RBPsicoterapia
Revista Brasileira de Psicoterapia
Volume 25, número 2, agosto de 2023
www.rbp.celg.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação de citocinas como potenciais biomarcadores de ideação suicida em sujeitos diagnosticados com depressão maior

Evaluation of cytokines as potential biomarkers of suicidal ideation in patients diagnosed with major depression

Evaluación de citocinas como potenciales biomarcadores de ideación suicida en pacientes diagnosticados de depresión mayor

Gabriela Possebon[a], Juliana Nichterwitz Scherer [b], Marco Antonio Caldieraro [c,d], Giovana Bristot [d], Marcelo Pio de Almeida Fleck [c,d]

[a] Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Escola de Saúde – São Leopoldo/RS – Brasil. [b] Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – São Leopoldo/RS – Brasil. [c] Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal – Porto Alegre/RS – Brasil. [d] Universidade Federa do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento – Porto Alegre/RS – Brasil.

DOI 10.5935/2318-0404.20230017

Resumo

A ideação suicida (IS) é prevalente durante os episódios depressivos maiores e um preditor do suicídio consumado. Evidências mostram uma associação do aumento do cenário inflamatório e de transtornos mentais precedidos por estresse, mostrando a inflamação como uma via comum na fisiopatologia da Depressão Maior (DM) e do comportamento suicida. Apesar destas evidências, a literatura apresenta alta heterogeneidade e ausência de um perfil inflamatório em tais transtornos. Neste contexto, o objetivo do estudo é avaliar citocinas como potenciais biomarcadores de IS em paciente deprimidos. Pacientes com diagnóstico de DM (n=252) foram dicotomizados em grupos com e sem IS pelo item de suicídio do Inventário de Depressão de Beck. Esta mesma questão também foi utilizada para classificar a intensidade da IS em passiva, ativa e ativa com intenção. Os níveis séricos das citocinas IL-1 beta, IL-6, IL-10 E TNF-alfa foram avaliadas através de um imunoensaio Multiplex, e analisadas no instrumento Luminex. Na amostra, 72,2% dos sujeitos apresentaram IS. Houve uma diferença significativa para a variável idade, onde o grupo com IS mostrou-se mais jovem. Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das citocinas avaliadas ao comparar os dois grupos nem ao comparar os sujeitos nas diferentes classificações da intensidade da IS. Nosso estudo reforça a IS

sendo altamente prevalente em pacientes deprimidos. Sugerimos a existência de um perfil inflamatório em pacientes deprimidos graves, mas não confinado a presença de IS, levantando as diferenças metodológicas entre os estudos como possíveis fatores para a heterogeneidade presente na literatura.

Palavras-chaves: Transtorno depressivo maior; Ideação suicida; Inflamação; Citocinas

Abstract

Suicidal ideation (SI) is prevalent during major depressive episodes and a predictor of completed suicide. Evidence shows an association between an increase in the inflammatory scenario and mental disorders preceded by stress, showing inflammation as a common pathway in the pathophysiology of Major Depression (MD) and suicidal behavior. Despite this evidence, the literature presents high heterogeneity and the absence of an inflammatory profile in such disorders. In this context, the aim of the study is to evaluate cytokines as potential biomarkers of IS in depressed patients. Patients diagnosed with DM (n=252) were dichotomized into groups with and without SI by the suicide item of the Beck Depression Inventory. This same question was also used to classify IS intensity as passive, active and active with intention. Serum levels of the cytokines IL-1 beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha were assessed using a Multiplex immunoassay and analyzed on the Luminex instrument. In the sample, 72.2% of the subjects had IS. There was a significant difference for the age variable, where the group with IS was younger. No significant differences were found in any of the cytokines evaluated when comparing the two groups or when comparing the subjects in the different classifications of IS intensity. Our study reinforces the IS being highly prevalent in depressed patients. We suggest the existence of an inflammatory profile in severely depressed patients, but not confined to the presence of IS, raising methodological differences between studies as possible factors for the heterogeneity present in the literature.

Keywords: Major depression; Suicidal ideation; Inflammation; Cytokines

Resumen

La ideación suicida (IS) es frecuente durante los episodios depresivos mayores y un predictor de suicidio consumado. Estudios muestran una asociación entre un aumento del cuadro inflamatorio y los trastornos mentales, mostrando la inflamación como una vía común en la fisiopatología de la Depresión Mayor (DM) y la conducta suicida. A pesar desto, la literatura presenta alta heterogeneidad y ausencia de un perfil inflamatorio en tales trastornos. El objetivo del estudio es evaluar las citocinas como posibles biomarcadores de SI en pacientes deprimidos. Los pacientes con DM (n=252) fueron dicotomizados en grupos con y sin SI por el ítem de suicidio del Inventario de Depresión de Beck. Esta misma pregunta también se utilizó para clasificar la intensidad de la IS en pasiva, activa y activa con intención. Los niveles séricos de las citocinas IL-1 beta, IL-6, IL-10 y TNF-alfa se evaluaron utilizando un inmunoensayo Multiplex y se analizaron en el instrumento Luminex. 72,2% de los sujetos tenían SI. Hubo diferencia significativa para la variable edad, donde el grupo con SI era más joven. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las citoquinas al comparar los dos grupos o al comparar los sujetos en las diferentes clasificaciones de intensidad de la IS. Nuestro estudio refuerza que

la SI es altamente prevalente en pacientes deprimidos. Sugerimos la existencia de un perfil inflamatorio en pacientes severamente deprimidos, pero no limitado a la presencia de SI, planteando diferencias metodológicas entre estudios como posibles factores de la heterogeneidad presente en la literatura.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor; Intento de suicidio; Inflamación; Citocinas

Introdução

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) caracteriza os transtornos depressivos pelo aparecimento de humor triste ou irritável, somados a alterações somáticas e cognitivas que impactam no desempenho funcional do indivíduo. Segundo o DSM-5, o transtorno Depressivo Maior (TDM) destaca-se como a condição clássica desse grupo[1], com prevalência de 3,30% no Brasil, ocupando o 4º lugar como principal causa de anos vividos com incapacidade no país[2], e estando entre os principais problemas de saúde pública do mundo.

A ideação suicida (IS) está entre os sintomas mais prevalentes da Depressão Maior (DM)[1]. Esta ideação varia em intensidade de pensamentos fugazes de que não vale a pena viver até uma intensa preocupação com atos autodestrutivos[3]. A prevalência de IS ao longo da vida em adultos de 17 países ao redor do mundo é de 3,1%[4]. Estima-se um risco aumentado em mais de 20 vezes e pelo menos metade de todos os suicídios consumados relacionados com transtornos depressivos[5].

Nas últimas décadas, foi visto que a inflamação pode ser uma das vias em comum para o desenvolvimento de transtornos mentais relacionados ao estresse[6]. A desregulação imunológica central e periférica foram propostas como importantes fatores envolvidos na fisiopatologia da DM e do comportamento suicida, identificando mediadores inflamatórios como candidatos a biomarcadores promissores[7]. Esses mediadores, as citocinas, possuem impacto no desenvolvimento e no funcionamento saudável do cérebro, agindo sobre a integridade neuronal, neurogênese, remodelação sináptica[8] e alterações de neurotransmissores[9]; fatores estes que se mostram alterados no TDM e no comportamento suicida[10]. Neste sentido, a exposição crônica a citocinas inflamatórias, que pode ser ocasionada por estresse crônico ou por outros condicionantes, levam a alterações persistentes do sistema nervoso e podem contribuir para o desenvolvimento de depressão. Estes mecanismos ocorrem principalmente pela ativação de vias de sinalização inflamatórias no cérebro que resulta em alterações nos sistemas monoamina, glutamato e neuropeptídico, e diminuições nos fatores de crescimento, como por exemplo o fator neurotrófico derivado do cérebro[11-13]. A desregulação de vias de sinalização causada pela inflamação pode levar a prejuízos em processos de memória de trabalho e de controle inibitório, o que estão associados a ideação e ao comportamento suicida. Assim, são diversos os estudos que apontam uma relação de marcadores inflamatórios e de citocinas em sujeitos depressivos com ideação suicida, porém a relação causal destes processos ainda não está completamente elucidada[14,15].

Evidências mostrando uma ligação entre inflamação, depressão grave e suicídio também foi demonstrado pelo fato de que o tratamento com interferon-alfa em pacientes com hepatite C aumenta os riscos de depressão e tentativas de suicídio[16,17]. Neste contexto, alguns estudos evidenciam que pacientes deprimidos com

comportamento suicida podem apresentar níveis mais elevados de inflamação em comparação aos pacientes deprimidos não suicidas[18]. Em contrapartida, a literatura apresenta alguns resultados contraditórios[19,20], somada a uma certa heterogeneidade, com elevação de diferentes citocinas entre os estudos[21]. Uma meta-análise demonstrou que, com exceção da análise de interleucina 2 e interleucina 4, as demais citocinas apresentam alta heterogeneidade em análises com sujeitos que cometeram suicídio[22]. Em outra revisão sistemática, a IL-6 foi a citocina mais avaliada entre os estudos, mas apenas 8 de 14 estudos evidenciaram valores aumentados desta citocina relacionados com suicídio[23]. Nesta mesma linha, alguns estudos apontam que o TNF-alfa apresenta associado com ideação e comportamento suicida[24,25], enquanto outros não demonstram diferenças neste biomarcador entre pacientes deprimidos com e sem IS[26].

Deste modo, o perfil inflamatório e a especificidade das alterações inflamatórias para o perfil suicida de sujeitos com depressão ainda são desconhecidas [27], sendo necessários mais estudos para esclarecimento dessa associação, e da utilidade clínica dos biomarcadores inflamatórios. A elucidação de uma associação de níveis aumentados de citocinas com a presença de IS em indivíduos deprimidos pode auxiliar no monitoramento e prevenção do ato suicida. Desta forma, o estudo tem como objetivo principal analisar os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1β e TNF-α, e a citocina anti-inflamatória IL-10, como potenciais biomarcadores de IS em indivíduos deprimidos.

Método

Este estudo foi realizado a partir de um projeto guarda-chuva, intitulado “Caracterização de subgrupos de pacientes com depressão maior baseado no curso, sintomatologia, biomarcadores e resposta ao tratamento”, desenvolvido pelo Programa de Transtornos de Humor (PROTHUM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em parceria com o Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

Delineamento e amostragem

O estudo guarda-chuva trata-se de um estudo de coorte, de amostragem por conveniência coletada de forma consecutiva entre o período de 2013 até 2020. Para os resultados apresentados neste trabalho, foram utilizados os dados coletados apenas no momento da admissão dos sujeitos no estudo.

Procedimentos e coleta de dados

Pacientes com suspeita de diagnóstico de depressão foram recrutados para o PROTHUM do ambulatório de psiquiatria localizado no HCPA. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram abordados por bolsistas de iniciação científica e convidados a participar do estudo no início do seu tratamento. Foram critérios de inclusão pacientes com idade superior a 18 anos que confirmaram o diagnóstico de DM através da aplicação do Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) por psiquiatras do HCPA. Foram critérios de exclusão pacientes com episódio maníaco atual no momento do recrutamento e pacientes com dificuldades cognitivas para compreender e responder questionários autoaplicáveis, ambos critérios identificados na

consulta psiquiátrica, além da exclusão de pacientes com doenças autoimunes, infecções crônicas ou doenças inflamatórias, bem como qualquer doença sistêmica grave ou em uso de terapia imunossupressora, identificadas através do prontuário do paciente.

Inicialmente foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com esclarecimento dos objetivos do estudo, procedimentos, e confidencialidade dos dados coletados. No aceite da participação do estudo, o Termo foi assinado em duas vias, sendo uma destinada ao participante e a outra para os pesquisadores. Em seguida, foi aplicado uma série de questionários, com destaque para o Inventário de Depressão de Beck (BDI), escala utilizada no presente projeto para identificação de IS, e foi realizada a coleta de amostras de sangue no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA. Ao finalizar os questionários da pesquisa e realizar a coleta de sangue, os pacientes foram encaminhados para consulta psiquiátrica, onde foi aplicado o MINI, para confirmação do diagnóstico de DM.

Diagnóstico de depressão: Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

O MINI refere-se a uma entrevista diagnóstica padronizada baseada nos critérios do DSM-5 e do CID-10, de aplicação rápida, que engloba os principais Transtornos Psiquiátricos do DSM-5[28]. Essa entrevista corresponde ao meio utilizado para diagnóstico de DM no presente estudo.

Intensidade da depressão: Inventário de depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI), por sua vez, é um questionário com 21 itens que avalia a intensidade de sintomas depressivos[29]. Suas respostas possuem quatro alternativas, e o indivíduo deve responder o que descreve melhor a maneira que tem se sentido na última semana.

Ideação suicida: Avaliação pelo item 9 do BDI

A presença de IS foi identificada através do item de suicídio (9) do BDI, onde a alternativa (0) “não tenho quaisquer ideias de me matar” corresponde a ausência de IS, e o restante das alternativas (a partir da alternativa (1)) consideradas indicativo de IS. O item (9) também foi utilizado para classificar a intensidade da IS, sendo a alternativa (1) “Tenho ideias de me matar, mas não as executaria” indicativo de ideação passiva; (2) “Gostaria de me matar” indicativo de ideação ativa; e (3) “Eu me mataria se tivesse oportunidade” indicativo de ideação ativa com intenção. Segundo a literatura, o item de suicídio do BDI é associado tanto ao risco de cometer suicídio quanto ao aumento de risco de óbito por suicídio[30]. Neste sentido, outros estudos também já utilizaram este mesmo método para verificação de ideação suicida em populações diversas[31-34].

Coleta e processamento do sangue

Amostras de sangue de cada paciente foram coletadas por punção venosa, utilizando tubos de coleta a vácuo livres de anticoagulante, no momento da inclusão do paciente na pesquisa. Após a coleta, o sangue

foi centrifugado imediatamente a 4000 rpm por 10 minutos e o soro foi aliquotado e armazenado a –80 ºC até a realização das dosagens.

Dosagem de citocinas

Os testes laboratoriais foram realizados no Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA em junho de 2020. As alíquotas de soro armazenadas a -80 ºC foram utilizadas para a dosagem sérica das citocinas IL-1β, IL-6, IL-10 e TNF-α, por meio de imunoensaio multiplex usando o kit comercial ProcartaPlex™ Multiplex Immunoassay – Human Custom HS ProcartaPlex 4-plex (PPXS-04-MXEPTJ4 – Invitrogen, Austria).

Inicialmente, foi preparada uma curva padrão em duplicata, utilizando diluição em série a partir de uma preparação padrão dos analitos alvo; resumidamente, a técnica foi realizada da seguinte forma:

Primeiramente, foi realizada a captura dos analitos através da adição dos padrões e das amostras de soro (não diluídas) aos poços apropriados, nos quais já se encontravam microesferas magnéticas, e a placa foi incubada durante a noite a 4 ºC. Posteriormente, a placa foi lavada e foi realizada a detecção dos analitos capturados; para isso, foram adicionados anticorpos de detecção em cada poço e – após 30 minutos de incubação com agitação à temperatura ambiente – foi adicionada estreptavidina conjugada à ficoeritrina e a placa foi incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente.

Decorrido o tempo de incubação, foi feita a lavagem e adicionado o tampão de leitura em cada poço, selando e incubando a placa por 5 minutos em agitação. Assim, a placa estava pronta para quantificação e as esferas magnéticas (mínimo de 50 por citocina) foram analisadas no equipamento Luminex® 200TM, que monitorou as propriedades espectrais das esferas magnéticas enquanto media simultaneamente a quantidade de fluorescência associada à ficoeritrina. Os dados brutos (intensidade média fluorescente, IMF) foram analisados utilizando um método de 5 parâmetros logísticos para determinar as concentrações dos analitos (TNF-α, IL-6, IL-1β e IL-10) nas amostras (software Luminex Xponent 3.1).

A quantificação utilizando a metodologia de imunoensaio multiplex é baseada nos princípios da microscopia de fluorescência quantitativa ou citometria de fluxo de fluorescência. Através de dois fluoróforos vermelhos e infravermelhos, podem ser criados 100 conjuntos diferentes de microesferas, cada uma com uma assinatura baseada em um “código de cores” e que são identificadas pelo Instrumento Luminex. O primeiro feixe de laser classifica a microesfera (o código de cor), enquanto o segundo laser quantifica o sinal em cada microesfera.

Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CAAE nº 55164015.2.0000.5327), e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Análises estatísticas

A adesão das variáveis contínuas à distribuição normal foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal estão descritas por média e desvio padrão, enquanto as variáveis com distribuição assimétrica estão descritas por mediana e intervalo interquartílico. As variáveis categóricas estão descritas por frequência absoluta e relativa. As comparações das concentrações das citocinas séricas entre os grupos de pacientes com e sem IS foram realizadas pelo teste de Mann Whitney, enquanto as associações entre as concentrações das citocinas e a intensidade de IS foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis, devido a distribuição assimétrica dessas variáveis. Todas as análises foram realizadas no software SPPS, versão 20.0, e consideraram um $\alpha = 0,05$.

Resultados

Um total de 252 sujeitos foram incluídos no presente estudo. Destes, 182 sujeitos apresentaram IS, correspondendo a 72,2% da amostra. Os dados das variáveis sociodemográficas estão apresentados na Tabela 1. Houve uma diferença significativa entre os grupos com e sem IS com relação à idade (p = 0,020), onde o grupo com IS mostrou-se significativamente mais jovem (49,4 ± 11,3 anos) em comparação ao grupo de sujeitos sem IS (54,3 ± 10,9 anos). Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao restante das variáveis sociodemográficas avaliadas (cor, sexo, estado conjugal, anos de estudo, tabagismo).

Tabela 1. Comparação das variáveis sociodemográficas entre os pacientes com depressão com e sem ideação suicida.

Variável	Total da amostra (n=252)	Sem ideação suicida (n=70)	Com ideação suicida (n=182)	Valor p
Idade (anos)[a]	50,8 ± 11,4	54,3 ± 10,9	49,4 ±11,3	0,020
Sexo				0,334
...Mulheres	194 (77,0%)	51 (72,9%)	143 (78,6%)	
...Homens	58 (23,0%)	19 (27,1%)	39 (21,4%)	
Cor				0,604
...Branco	217 (86,8%)	58 (84,1%)	159 (87,8%)	
...Preto/pardo	33 (13,2%)	11 (15,9%)	22 (12,2%)	
Estado conjugal				0,079
...Com companheiro	145 (57,8%)	43 (61,4%)	102 (56,4%)	
...Sem companheiro	20 (8,0%)	1 (1,4%)	19 (10,5%)	
...Separado	63 (25,1%)	21 (30,0%)	42 (23,2%)	
...Viúvo	23 (9,2%)	5 (7,1%)	18 (9,9%)	
Anos de estudo[b]	8 [5 – 11]	8 [5 – 11]	8 [5 – 11]	0,400
Tabagista	64 (26,0)	18 (26,5%)	46 (25,8%)	0,920

[a] Variável representada por média ± desvio padrão; [b] Variável representada por mediana e intervalo interquartil. O restante das variáveis está representado por frequência absoluta e relativa.

A Tabela 2 apresenta a comparação entre os níveis séricos das citocinas analisadas entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas para nenhuma das quatro citocinas ao compararmos os grupos de sujeitos com e sem IS.

Tabela 2. Comparação dos níveis séricos de citocinas entre os grupos de pacientes com depressão sem ideação suicida e com ideação suicida

Citocina	Total da amostra (n=252)	Sem ideação suicida (n=70)	Com ideação suicida (n= 182)	Valor p
IL-1beta (pg/mL)	0,152 [0,072 - 0,308]	0,136 [0,066 - 0,267]	0,152 [0,071 - 0,308]	0,228
IL-6 (pg/mL)	2,156 [1,080 - 3, 812]	2,310 (1,498000 - 3,692750)	1,931 [0,979 - 3,874]	0,443
IL-10 (pg/mL)	0,7750 [0,496 - 1,263]	0,708500 [0,465 - 1,283]	0,791 [0,499 - 1,262]	0,653
TNF-alfa (pg/mL)	0,3710 [0,170 - 1,263]	0,317500 [0,152 - 0,702]	0,418000 [0,190 - 1,046]	0,890

Variáveis representadas por mediana e intervalo interquartil.

Ao compararmos as concentrações de citocinas entre os diferentes graus de intensidade de IS, também não foram encontradas diferenças significativas (Figuras 1, 2, 3 e 4).

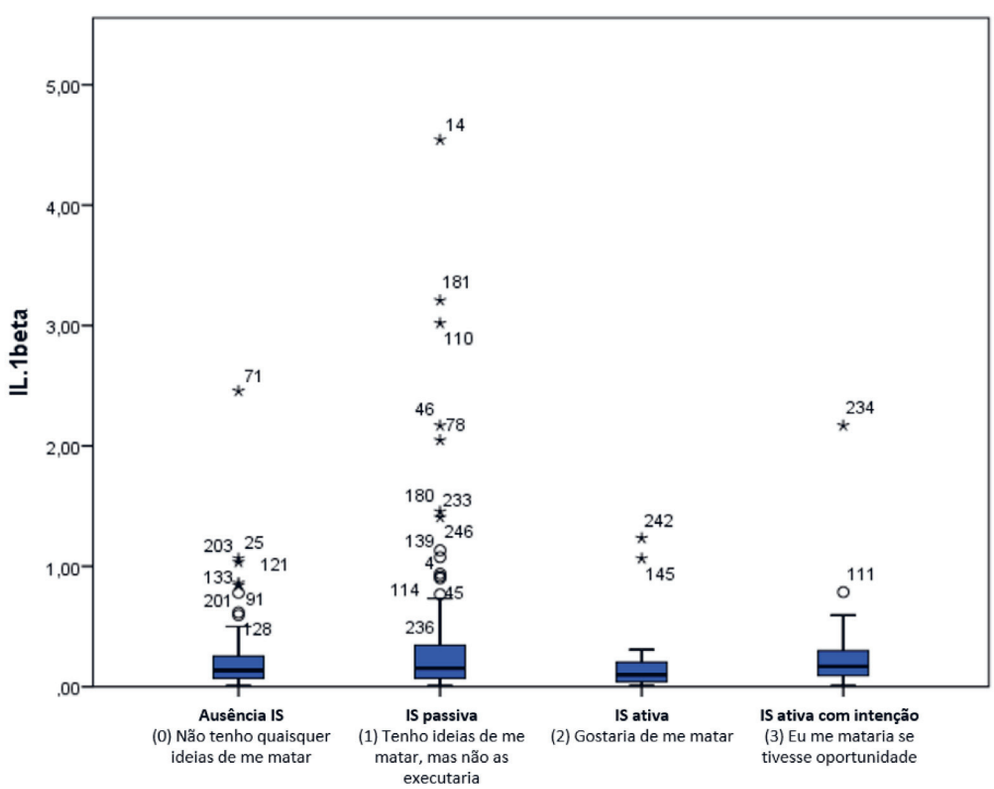

Figura 1. Avaliação dos níveis de IL-1ß (pg/mL) entre as classificações de ideação suicida

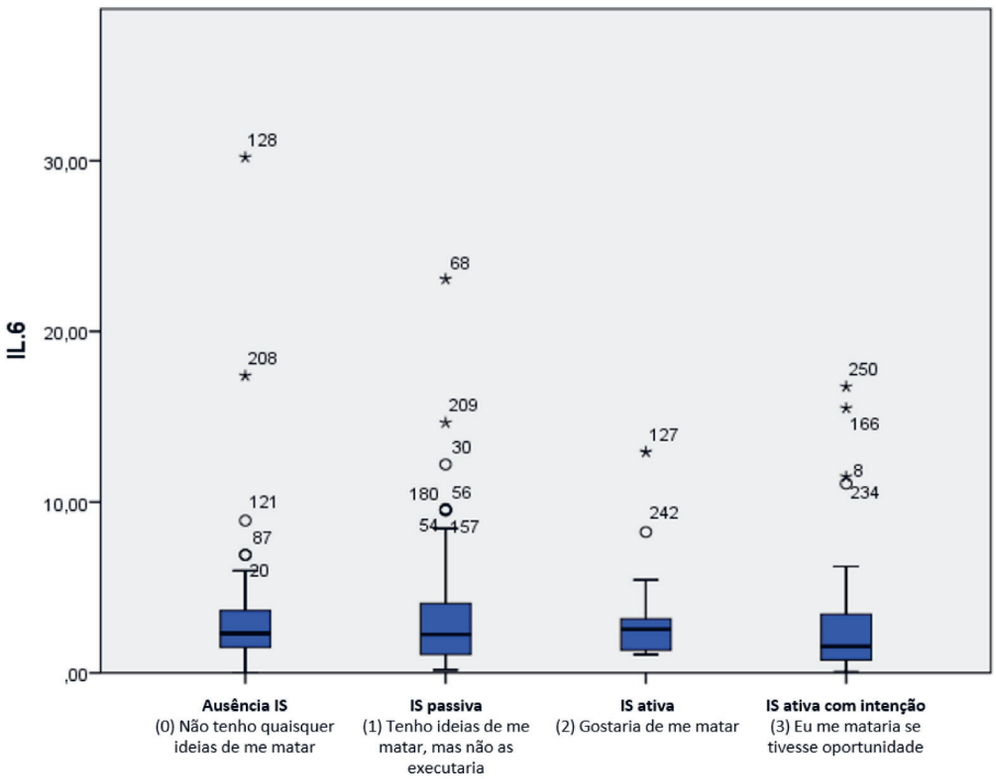

Figura 2. Avaliação dos níveis de IL-6 (pg/mL) entre as classificações de ideação suicida

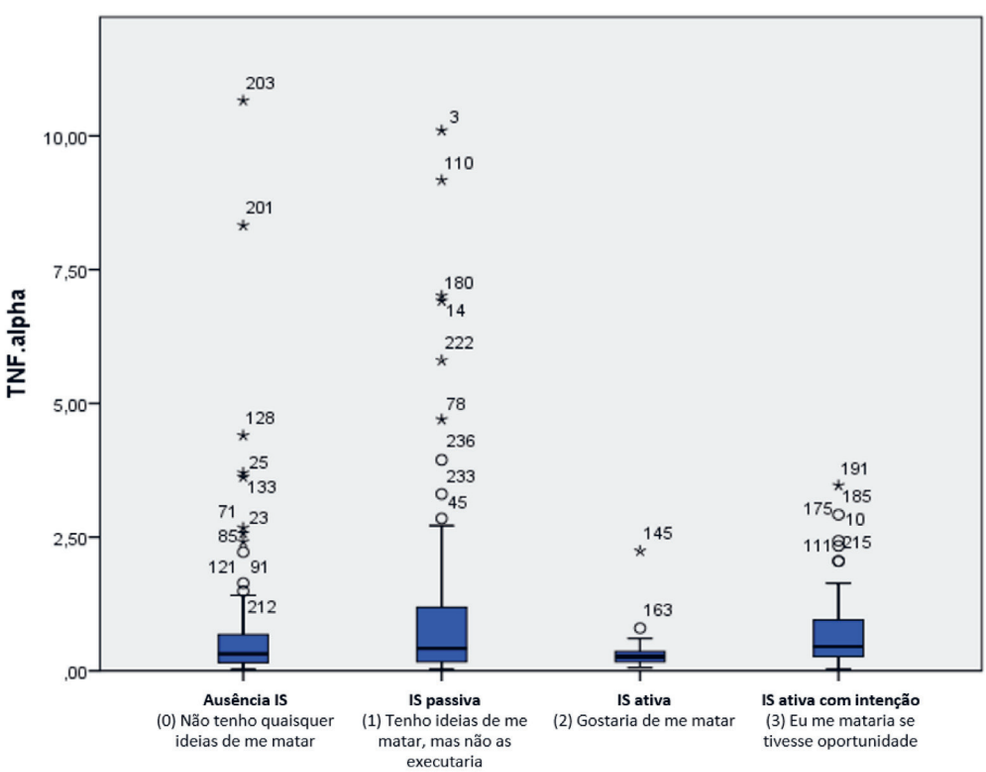

Figura 3. Avaliação dos níveis de TNF-a (pg/mL) entre as classificações de ideação suicida

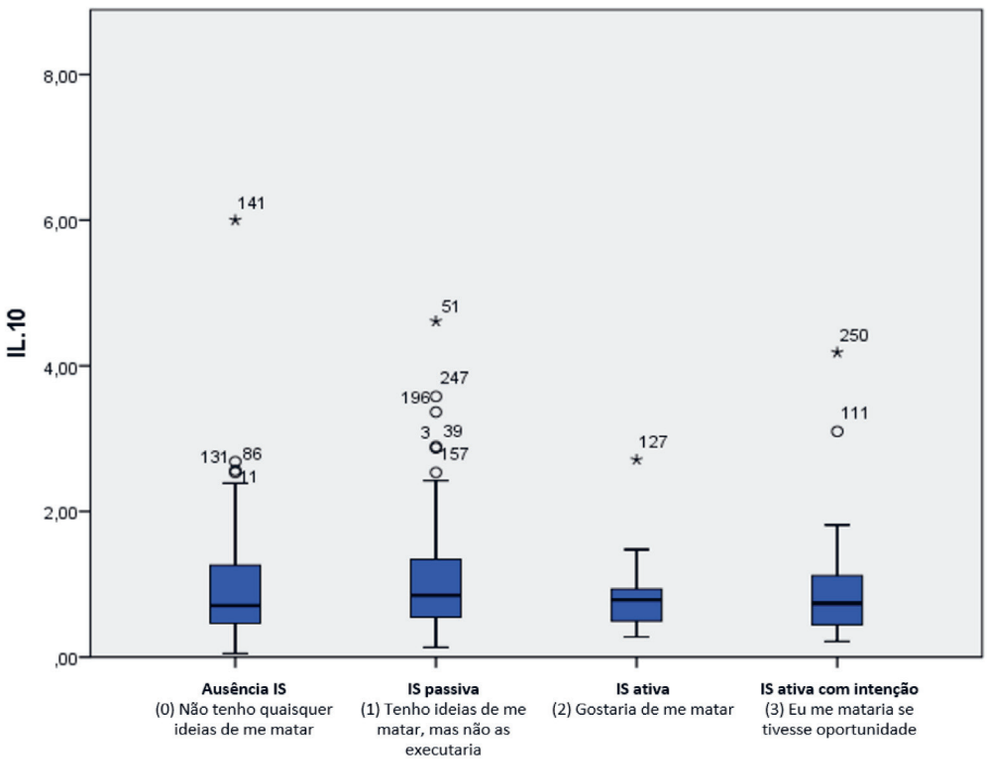

Figura 4. Avaliação dos níveis de IL-10 (pg/mL) entre as classificações de ideação suicida

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar se os níveis séricos de citocinas que estão relacionadas a processos inflamatórios estavam associados com a presença de IS em indivíduos deprimidos. Entre os resultados, observamos uma alta prevalência de IS (72,2%) entre os sujeitos incluídos no estudo, condizente com o fato de que os participantes do estudo apresentam um perfil depressivo crítico. A DM abrange sintomas psíquicos, fisiológicos e comportamentais, e a possibilidade de comportamento suicida existe permanentemente durante os episódios depressivos maiores[1]. Neste contexto, o risco de comportamento suicida nos principais transtornos do humor é um fenômeno inerente e está fortemente relacionado à presença e gravidade do episódio depressivo[35,36].

É importante ressaltar que a alta prevalência de IS encontrada no nosso estudo pode estar relacionada com a maior predominância de mulheres na nossa amostra. Estudos epidemiológicos em diferentes países e comunidades mostram que a prevalência de depressão é duas a três vezes mais frequente em mulheres do que em homens[5], e que os fatores de risco para a IS incluem ser do sexo feminino, geralmente apresentando taxas de tentativas de suicídio mais altas quando comparadas ao sexo masculino[4]. Na nossa amostra, mais da metade dos participantes apresentava companheiro, não havendo diferenças no estado civil entre os sujeitos com e sem IS. Sabe-se que o estado civil está altamente relacionado com a saúde mental das pessoas, com estudos apontando que pessoas casadas apresentam melhores desfechos de saúde mental do que as pessoas solteiras,

separadas e viúvas[37-39]. Neste sentido, a ausência de suporte social, como a presença de um companheiro, tende a apresentar associação a níveis mais elevados de depressão e ideação suicida[40,41].

Outro resultado relevante encontrado foi o fato de que nosso estudo reuniu sujeitos mais jovens no grupo com IS, condizente com estudos epidemiológicos mostrando que a idade está inversamente relacionada a IS, com o risco aumentando conforme a idade diminui[4]. Um padrão geral, detectado em países europeus de alta renda e na Coréia do Sul, mostra que muitos mais jovens do que idosos morrem por suicídio, mas os números relativos por faixa etária são até oito vezes maiores entre os idosos[5,42]. Por outro lado, em países de baixa renda, a desigualdade, a baixa qualidade e acesso aos cuidados em saúde desempenham um papel importante, apresentando taxas excessivamente altas de suicídio em jovens adultos[43]. Em outros países, as taxas mais altas de suicídio surgem nos grupos de meia-idade ou idosos[44,45].

O nosso estudo não encontrou associação entre a presença de IS e os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1β, IL-6 e TNF-α e a citocina anti-inflamatória IL-10. Como a resposta ao estresse está fortemente ligada ao sistema imunológico, o envolvimento de respostas inflamatórias deve ser considerado na elucidação da fisiopatologia do comportamento suicida. Essa ligação coincide com alguns estudos mostrando associação entre eventos sociais negativos durante a vida com o aumento da atividade inflamatória[46]. Neste contexto, as citocinas pró-inflamatórias podem, além de aumentar a resistência central aos glicocorticoides, ativar a microglia, provocar alterações em neurotransmissores como a serotonina, diminuindo sua neurotransmissão, além de provocar apoptose neuronal[47]. Neste âmbito, apesar de haver uma vasta literatura mostrando uma associação entre marcadores inflamatórios e ideação suicida, a heterogeneidade entre os estudos é considerável.

Uma meta-análise[21] que incluiu 22 estudos que avaliaram citocinas e IS, comportamento suicida e suicídio consumado, discute essa heterogeneidade ao trazer os resultados de cada citocina individualmente para IS no TDM: um estudo com resultados de IL-1β aumentados[48], dois estudos mostrando apenas níveis de IL-6 aumentados[49,50], um estudo para níveis de Interferon-gama (INF-γ) aumentados[51], e, por fim, um estudo com menores concentrações de TNF-α no grupo de sujeitos deprimidos com IS[19]. Outro estudo contraditório na literatura mostra pacientes com TDM sem comportamento suicida com produção significativamente maior de IL-6 do que pacientes deprimidos tentadores de suicídio e controles normais[20]. Esses resultados mostram a ausência de um perfil inflamatório específico no comportamento suicida, onde as diferenças metodológicas entre os estudos, fatores confundidores na avaliação de citocinas, e diferentes técnicas para dosagem de citocinas podem ser possíveis explicações para a heterogeneidade presente na literatura.

As diferentes metodologias aplicadas entre os estudos, apresentando diferentes métodos para identificação de IS, podem refletir diferenças na intenção, e pode estar associada a padrões inflamatórios distintos[21]. Neste contexto, nosso estudo também buscou avaliar os níveis de citocinas entre diferentes classificações de IS: IS passiva, IS ativa e IS ativa com intenção. A IS passiva refere-se a um desejo geral de morrer, mas sem nenhum plano de infligir automutilação letal para se matar, em outras palavras, a IS passiva inclui a indiferença de uma morte acidental sem que fossem dados passos para manter a própria vida. A IS ativa se refere a presença de pensamentos suicidas atuais e específicos, estando presente quando há um desejo

consciente de realizar comportamentos autolesivos e o indivíduo possui qualquer nível de desejo, acima de zero, de que a morte ocorra como consequência [52].Apesar de haver diferenças na intensidade de IS na nossa amostra, não foi encontrado diferenças significativas quanto aos níveis de interleucinas entre as classificações citadas anteriormente.

Outro fator metodológico a ser ressaltado, são os tamanhos amostrais modestos encontrados na literatura, e que são diversos[19,48]. Além disso, diferentes técnicas de imunoensaio podem produzir resultados diferentes, complicando a interpretação e harmonização dos dados[53]. Somado a isso, os níveis de citocinas podem ser afetados por muitos fatores, como idade, sexo, status socioeconômico, exercícios agudos, IMC, tabagismo, uso de álcool, medicamentos e comorbidades médicas[54], tornando o controle de confundidores na avaliação de citocinas extremamente desafiador. Estudos também citam fatores genéticos e epigenéticos que influenciam na reatividade individual para os estímulos inflamatórios, para explicar a heterogeneidade dos resultados[21]

Este estudo apresenta algumas limitações. Considerando estudos que relataram correlações positivas entre as concentrações de mediadores inflamatórios e a gravidade dos sintomas depressivos[55], ao avaliar um grupo com perfil depressivo crítico, encontrar uma diferença entre os dois grupos pode ser mais difícil. Além disso, como a literatura sugere fortemente que as citocinas estão alteradas na depressão, por tratar-se de um grupo de sujeitos gravemente deprimidos, talvez a alteração de citocinas seja pela depressão em si, e não pela presença de IS. Dessa forma, estudos futuros incluindo controles saudáveis, ao comparar os grupos de pacientes deprimidos com e sem IS devem ser considerados.

As diferentes técnicas de imunoensaio utilizadas somado com a alta sensibilidade dessa técnica, não entregam um valor de referência e não nos permitem comparar os níveis de citocinas encontrados no nosso estudo. Consequentemente, não é possível propor algum grau de inflamação no SNC em pacientes deprimidos graves, apesar dos sujeitos incluídos no nosso estudo não apresentarem quaisquer sinais clínicos de infecção ou inflamação sistêmica ou localizada em curso. Reforça-se, assim, a necessidade de incluir um grupo controle ao avaliar citocinas em pacientes deprimidos com e sem IS.

Conclusão

Nosso estudo reforça que a IS é uma grande preocupação como um problema clínico em uma população de pacientes deprimidos. No entanto, nosso estudo não encontrou diferenças nas citocinas relacionadas a um perfil inflamatório do grupo de sujeitos deprimidos com IS. Sugerimos a existência de um perfil inflamatório em pacientes deprimidos graves, mas não confinado a presença de IS. Mais estudos são necessários para analisar subgrupos adicionais de pacientes deprimidos com IS com relação à inflamação.

Além disso, concluímos que o conhecimento atual sobre a neurobiologia do suicídio ainda é insuficiente, apresentando falta de especificidade no perfil inflamatório do comportamento suicida, e extrema heterogeneidade entre os estudos. Nosso estudo visa a elucidação de biomarcadores confiáveis no risco de

suicídio, sugerindo a necessidade de uma certa homogeneidade metodológica entre os estudos ao avaliar citocinas no comportamento suicida.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Agradecimentos: Agradecemos todos os sujeitos que aceitaram participar do presente estudo.

Referências

01. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. 947, xliv, 947–xliv p.

02. Bonadiman CSC, Malta DC, De Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Popul Health Metr [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2023 May 18];18(Suppl 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32993670/

03. Berlim MT, Mattevi BS, Pavanello DP, Caldieraro MAK, Fleck MPA. Suicidal ideation and quality of life among adult Brazilian outpatients with depressive disorders. J Nerv Ment Dis [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2023 May 18];191(3):193–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637847/

04. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. The British Journal of Psychiatry [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 May 18];192(2):98–105. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/crossnational-prevalence-and-risk-factors-for-suicidal-ideation-plans-and-attempts/BDD6458A563389FFE7E5226B7533BE98

05. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2018 Jul 6 [cited 2023 May 18];15(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29986446/

06. Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The common pathway of stress-related diseases. Front Hum Neurosci. 2017 Jun 20;11:316.

07. Serafini G, Parisi VM, Aguglia A, Amerio A, Sampogna G, Fiorillo A, et al. A Specific Inflammatory Profile Underlying Suicide Risk? Systematic Review of the Main Literature Findings. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 May 18];17(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244611/

08. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. Brain Behav Immun [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 May 18];25(2):181–213. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20970492/

09. Bryleva EY, Brundin L. Suicidality and Activation of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism. Curr Top Behav Neurosci [Internet]. 2017 [cited 2023 May 18];31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27221623/

10. John Mann J, Rizk MM. A Brain-Centric Model of Suicidal Behavior. Am J Psychiatry [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 May 18];177(10):902–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998550/

11. Petralia MC, Mazzon E, Fagone P, Basile MS, Lenzo V, Quattropani MC, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? Autoimmun Rev. 2020 May 1;19(5):102504.

12. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic

Implications. Neuroscience [Internet]. 2013 Aug 8 [cited 2023 Sep 23];246:199. Available from: /pmc/articles/PMC3741070/

13. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine research in depression: Principles, challenges, and open questions. Front Psychiatry. 2019 Feb 7;10(FEB):423189.

14. Thomas N, Armstrong CW, Hudaib AR, Kulkarni J, Gurvich C. A network meta-analysis of stress mediators in suicide behaviour. Front Neuroendocrinol. 2021 Oct 1;63:100946.

15. Huang MH, Chen MH, Hsu JW, Huang KL, Tsai SJ, Su TP, et al. Inflammation, cognitive dysfunction, and suicidal ideation among patients with major depression. CNS Spectr [Internet]. 2022 Dec 23 [cited 2023 Sep 23];27(6):724–30. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/inflammation-cognitive-dysfunction-and-suicidal-ideation-among-patients-with-major-depression/402B13F627B1647D363EA849D15582BB

16. Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2004 May 1 [cited 2023 May 18];26(3):237–40. Available from: https://europepmc.org/article/MED/15121353

17. Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. J Clin Psychiatry [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 May 18];64(6):708–14. Available from: https://europepmc.org/article/MED/12823087

18. O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. Depress Anxiety [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 May 18];30(4):307–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504697/

19. Gabbay V, Klein RG, Guttman LE, Babb JS, Alonso CM, Nishawala M, et al. A preliminary study of cytokines in suicidal and nonsuicidal adolescents with major depression. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 May 18];19(4):423–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702494/

20. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2016 Jan 4 [cited 2023 May 18];64:277–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111720/

21. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-Trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 May 18];63:296–310. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546783/

22. Ducasse D, Olié E, Guillaume S, Artéro S, Courtet P. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. Brain Behav Immun. 2015 May 1;46:203–11.

23. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-Trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. Psychoneuroendocrinology. 2016 Jan 1;63:296–310.

24. Martinez JM, Garakani A, Yehuda R, Gorman JM. Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. Depress Anxiety [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Sep 16];29(1):32–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21898706/

25. Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. Brain Behav Immun [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Sep 16];25(2):335–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20951793/

26. Li Z, Qi D, Chen J, Zhang C, Yi Z, Yuan C, et al. Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Sep 16];38(1):107–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683211/

27. Keaton SA, Madaj ZB, Heilman P, Smart LA, Grit J, Gibbons R, et al. An inflammatory profile linked to increased suicide risk. J Affect Disord [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2023 May 18];247:57–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654266/

28. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. Brazilian Journal of Psychiatry [Internet]. 2000 Sep [cited 2023 May 18];22(3):106–15. Available from: https://www.scielo.br/j/rbp/a/8BcLbLX3QHtPMsxjtFCHqKb/

29. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1961 [cited 2023 May 18];4(6):561–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13688369/

30. Green KL, Brown GK, Jager-Hyman S, Cha J, Steer RA, Beck AT. The Predictive Validity of the Beck Depression Inventory Suicide Item. J Clin Psychiatry [Internet]. 2015 Dec 23 [cited 2023 Sep 16];76(12):15048. Available from: https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/suicide/predictive-validity-beck-depression-inventory-suicide

31. Park YM, Lee BH, Lee SH. The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. J Affect Disord. 2014 Apr 20;159:62–5.

32. Farabaugh A, Bitran S, Nyer M, Holt DJ, Pedrelli P, Shyu I, et al. Depression and Suicidal Ideation in College Students. Psychopathology [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2023 Sep 16];45(4):228–34. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000331598

33. von Brachel R, Teismann T, Feider L, Margraf J. Suicide ideation as a predictor of treatment outcomes in cognitive-behavioral therapy for unipolar mood disorders. International Journal of Clinical and Health Psychology. 2019 Jan 1;19(1):80–4.

34. Farabaugh A, Nyer M, Holt D, Baer L, Petrie S, DiPierro M, et al. Screening for Suicide Risk in the College Population. Journal of Rational – Emotive and Cognitive – Behavior Therapy [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Sep 16];33(1):78–94. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10942-014-0203-6

35. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. Bipolar Disord. 2002;4(SUPPL. 1):21-5.

36. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders-Who, When, and Why? Canadian Journal of Psychiatry. 2014;59(3):120–30.

37. Goldfarb MR, Trudel G. Marital quality and depression: a review. https://doi.org/101080/0149492920191610136 [Internet]. 2019 Nov 17 [cited 2023 Sep 16];55(8):737–63. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01494929.2019.1610136

38. Grundström J, Konttinen H, Berg N, Kiviruusu O. Associations between relationship status and mental well-being in different life phases from young to middle adulthood. SSM Popul Health. 2021 Jun 1;14:100774.

39. Lapierre TA. Marital Status and Depressive Symptoms Over Time: Age and Gender Variations. Fam Relat [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2023 Sep 16];58(4):404–16. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1741-3729.2009.00562.x

40. Vanderhorst RK, McLaren S. Social relationships as predictors of depression and suicidal ideation in older adults. http://dx.doi.org/101080/13607860500193062 [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Sep 16];9(6):517–25. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13607860500193062

41. Omary A, Chambers T. A Cross-Sectional Analysis of the National Survey on Drug Use and Health Data: Mental Health Determinants of Major Depression and Suicidal Ideation in Older Adults. https://doi.org/101080/2640806620222061884 [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 16];19(4):440–55. Available from: https://www.informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/26408066.2022.2061884

42. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. World Psychiatry [Internet]. 2002 Oct [cited 2023 May 18];1(3):181. Available from: /pmc/articles/PMC1489848/

43. Shah A. Suicide rates: age-associated trends and their correlates. J Inj Violence Res [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2023 May 18];4(2):85–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502781/

44. Yip PSF, Caine E, Yousuf S, Chang S Sen, Wu KCC, Chen YY. Means restriction for suicide prevention. The Lancet [Internet]. 2012 Jun 23 [cited 2023 May 18];379(9834):2393–9. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673612605212/fulltext

45. Pitman A, Krysinska K, Osborn D, King M. Suicide in young men. The Lancet [Internet]. 2012 Jun 23 [cited 2023 May 18];379(9834):2383–92. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673612607314/fulltext

46. Schultze-Florey CR, Martínez-Maza O, Magpantay L, Breen EC, Irwin MR, Gündel H, et al. When grief makes you sick: Bereavement induced systemic inflammation is a question of genotype. Brain Behav Immun. 2012 Oct 1;26(7):1066–71.

47. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. Biol Psychiatry. 2009 May 1;65(9):732–41.

48. Martinez JM, Garakani A, Yehuda R, Gorman JM. Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression. Depress Anxiety [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 May 18];29(1):32–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21898706/

49. Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. Psychiatry Res [Internet]. 2012 Jun 30 [cited 2023 May 18];198(1):74–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386567/

50. O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. Depress Anxiety [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 May 18];30(4):307–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504697/

51. Mendlovic S, Mozes E, Eilat E, Doron A, Lereya J, Zakuth V, et al. Immune activation in non-treated suicidal major depression. Immunol Lett [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2023 May 18];67(2):105–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10232390/

52. Harmer B, Lee S, Duong T vi H, Saadabadi A. Suicidal Ideation. Acute Medicine: A Symptom-Based Approach [Internet]. 2023 Feb 7 [cited 2023 May 18];415–20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565877/

53. de Koning L, Liptak C, Shkreta A, Bradwin G, Hu FB, Pradhan A Das, et al. A multiplex immunoassay gives different results than singleplex immunoassays which may bias epidemiologic associations. Clin Biochem [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 May 18];45(10–11):848–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537455/

54. O'Connor MF, Bower JE, Cho HJ, Creswell JD, Dimitrov S, Hamby ME, et al. To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. Brain Behav Immun [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 May 18];23(7):887–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389469/

55. Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. Am J Psychiatry [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 May 18];162(1):175–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625217/

Contribuições: Gabriela Possebon – Análise estatística, Coleta de Dados, Investigação, Metodologia, Redação– Preparação do original, Redação– Revisão e Edição;

Juliana Nichterwitz Scherer – Análise estatística, Metodologia, Redação– Revisão e Edição, Supervisão;
Marco Antonio Caldieraro – Coleta de Dados, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Redação– Revisão e Edição;
Giovana Bristot – Coleta de Dados, Investigação, Metodologia, Redação– Revisão e Edição;
Marcelo Pio de Almeida Fleck – Conceitualização, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação– Revisão e Edição.

Autor correspondente

Juliana Nichterwitz Scherer

E-mail: julianascherer@unisinos.br / E-mail alternativo, de preferência institucional: julianascherer@unisinos.br

Submetido em: 20/05/2023

Aceito em: 28/11/2023