SP; Glanville KP. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Depression, Independent of Genetic, Health, and Psychosocial Factors: Results From the UK
40. Biobank. *American Journal of Psychiatry*. 178(6): 552-529, 2021. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060947>
41. Chamberlain SR.; Cavanagh J; De Boer Peter; et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *British Journal of Psychiatry*, 214 (1): 11–19, 2018. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.66>
42. Ghanbarirad M. Mehrdad H, Seyed MS, Ahmad M. Dysregulation of Myt1 expression acts as a potential peripheral biomarker for major depressive disorder and bipolar disorder. *Journal of Neurogenetics*, 35:4, 381-386, 2021 <https://doi.org/10.1080/01677063.2021.1928663>
43. Uint L; Bastos GM; Thrurow HS. Increased levels of plasma IL-1b and BDNF can predict resistant depression patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65 (3): p. 361–369, 2019. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.361>
44. Alexander B; Warner-Schmid J; Eriksson TM.; et al. Reversal of Depressed Behaviors in Mice by p11 Gene Therapy in the Nucleus Accumbens. *Science Translational Medicine*, 2(54), 2010. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001079>
45. Chen MX; Oh YS ; Kim Y. S100A10 and its binding partners in depression and antidepressant actions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.953066>
46. Melas PA.; Rogdaki M; Lennartsson A. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 15(5): 669–679, 2011. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000940>
47. Ali T, Rahman SU, Hao Q, Li W, Liu Z, Shah FA, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. *Journal of Pineal Research*, 69 (2) 17 jul. 2020. <https://doi.org/10.1111/jpi.12667>
48. Won E.; Lee JS.; Young KK. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1): 305–305, 28 dez. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms23010305>
49. Shokri-Mashhadi L, Darant M, Rouhani MH, Yahay M, Feltham B, Saraf-Bank S. Effects of melatonin supplementation on BDNF concentrations and depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Behavioural Brain Research*, 436: 114083–114083, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114083>
50. King DR. Salaki DC, Arthur-Bentil S, Rubin AE, Italiya JB, Tan JS, Macris DG, Neely HK et al. Relationship between novel inflammatory biomarker galectin-3 and depression symptom severity in a large community-based sample. *Journal of Affective Disorders*, 281 (1): 384–389, 1 fev. 2021 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.050>
51. Melin EO, Svensson R, Dereke J, Hillman M. Galectin-3 Binding Protein, Depression, and Younger Age Were Independently Associated With Alexithymia in Adult Patients With Type 1 Diabetes. *Frontiers in Psychiatry*, 12. 11 maio 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.672931>

Submetido em: 30.09.2023

Aceito em: 27/12/2023