

USO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E DA ESQUIZOFRENIA

Autor ¹, Autor ², Autor ³

¹ Ticiania Palhares Sampaio, ticianapsampaio@gmail.com, Fundação Técnico Educacional Souza Marques

² Lucas Marinho Coutinho Antunes, lucasmcouthinho@gmail.com, Fundação Técnico Educacional Souza Marques

³ Júlia Oscheneek Franca, julia.o.franca@hotmail.com, Fundação Técnico Educacional Souza Marques

⁴ Victoria Medeiros Sasaki, sasakivictoria@gmail.com, Fundação Técnico Educacional Souza Marques

⁵ Gabriella Schenker Margulies gabimargulies@gmail.com, Fundação Técnico Educacional Souza Marques

⁶ Isabella Soares Netto Lisboa lisbo.isabella01@gmail.com, Fundação Técnico Educacional Souza Marques

Resumo

Objetivo: explorar avanços na busca por biomarcadores que possam aprimorar a precisão no diagnóstico de transtornos depressivos e da esquizofrenia. **Métodos:** revisão de literatura pela base de dados PUBMED, SCIELO e a revista Molecular Biology. Artigos escolhidos publicados a partir de 2016. **Resultados:** A depressão foi amplamente associada aos processos inflamatórios, com pacientes apresentando elevação de marcadores inflamatórios, como as IL-6, IL-2R, (CARVALHO et al, 2020), IL-4 (OSIMO et al, 2020), e outras citocinas pró inflamatórias como o TNF- α , sem a discriminação de um subtipo. A disfunção inflamatória está relacionada ao estágio e gravidade da doença. Ademais, é observado a relação entre fatores de crescimento e a fisiopatologia da depressão. (CARVALHO et al, 2020). O aumento do glutamato e do cortisol, e a diminuição da serotonina e noradrenalina também foram atribuídos como importantes dentro do desenvolvimento da depressão. (DELL'OSSO et al, 2016). A esquizofrenia possui alguns biomarcadores que possivelmente podem ajudar no diagnóstico dessa doença. São obtidos resultados, com o uso de niacina, que indicam a existência de um subgrupo de pacientes portadores de características bioquímicas em comum (SUN et al, 2017). Estes pacientes apresentam uma reação à essa substância, que aparece em forma de vermelhidão. Determinados marcadores ainda são compartilhados com o transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), IL-6 e TNFs. Sendo pouco prováveis de serem usados como biomarcadores para diagnóstico da esquizofrenia (LAI et al, 2016) **Conclusão:** Em última análise, a utilização de biomarcadores no processo de diagnóstico de transtornos psiquiátricos ainda se encontra em desenvolvimento. No entanto, o investimento em estudos sobre o tema é de extrema

importância científica visto que podem ser responsáveis por aprimorar a capacidade de efetuar um diagnóstico mais precoce e com maior precisão para casos de Transtornos Depressivos ou da Esquizofrenia.

Palavras-chave: "schizophrenia", "biological markers", "depression"

Área Temática: tema livre

Modalidade: Resumo expandido

1 INTRODUÇÃO

Um biomarcador pode ser definido como um composto (concentrações de proteínas séricas, fenômenos cardíacos anormais, etc.) que quando observado em um contexto clínico pode prever um desfecho, e sua observação tem múltiplos usos, como: diagnóstico de comorbidades, exclusão de patologias em pacientes, informe de prognóstico e monitoramento de doenças, entre outras (ARONSON, 2017). Os biomarcadores costumam ser usados para diagnósticos em áreas como a cardiologia e endocrinologia, por exemplo, que se utilizam muito deste recurso para o monitoramento da condição dos pacientes (GAGGIN, 2013 e D'HERBOMEZ, 2014). De acordo com Mesquita, E. (2015), esta ferramenta é capaz de identificar com maior precisão indivíduos com alto risco de adoecer, diagnosticar com mais rapidez, assim como auxiliar no tratamento e no prognóstico

Atualmente, a incidência do Transtorno Depressivo e de outros transtornos psiquiátricos aumentou ao ponto de se tornarem importantes causas incapacitantes na sociedade atual (NOBIS et al., 2020). Sendo assim, o avanço em estudos sobre possíveis biomarcadores relacionados a tais comorbidades é de interesse mundial e pode mudar o rumo de seus diagnósticos.

O diagnóstico do Transtorno Depressivo é baseado na descrição clínica, testes laboratoriais apenas para a exclusão de outras patologias, estudos de seguimento e história familiar (MAIA, C. 2017). Sendo assim, atualmente, não há um método mais preciso que possa disponibilizar uma maior assertividade para o diagnóstico. Esta realidade abre margem a uma maior demora para chegar a um diagnóstico e, conseqüentemente, o manejo adequado. De acordo com CARVALHO et al., 2020, o uso de biomarcadores no diagnóstico da depressão tem potencial para futuramente ser realizado a partir da análise de níveis séricos de diversos marcadores inflamatórios e citocinas, e teria como vantagem a possibilidade de um diagnóstico consideravelmente mais rápido e mais preciso.

Além da do Transtorno Depressivo, a Esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico de difícil controle que dificilmente é diagnosticado de forma precoce (CARVALHO et al, 2020). De acordo com Carteri, Randhall Bruce et al (2020), este transtorno é uma preocupação social e econômica relevante mundialmente. Ela é caracterizada como um distúrbio cognitivo, emocional e comportamental que culmina em um funcionamento mental debilitado. Este transtorno é caracterizado por sintomas como delírios, alucinações, discurso e comportamento desorganizado, entre outros sintomas que causam uma disfuncional ocupacional e social do indivíduo. Neste contexto, para fechar um diagnóstico estes sintomas devem estar presentes por 6 meses (Carteri, Randhall Bruce et al, 2020). Sendo assim, a descoberta de biomarcadores específicos capazes de identificar com maior precisão um quadro do transtorno pode acelerar o diagnóstico proporcionando, portanto, benefícios ao tratamento.

Assim, De acordo com ZHANG et al, 2016 e SUN et al, 2017, o diagnóstico de transtornos psiquiátricos possui potencial para futuramente ser realizado com o auxílio de uma análise sérica de proteínas relacionadas à imunidade, fatores de crescimento e reações metabólicas. O objetivo do presente trabalho foi explorar avanços e dificuldades na busca por biomarcadores que possam aprimorar a precisão no diagnóstico de transtornos depressivos e da esquizofrenia.

2 MÉTODO

Revisão de literatura pela base de dados PUBMED e SCIELO, com a pesquisa dos descritores “biomarker”, “schizophrenia”, “mental disorders”, “psychiatry” e “depression” unidos pelo conector AND e “depressive disorder” e “pharmacogenetics” também unidos pelo conector AND. Foram encontrados 30 artigos, descartando os que não abordavam o uso de biomarcadores para a escolha terapêutica em casos de transtorno depressivo e esquizofrenia.

Os artigos selecionados foram publicados nos últimos 5 anos (2016-2021), apresentavam o texto completo disponível para leitura e filtrou-se pelo idioma inglês. Desses encontrados, 22 foram selecionados para a extração de dados e realização do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Marcadores da depressão:

Foi comprovada, por meio do estudo científico, a ligação entre depressão e inflamação (KOHLER et al, 2016), sendo visto que os pacientes com distúrbios inflamatórios apresentam taxas de depressão mais altas. A elevação dos marcadores inflamatórios é contínua na depressão, sem a discriminação de um subtipo. (OSIMO et al, 2020). Foi observado, que a disfunção inflamatória está mais relacionada ao estágio e a gravidade da doença. (DUBOIS et al, 2018). Entretanto, a presença de inflamação é um indicador também da esquizofrenia e do distúrbio bipolar. Em relação às citocinas, podemos citar algumas de relevância.

A concentração aumentada de IL-6 , dentre as citocinas inflamatórias, é a mais aumentada e relatada na depressão e pode ser usada como um marcador precoce para o declínio cognitivo na depressão. O fator de necrose tumoral alfa também é constantemente aumentado na depressão em relação a indivíduos saudáveis. (CARVALHO et al, 2020). Entretanto, esse marcador para a depressão ainda é inconclusivo.

À respeito das interleucinas, foi relatado o aumento de IL-2R no sangue em pacientes com depressão e distúrbio bipolar. (CARVALHO et al, 2020) A interleucina-4 (IL-4), uma das citocinas anti inflamatórias mais importantes, por outro lado, foi recentemente encontrada para ser regulada para baixo na depressão. (OSIMO et al, 2020)

Em relação a diminuição da densidade mineral óssea em pacientes depressivos, foi observado níveis alterados de marcadores ósseos, a osteoprotegerina, a osteopontina e o RANK-RANKL. (KADRIU et al, 2018)

A regulação positiva de dialdeído malônico (MDA) - produto final da peroxidação lipídica que contribui na ativação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- β e a IL-8 - é relatada na desordem depressiva principal. (OGLODEK, 2018).

Outra relação vista foram os fatores de crescimento como marcadores promissores para depressão. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o fator de crescimento endotelial, fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento do nervo (VGF) estão envolvidos na fisiopatologia da depressão e modulados com o uso de antidepressivos. Os níveis basais de BDNF estão diminuídos em pacientes com desordem depressiva, sendo a magnitude da sua diminuição negativamente relacionada com a gravidade da depressão. Outro fator de crescimento, o FGF-2, foi relatado como elevado em pacientes depressivos. (CARVALHO et al, 2020)

Foi associado à depressão o aumento da concentração periférica de glutamato e a hiperglutamatergia cortical (CARVALHO et al, 2020). O aumento do glutamato está relacionado à diminuição de serotonina e noradrenalina e pode gerar excitotoxicidade, o que contribui para o desenvolvimento de depressão. Níveis diminuídos de dopamina no estriado e

no córtex também foram relatados. Ainda, a redução do triptofano no plasma pode ser um marcador para depressão. (DELL'OSSO et al, 2016)

Em relação ao cortisol, foi observado uma diferença entre indivíduos saudáveis e aqueles com depressão. A evidência suporta o diagnóstico de elevadas concentrações de cortisol sérico. (JIA et al, 2019)

Apesar do vínculos entre os marcadores citados e pacientes com depressão, ainda existe dificuldade no campo científico para estabelecer associações entre alterações bioquímicas e o diagnóstico da depressão.

Marcadores da Esquizofrenia:

Na esquizofrenia, a vermelhidão que aparece na pele com o uso da niacina pode ser um biomarcador que auxilia no diagnóstico desta doença (MAROUFI et al, 2016). Entretanto, em um subgrupo de pacientes, são notadas características bioquímicas homogêneas, permitindo que pesquisadores entendam mais sobre a doença (SUN et al, 2017). Esses defeitos na sinalização de fosfolipídios permitem que a niacina seja utilizada como um bioindicador.

O subgrupo é cerca de 30,67% da população total de pacientes esquizofrênicos, apresentando uma especificidade de 88,37% para homens e 83,75% para mulheres. Esta reação que se mostra neste subgrupo, são decorrentes de anormalidades na composição de ácido graxo da membrana, que pode ter como causa o aumento da atividade da fosfolipase A2, estresse oxidativo ou desregulação do metabolismo lipídico nos pacientes com esquizofrenia. (SUN et al, 2017)

Conforme Zhang et al (2016), pacientes portadores de esquizofrenia apresentaram níveis significativamente baixos de BDNF. Entretanto, este achado também está presente no transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, tornando-o menos provável de ser usado como bioindicador (LAI et al, 2016). Pacientes também mostraram uma correlação positiva de BDNF com níveis de IL-2 e IL-8, ao passo que baixos níveis de BDNF e TNF- α juntos estão associados com baixa performance no PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) no que tange a questões cognitivas. (ZHANG et al, 2016)

Outros marcadores que chamam atenção para esquizofrenia, são os que estão envolvidos com processos inflamatórios, onde, através deles, é possível diagnosticar os neuroatípicos, que possuem esquizofrenia, do grupo de controle. Isso porque mais de 70% dos bioindicadores para essa doença estão envolvidos na resposta do processo inflamatório. São estas: S100B, IL-6, IL-2 e TNFs. (LAI et al, 2016)

É ainda, de acordo com Pandurangi e Buckley (2020), o uso de drogas antipsicóticas como a clozapina, está associada a diminuição destas células envolvidas na resposta dos processos inflamatórios, as citocinas.

Monoaminas como a dopamina, norepinefrina e serotonina também estão diretamente associadas com a patogenia da esquizofrenia, sendo estas moduladas farmacologicamente através do uso de antipsicóticos para tratamento da doença.

Por fim, ainda segundo Lai et al (2016), alguns estudos têm mostrado que os bioindicadores periféricos são mais úteis como indicadores do estado do paciente. As mudanças nestes mesmos marcadores parecem estar associadas com como o paciente se mostra clinicamente, respostas aos tratamentos, e mudanças clínicas nos sintomas, sugerindo que estes sejam específicos para determinados eventos clínicos.

4 CONCLUSÃO

Em última análise, a utilização de biomarcadores no processo de diagnóstico de transtornos psiquiátricos ainda se encontra em desenvolvimento. No entanto, o investimento em estudos sobre o tema é de extrema importância científica visto que podem ser responsáveis por aprimorar a capacidade de efetuar um diagnóstico mais precoce e com maior precisão para casos de Transtornos Depressivos ou da Esquizofrenia. Sendo assim, a existência de biomarcadores associados aos transtornos mencionados pode futuramente possibilitar uma maior efetividade no tratamento psiquiátrico. Afinal, atualmente não há um método mais preciso que possa disponibilizar uma maior assertividade para o diagnóstico. Dada a complexa natureza do processo, há um longo caminho em busca de dados científicos que comprovem a eficiência de biomarcadores para a realização de diagnósticos na psiquiatria, porém, como foi apresentado na presente revisão, estudos relevantes têm apresentado resultados sólidos a respeito do tema. Dessa forma, o desenvolvimento de novos estudos científicos que possam enriquecer o conhecimento atual sobre o tema são de suma importância.

REFERÊNCIAS

ARONSON JK, et al. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017; 76:9.23.1-9.23.17. doi:10.1002/cpph.19

BRAND S.J, et al. A review of biomarkers in mood and psychotic disorders: A dissection of clinical vs. preclinical correlates. *Curr. Neuropharmacol.* 2015; 13:324–368. doi: 10.2174/1570159X13666150307004545.

Carteri, Randhall Bruce et al. A closer look at the epidemiology of schizophrenia and common mental disorders in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia* [online]. 2020, v. 14, n. 03 [Accessed 10 June 2021] , pp. 283-289. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030009>>. Epub 18 Sept 2020. ISSN 1980-5764. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030009>.

CARVALHO AF, et al. Revisão abrangente baseada em evidências de 162 biomarcadores periféricos para os principais transtornos mentais. *Tradução Psiquiatria.* 2020; 10: 1-13. doi: 10.1038 / s41398-020-0835-5.

DELL’OSSO L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, Serotonin and Tryptophan. *Curr Pharm Des.* 2016;22(8):949-54. doi: 10.2174/1381612822666151214104826. PMID: 26654774.

D’HERBOMEZ M, et al. Biomarqueurs en endocrinologie [Biomarkers in endocrinology]. *Presse Med.* 2014; 43(1):40-56. doi:10.1016/j.lpm.2013.11.003

DUBOIS T., et. al. Immunity and psychiatric disorders: variabilities of immunity biomarkers are they specific? *Psychiatr. Danub.* 2018; 30: 447–451. PMID: 30439824

Expert Group on Biomarkers Biomarkers in Cardiology - Part 2: In Coronary Heart Disease, Valve Disease and Special Situations. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2015, v. 104, n. 5 [Acessado 10 Junho 2021] , pp. 337-346. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20150061>>. Epub Maio 2015. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20150061>.

GAGGIN HK, et al. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(12):2442-2450. doi:10.1016/j.bbadis.2012.12.014

JIA Y, LIU L, et al. Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression. *J Nerv Ment Dis.* 2019 Apr;207(4):271-276. doi: 10.1097/NMD.0000000000000957. Erratum in: *J Nerv Ment Dis.* 2019 Jul;207(7):610. PMID: 30844940.

KADRIU B, et al. A administração aguda de cetamina corrige marcadores ósseos inflamatórios anormais no transtorno depressivo maior. *Mol. Psiquiatria.* 2018; 23: 1626–1631. doi: 10.1038 / mp.2017.109.

KOHLER O, KROGH J, MORS O, BENROS ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):732-42. doi: 10.2174/1570159x14666151208113700. PMID: 27640518; PMCID: PMC5050394.

LAI, Chi-Yu *et al.* Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry*, [s. l.], ano 2016, v. 6, 2016.

LIU T, et al. Uma meta-análise de marcadores de estresse oxidativo na depressão. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0138904. doi:10.1371/journal.pone.0138904.

Maia, Caio & Campos, Eugênio. (2017). Estado da arte da nosologia psiquiátrica: RDoC em debate. *Revista de Medicina da UFC*. 57. 36. 10.20513/2447-6595.2017v57n1p36-42.

NOBIS, Aleksander; ZALEWSKI, Daniel; WASZKIEWICZ, Napoleon. Peripheral Markers of Depression. 2020, *J. Clin. Med.* 9, no. 12: 3793. doi:[10.3390/jcm9123793](https://doi.org/10.3390/jcm9123793)

OGLODEK EA. Changes in the concentrations of inflammatory and oxidative status biomediators (MIP-1 α , PMN elastase, MDA, and IL-12) in depressed patients with and without posttraumatic stress disorder. *Pharmacol Rep*. 2018 Feb;70(1):110-118. doi: 10.1016/j.pharep.2017.08.008. Epub 2017 Aug 26. PMID: 29339257.

OSIMO, E.F, PILLINGER, T, RODRIGUEZ, I.M, KHANDAKER G.M, PARIANTE C.M, HOWES, O.D. Marcadores inflamatórios em depressão: Uma meta-análise de diferenças médias e variabilidade em 5166 pacientes e 5083 controles. 2020, *Brain Behav. Immun*. 2020:901–909. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010.

PANDURANGI, Ananda K; BUCKLEY, Peter F. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.*, [s. l.], ano 2019, v. 44, p. 227-244, 2019.

Jun. 2021.

SUN, Liya; YANG, Xuhan; JIANG, Jie; *et al.* Identification of the Niacin-Blunted Subgroup of Schizophrenia Patients from Mood Disorders and Healthy Individuals in Chinese Population. *Schizophrenia Bulletin*, v. 44, n. 4, p. 896–907, 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/4/896/4564459>>. Acesso em: 5 Jun. 2021.

YAO, Jeffrey K.; DOUGHERTY, George G.; GAUTIER, Clara H.; *et al.* Prevalence and Specificity of the Abnormal Niacin Response: A Potential Endophenotype Marker in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 42, n. 2, p. 369–376, 2015. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv130>

ZHANG, Xiang Yang; TAN, Yun-Long; CHEN, Da-Chun; *et al.* Interaction of BDNF with cytokines in chronic schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 51, p. 169–175, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159115300210#!>>. Acesso em: 5