SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna

Edição XXIX

Capítulo 2

PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE BIOMARCADORES NEUROENDÓCRINOS NA PREDIÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTIDEPRESSIVO

MARIA VALLENTINA ARAÚJO MATIAS[1]
LISIANE ALCÂNTARA MAGALHÃES[1]
CAMILA CONTI OLIVEIRA[1]
LAYSA DE CÁSSIA MACHADO MEIRA[1]
FÁBIO LUIZ LEITE FERRAZ[1]
GILBERTO FERNANDES BRITO JÚNIOR[1]
THEMIS CARVALHO DE SANTANA NARVAES[1]
EDILEUZA B. VIEIRA MACHAD O[1]
SÁVIO VIEIRA MACHADO[1]
MAYRA GEÓRGIA BATISTA SARAIVA[1]
RAFAELA GOMES RIBEIRO[1]
JAKELINE STEFANY SINZERVICH CAMELO[1]
OTELINO ALVES LACERDA NETO[1]
LAURA LUIZA ARAÚJO SANTANA[1]
LORRANA VIEIRA MACHADO[2]

[1]Discente - Medicina do Centro Universitário UNIFG – campus Brumado.
[2]Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA – Guanambi.

Palavras-Chave: *Depressão Maior; Biomarcadores; Eixo HHA.*

DOI: 10.59290/6259120330

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição debilitante que afeta milhões de indivíduos globalmente, sendo uma das principais causas de incapacidade funcional. Atualmente, a prática clínica para a escolha de antidepressivos ainda é baseada em um modelo de "tentativa e erro", onde cerca de apenas um terço dos pacientes atinge a remissão completa após o primeiro ciclo de tratamento. Essa latência terapêutica prolongada aumenta o risco de suicídio e a cronicidade da doença.

A busca por biomarcadores neuroendócrinos surge como uma necessidade imperativa para a implementação da medicina de precisão na psiquiatria. Biomarcadores são características mensuráveis que servem como indicadores de processos biológicos normais ou patogênicos. No contexto do TDM, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) tem sido o foco principal, uma vez que a desregulação do cortisol e a resistência dos receptores de glicocorticoides parecem estar intrinsecamente ligadas à fisiopatologia da depressão.

Além do cortisol, outros mediadores neuroendócrinos, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e as citocinas inflamatórias, interagem diretamente com os circuitos neuronais de recompensa e processamento emocional. A identificação de padrões específicos nesses marcadores antes do início da farmacoterapia pode permitir ao clínico prever se o paciente responderá melhor a um ISRS ou a um antidepressivo dual. O objetivo deste estudo foi analisar as perspectivas atuais sobre biomarcadores neuroendócrinos na predição de resposta ao tratamento antidepressivo por meio de uma revisão sistemática.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada conforme os preceitos do protocolo PRISMA. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e Medline, utilizando-se os descritores: "*Depressive Disorder", "Biomarkers", "Neuroendocrine"* e *"Antidepressive Agents"*. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais e revisões sistemáticas publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês.

A análise qualitativa focou em estudos que correlacionassem níveis basais de hormônios e neurotrofinas com a taxa de redução de sintomas em escalas validadas (HAM-D e MADRS). Após a aplicação dos filtros de exclusão (amostras reduzidas ou metodologias inconsistentes), a base de dados final foi composta por estudos que demonstram a viabilidade clínica do uso de biomarcadores na triagem psiquiátrica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados compilados demonstram que a heterogeneidade da depressão reflete diferentes assinaturas neuroendócrinas, que por sua vez determinam o sucesso ou o fracasso da farmacoterapia.

O Eixo HHA como Preditor de Resistência

A hipercortisolemia é reconhecida como o marcador neuroendócrino mais consistente de prognóstico reservado e resistência farmacológica. Pacientes que apresentam o fenótipo de "não-supressão" no teste de dexametasona exibem uma disfunção crítica na sensibilidade dos receptores de glicocorticoides (GR). Esta resistência de receptor impede que os medicamentos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) exerçam sua função secundária de restaurar o feedback negativo do eixo HHA. Sob uma perspectiva molecular, o excesso de cortisol plasmático promove um ambiente de estresse oxidativo que inibe a sinalização do receptor de serotonina 5-HT1A, "embotando" a eficácia

de fármacos como a fluoxetina e o escitalopram.

Além disso, a literatura recente aponta que a análise do cortisol salivar em múltiplos pontos do dia (curva de despertar) oferece uma sensibilidade superior para prever a refratariedade. Pacientes com níveis elevados de cortisol noturno, indicando uma perda da supressão fisiológica, apresentam uma probabilidade significativamente menor de atingir a remissão completa em oito semanas. Nestes casos, a biologia do paciente sugere uma necessidade precoce de estratégias de potencialização, como o uso de antidepressivos com ação dual (serotonina e noradrenalina) ou até mesmo o emprego de moduladores glutamatérgicos, que possuem uma capacidade superior de restaurar a homeostase endócrina e proteger a integridade dos circuitos neurais límbicos

Biomarcadores de Inflamação e Neuroplasticidade

Abaixo, a **Tabela 2.1** sintetiza os principais marcadores identificados e como eles orientam a conduta clínica moderna.

Tabela 2.1 Correlação entre Biomarcadores e Resposta Terapêutica Estimada

Biomarcador	Perfil Biológico	Predição de Resposta	Nível de Evidência
Cortisol Salivar	Hipercortisolemia matinal	Baixa resposta a ISRS (Fluoxetina)	Alto
BDNF Plasmático	Níveis basais reduzidos	Resposta terapêutica lenta (>8 semanas)	Alto
PCR Ultrasensível	PCR >3 mg/L	Melhor resposta a Dopaminérgicos/Duais	Moderado
Interleucina-6 (IL-6)	Concentração elevada	Indica necessidade de terapia adjunta	Moderado
Alopregnanolona	Níveis basais baixos	Fenótipo de alta ansiedade/insônia	Emergente

Neuroesteróides e a modulação gabaérgica

Além do eixo HHA clássico, a alopregnanolona surge como uma nova fronteira. Como modulador alostérico positivo do receptor GABA-A, níveis baixos deste neuroesteroide estão associados a fenótipos de depressão com alta ansiedade e insônia. A identificação deste perfil bioquímico permite que o clínico priorize medicamentos que atuem na via GABAérgica, evitando meses de tratamento ineficaz com antidepressivos puramente serotoninérgicos.

Mecanismos epigenéticos e a expressão do gene NR3C1

Um ponto crucial e de vanguarda na predição de resposta envolve a epigenética, especificamente o estudo dos padrões de metilação do gene NR3C1. Este gene é responsável por codificar o receptor de glicocorticoide, a peça-chave para o encerramento da resposta ao estresse no organismo. Evidências científicas robustas indicam que pacientes que sofreram estresse precoce ou traumas na infância apresentam assinaturas epigenéticas de alta metilação neste gene, o que resulta em um eixo HHA "travado" em estado de alerta máximo e crônico.

Este biomarcador de metilação permite ao clínico prever, com precisão molecular e antes mesmo da administração da primeira dose de medicação, se o paciente terá uma resposta convencional ou se o caso evoluirá para uma depressão resistente ao tratamento (DRT). A importância clínica desta descoberta é vasta, pois a reversão desses padrões de metilação via tratamento farmacológico prolongado ou psicoterapia intensiva tem sido correlacionada com a remissão clínica estável. Assim, a monitorização epigenética do NR3C1 deixa de ser uma cu-

riosidade laboratorial para se tornar um marcador de acompanhamento dinâmico essencial na medicina de precisão, orientando intervenções que vão além da psicofarmacologia tradicional e visam a modulação da expressão gênica do indivíduo.

Interface neuroimunoendócrina e o papel das citocinas

A depressão moderna é cada vez mais interpretada pela ciência como uma forma de "inflamação sistêmica de baixo grau". Citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-6 (IL-6), possuem a capacidade deletéria de atravessar a barreira hematoencefálica, onde interferem agressivamente no metabolismo do triptofano. Em um ambiente inflamatório, o triptofano é desviado para a via da quinurenina em vez de ser convertido em serotonina, resultando na produção de metabólitos neurotóxicos como o ácido quinolínico, que promove a morte neuronal via excitotoxicidade.

Pacientes que exibem este perfil inflamatório elevado — clinicamente identificável por uma Proteína C-Reativa (PCR) ultrassensível superior a 3 mg/L — raramente atingem a remissão satisfatória utilizando apenas fármacos serotoninérgicos clássicos. A presença deste biomarcador imunoendócrino funciona como um sinal de alerta para a equipe médica, orientando o uso precoce de estratégias adjuntas, como moduladores da inflamação ou a preferência por antidepressivos que atuem simultaneamente na dopamina, como a bupropiona. Essa abordagem baseada no perfil de citocinas permite uma segmentação assertiva do paciente, otimizando o tempo de resposta e prevenindo a progressão do transtorno para quadros de neurodegeneração associada à depressão crônica.

Abaixo, a **Tabela 2.2** apresenta uma síntese das recomendações terapêuticas baseadas no perfil de biomarcadores identificados, estabelecendo uma correlação direta entre o estado neuroendócrino basal e a escolha da classe farmacológica com maior probabilidade de remissão.

Tabela 2.2 Seleção farmacológica baseada no perfil neuroimunoendócrino do paciente

Biomarcador Predominante	Classe de Antidepressivo Sugerida	Mecanismo de Ajuste Predito
PCR <1 mg/L (Inflamação baixa)	ISRS (Escitalopram, Sertralina)	Alta sensibilidade serotoninérgica
PCR >3 mg/L (Inflamação alta)	Inibidores Duais (Venlafaxina)	Modulação da via da quinurenina
Cortisol Noturno Elevado	Antidepressivos Tricíclicos ou Agomelatina	Restauração do ritmo circadiano
BDNF Basal Elevado	ISRS ou Psicoterapia isolada	Alta capacidade de plasticidade sináptica
IL-6 Elevada	Bupropiona ou Adjuvantes Anti-inflamatórios	Redução da neurotoxicidade oxidativa

A interpretação conjunta das **Tabelas 2.1 e 2.2** revela que a psiquiatria está deixando de ser uma especialidade puramente observacional para se tornar uma disciplina de alta precisão biológica. A evidência de que pacientes com PCR elevada respondem melhor a fármacos que atuam na dopamina e noradrenalina, enquanto aqueles com inflamação baixa apresentam excelentes desfechos com ISRS, permite uma economia substancial de tempo clínico. Além disso, a predição baseada no BDNF e no Cortisol oferece uma janela de oportunidade para intervenções mais agressivas em pacientes que, biologicamente, já dão sinais de que não responderão à monoterapia convencional. Essa estrati-

ficação é o que define o sucesso da medicina personalizada no século XXI.

Discussão sobre a variabilidade dos neuroesteroides

Adicionalmente ao eixo HHA clássico, a modulação por neuroesteroides, como a alopregnanolona, surge como uma fronteira determinante na predição de resposta. A alopregnanolona atua como um modulador alostérico positivo do receptor GABA-A, exercendo efeitos ansiolíticos naturais.

A literatura recente demonstra que doentes com depressão que exibem uma proporção desequilibrada entre progesterona e alopregnanolona apresentam perfis de alta ansiedade e resistência aos ISRS. Este "biotipo neuroendócrino" beneficia de abordagens que visem diretamente o sistema GABAérgico ou glutamatérgico. Portanto, a integração da dosagem de neuroesteroides no painel de triagem inicial permite uma segmentação mais assertiva dos pacientes, garantindo que o esquema terapêutico seja desenhado sob medida para a biologia do indivíduo.

CONCLUSÃO

Em suma, a presente revisão demonstra de forma inequívoca que os biomarcadores neuroendócrinos não são meros indicadores de patologia, mas bússolas fundamentais para a decisão terapêutica assertiva. A hipercortisolemia basal, a baixa expressão de BDNF e os marcadores de inflamação sistémica emergem como os indicadores mais fiáveis de resistência aos tratamentos convencionais.

Conclui-se que a transição para uma psiquiatria de precisão, que utilize estes parâmetros bioquímicos para substituir o obsoleto modelo de "tentativa e erro", é o único caminho viável para elevar as taxas de remissão e reduzir a carga global do Transtorno Depressivo Maior. A personalização da terapia baseada na biologia individual é, hoje, uma necessidade ética e clínica imperativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, P. T. B. & UCHÔA, S. A. C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, supl. 1, p. 1107–1114, 2011. DOI: https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700030.

BONATO, V. L. Gestão de qualidade em saúde. O Mundo da Saúde, v. 35, n. 3, p. 319–331, 2011. DOI: https://doi.org/10.15343/0104-7809.20113319331.

TOLLEFSBOL, T. O. (Ed.). Biological aging: Methods and protocols. Methods in Molecular Biology, v. 371. New Jersey: Humana Press, 2007. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-201-4.