

Avaliação quantitativa da produção de leucócitos e imunoglobulinas em mulheres em tratamento para depressão

Quantitative evaluation of leukocyte and immunoglobulin production in women undergoing treatment for depression

Evaluación cuantitativa de la producción de leucocitos e inmunoglobulinas en mujeres sometidas a tratamiento para la depresión

Recebido: 14/08/2020 | Revisado: 21/08/2020 | Aceito: 25/08/2020 | Publicado: 29/08/2020

Alisséia Guimarães Lemes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-6473>

Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

E-mail: alisseia@hotmail.com

Rosa Jacinto Volpato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5709-7008>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: rosamjvolpato@gmail.com

Adaene Alves Machado de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7607-9841>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: adaene_moura@hotmail.com

Tatiele Estefâni Schönholzer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4294-8807>

Faculdades do Vale do Juruena, Brasil

E-mail: tatischonholzer@gmail.com

Vagner Ferreira do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3355-163X>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: vagnerschon@hotmail.com

Paula Cristina de Souza Souto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-9612>

Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil

E-mail: paulasouto@cpd.ufmt.br

Resumo

Objetivo: verificar possíveis alterações de células do sistema imune (leucograma) e imunoglobulinas em mulheres com depressão. Metodologia: trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico, conduzido com 50 mulheres (com depressão n=25; sem depressão n=25) residentes na região do Vale do Araguaia, Brasil. As mulheres foram investigadas por meio da coleta de uma amostra de sangue periférico, sendo determinadas as concentrações de leucócitos através da contagem de células por citometria de fluxo e as concentrações de imunoglobulinas por imunoturbidimetria. Os dados obtidos foram analisados pelo teste Kruskal-Wallis e DUNN. Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 34568014.8.0000.5587). Resultados: a amostra, foi composta por mulheres com média de idade de $37\pm 10,59$ anos, brancas/pardas e solteiras. Prevaleceu mulheres não fumantes e que não tem hábito de consumir bebidas alcoólicas. A depressão esteve presente entre 50% da amostra. Quanto à avaliação do leucograma entre os grupos (com depressão e sem depressão), observou-se uma diferença significativa no valor sérico dos Basófilos, e as concentrações totais das Imunoglobulinas não apresentam diferenças significativas entre os grupos. Conclusão: neste estudo a depressão não interferiu na concentração das células leucocíticas nem na produção de imunoglobulinas, podendo estar relacionado ao uso em longo prazo de fármacos psiquiátricos, por possuírem propriedades imunomoduladoras, destacando a importância de realizar um tratamento e acompanhamento para depressão.

Palavras-chave: Células brancas do sangue; Células secretoras de anticorpos; Depressão; Saúde mental.

Abstract

Objective: to verify possible changes in immune system cells (leukogram) and immunoglobulins in women with depression. Methodology: this is an observational, cross-sectional and analytical study conducted with 50 women (with depression n=25; no depression n=25) living in the Araguaia Valley region, Brazil. The women were investigated by collecting a peripheral blood sample, and the concentrations of leukocytes were determined by counting cells by flow cytometry and immunoglobulin concentrations by immunoturbidimetry. The data obtained were analyzed by the Kruskal-Wallis and DUNN tests. This study was approved by an Ethics and Research Committee (CAAE: 34568014.8.0000.5587). Results: the sample consisted of women with a mean age of $37\pm 10,59$ years, white/brown and single. Non-smoking women who did not have a habit of

consuming alcoholic beverages prevailed. Depression was present among 50% of the sample. Regarding the evaluation of leukogram between the groups (with depression and without depression), a significant difference was observed in the serum value of basophils and the total concentrations of Immunoglobulins did not present significant differences between the groups. Conclusion: in this study, depression did not interfere in the concentration of leukocytic cells or in the production of immunoglobulins, and may be related to the long-term use of psychiatric drugs, because they have immunomodulatory properties, highlighting the importance of performing a treatment and follow-up for Depression.

Keywords: Leukocytes; Antibody-producing cells; Depression; Mental health.

Resumen

Objetivo: verificar posibles cambios en las células del sistema inmunológico (leucograma) e inmunoglobulinas en mujeres con depresión. Metodología: se trata de un estudio observacional, transversal y analítico realizado con 50 mujeres (con depresión n=25; no hay depresión n=25) que vive en la región de Vale do Araguaia, Brasil. The women were investigated by collecting a peripheral blood sample, and the concentrations of leukocytes were determined by counting cells by flow cytometry and immunoglobulin concentrations by immunoturbidimetry. Los datos obtenidos fueron analizados por las pruebas Kruskal-Wallis y DUNN. Este estudio fue aprobado por un Comité de Ética e Investigación (CAAE: 34568014.8.0000.5587). Resultados: la muestra consistió en mujeres con una edad media de 37±10,59 años, blancas/marrones y solteras. Las mujeres no fumadoras que no tenían el hábito de consumir bebidas alcohólicas prevalecieron. La depresión estuvo presente entre el 50% de la muestra. En cuanto a la evaluación del leucograma entre los grupos (con depresión y sin depresión), se observó una diferencia significativa en el valor sérico de los basófilos y las concentraciones totales de inmunoglobulinas no presentaban diferencias significativas entre los grupos. Conclusión: en este estudio, la depresión no interfirió en la concentración de células leucocitos o en la producción de inmunoglobulinas, y puede estar relacionada con el uso a largo plazo de fármacos psiquiátricos, ya que tienen propiedades inmunomoduladoras, destacando la importancia de realizar un tratamiento y seguimiento de la depresión.

Palabras clave: Leucocitos; Células productoras de anticuerpos; Depresión; Salud mental.

1. Introdução

A depressão é uma das doenças mentais mais comuns entre a população, representando um desafio para a saúde de mais de 120 milhões de pessoas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a depressão como a principal causa de incapacidade e a terceira principal contribuinte para a carga global de doenças (WHO, 2012; Silva, et al., 2019; Ribeiro, Marchi, Marins, & Gonçalves, 2020).

Mesmo diante da alta prevalência e impacto que a depressão ocasiona na vida das pessoas, pouco se sabe sobre a fisiopatologia deste transtorno. Essa doença é considerada multifatorial, com envolvimento de fatores biológicos, genéticos, psicossociais e alterações neuroquímicas (Postal & Appenzeller, 2015; Lemes, et al., 2020_a; Lemes, et al., 2020_b; Nóbrega, et al., 2020).

A proposta de que a inflamação pode estar relacionada com o desenvolvimento de depressão teve origem em 1990 por Smith (1991). Smith, citou evidências demonstrando que pacientes com câncer não-deprimidos desenvolveram sintomas que eram suficientes para satisfazer os critérios diagnósticos para a depressão, posteriormente a administração de citocinas Pró-Inflamatórias (PI) (Smith., 1991). Sendo assim, a cessação da administração de citocinas leva frequentemente ao desaparecimento dos sintomas depressivos (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008).

A depressão é também acompanhada por função imune alterada e ativação do sistema de resposta inflamatória. Duas meta-análises enfatizaram que esse transtorno mental é acompanhado por linfopenia (diminuição do número de linfócitos). Estudos comprovam que a depressão também pode apresentar leucocitose (aumento no número de glóbulos brancos), neutrofilia, redução da contagem absoluta das células Natural killer (NK), contagem relativa dos linfócitos T, aumento da relação de linfócitos (LT) CD4+ e LT CD8+, redução da resposta linfoproliferativa a mitógenos e da atividade fagocítica dos neutrófilos, moderada diminuição dos monócitos e um aumento nos níveis sanguíneos de citocinas PI e seus receptores, tais como Interleucina (IL) 6 e IL-2 (Stahl, 1998; Zorrilla, et al., 2001; Vismari, Alves, & Palermo-Neto, 2008; Miller, 2010; Kubera, Obuchowicz, Goehler, Brzeszcz, & Maes, 2011; Euteneuer, et al., 2012; Walker, 2013; Jaremka, Lindgren, & Kiecolt-Glaser, 2013; Toben & Baune, 2015).

Os macrófagos ativados segregam citocinas PI, as quais podem contribuir para a depressão, bem como a ativação de citocinas produz comportamentos de doença, que compartilham características com a depressão (Koo & Duman, 2008; Schmidt, Shelton, &

Duman, 2011). Níveis mais elevados de inflamação parecem aumentar o risco para o desenvolvimento desse transtorno mental (Pasco, et al., 2010; Leonard & Maes, 2012). Para chegar a esta conclusão, foram realizados estudos com a infusão de Interferon (citocinas exógenas) em pacientes com hepatite C, a partir dessas infusões, os pacientes desenvolveram comportamentos depressivos (afetivo e cognitivo) (Udina, et al., 2012; Berk, et al., 2013).

É importante ressaltar que embora um grande número de estudos em pacientes com depressão documente a supressão de vários componentes da resposta imune, resultados contraditórios também têm sido descritos, nos quais não se detectou alteração significativa em algumas variáveis da resposta imune associada com a depressão (Reiche, Nunes, & Morimoto, 2005).

Este estudo visa possibilitar uma visão do envolvimento de células imunológicas nos quadros de depressão, podendo contribuir para o melhor entendimento das bases biológicas dessa doença, e possivelmente, para a geração de novas perspectivas na busca de uma terapêutica mais efetiva. Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo verificar possíveis alterações de células do sistema imune (leucograma) e imunoglobulinas em mulheres com depressão.

2. Metodologia

Estudo do tipo observacional, transversal e analítico, com abordagem quantitativa, realizado com mulheres em tratamento para depressão em um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS-I) localizado no município de Aragarças-GO e com mulheres sem depressão recrutadas nas dependências da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Campus Universitário do Araguaia (CUA) em Barra do Garças-MT. Essas cidades fazem parte da região do Vale do Araguaia e são circunvizinhas, separadas apenas por uma ponte que delimita os estados (Goiás e Mato Grosso no Brasil).

As amostras foram obtidas por acessibilidade e conveniência. As mulheres participantes do estudo foram divididas em dois grupos. O primeiro, denominado Grupo Depressão (GD) foi composto por mulheres com diagnóstico confirmado para depressão. O segundo, denominado Grupo Controle (GC) foi composto por mulheres que não apresentaram diagnóstico para depressão. No total, foram entrevistadas 87 mulheres com a finalidade de compor os grupos.

Os critérios de inclusão deste estudo foram de ordem geral e específicos. No geral, foram recrutadas mulheres com idade ≥ 18 anos para ambos os grupos. Especificamente para

compor o GD as mulheres tinham que apresentar escore do Inventário de Depressão de Beck - BDI ≥ 10 pontos e estar em tratamento no CAPS I por pelo menos seis meses. Já para compor o GC as mulheres tinham que apresentar escore do BDI < 10 pontos. Foram excluídas deste protocolo de pesquisa em âmbito geral, as mulheres que recusaram coletar sangue ou que tenham realizado tratamento para câncer, transplante de órgãos ou uso corticoides a longo prazo. Além disso, excluiu-se qualquer participante que relatasse casos como demência, doenças infecciosas ou doenças autoimunes, ou que fizeram uso de esteroides, medicamentos anti-inflamatórios, antibióticos no prazo de quatro semanas antes da coleta de sangue. Ainda foram excluídas as mulheres que não foram localizadas em até três tentativas para a coleta de sangue e os questionários que apresentaram preenchimento incompleto. Em específico, foram excluídos para a seleção dos controles (GC) as mulheres cujo escore do BDI não indicassem depressão, mas, que faziam uso de medicamentos psicotrópicos devido a outros motivos de tratamento, como por exemplo: ansiedade, insônia e para emagrecimento.

Este estudo compreendeu a duas etapas. A primeira, foi destinada ao recrutamento das participantes do estudo, ocorrido entre janeiro de 2014 a abril de 2015. A segunda etapa foi destinada a coleta de sangue para análise das células do sistema imune (leucograma) e imunoglobulinas coletadas em maio de 2015.

No período em que a pesquisa foi realizada, havia 77 mulheres registradas com depressão em situação de tratamento/acompanhamento no CAPS-I. Destas, foram entrevistadas por acessibilidade e conveniência 50 usuárias que tiveram seu diagnóstico de depressão confirmado por meio da aplicação do BDI e após avaliar os critérios estabelecidos para este estudo, foram selecionadas 25 participantes para compor o GD. Já para compor o GC foram recrutadas também por acessibilidade e conveniência, mulheres que trabalhavam ou estudavam na UFMT/CUA que não apresentarem qualquer histórico psiquiátrico para depressão (confirmado após aplicação do BDI), sendo entrevistadas 37 mulheres. Destas, 25 foram selecionadas, por atender aos critérios da pesquisa.

Como mencionado acima, em ambos os grupos a depressão foi constatada ou descartada, através do uso do BDI. O BDI é, provavelmente, a medida de auto avaliação de depressão mais usada tanto em pesquisa quanto em clínica (Chica, González-Guirval, Reigal, Carranque, & Hernández-Mendo, 2019; Maes, et al., 1992; Himmerich, et al., 2010; Euteneuer, et al., 2012). Consiste em um questionário composto de 21 itens, que incluem sintomas e atitudes com intensidade variando de 0 a 3, numa graduação crescente, sendo o escore 0 representado pela falta do sintoma ou atitude avaliada e 3 pela presença do sintoma ou atitude de forma mais grave. Os 21 itens avaliados referem-se à tristeza, pessimismo,

sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, isolamento social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbios do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição de libido (Cunha, 2016).

Neste estudo, os grupos foram avaliados em duas condições. Na primeira, avaliou-se o GD (n=25) comparado ao GC (n=25) e posteriormente foi avaliado os Subgrupos de Depressão (SGD) (09 pacientes com depressão leve - escore 10 a 18; 07 com depressão moderada - escore 19 a 29; 09 com depressão grave - escore 30 a 63) comparado ao GC.

A coleta de dados compreendeu duas etapas. Na primeira, a coleta de dados descritivos foi realizada por meio da aplicação de questionário semiestruturado elaborado pelos pesquisadores, contendo perguntas fechadas que abordavam as variáveis relacionadas caracterização dos grupos (GD e GC), quanto ao perfil sociodemográfico (idade, cor da pele e estado civil), ao estilo de vida, ao histórico para doença crônica, a presença de depressão, ao tempo de diagnóstico e uso de medicações e o uso do BDI. Essa entrevista ocorreu no mês de janeiro de 2014 a abril de 2015, em ambiente reservado e com média de 30 minutos para cada participante.

Na segunda etapa, as amostras de sangue foram obtidas em momentos agendados com as participantes e coletadas no CAPS-I e na residência de alguns participantes (GD) e no laboratório de enfermagem I da UFMT/CUA (GC), este período compreendeu em maio de 2015.

O sangue foi coletado por meio de punção venosa periférica (aproximadamente 12ml) e dividido em dois tipos de tubos: a) Tubo com EDTA armazenou cerca de 2ml da amostra de sangue (VacuTube® – 13mmx75mm) para posterior hemograma; b) Tubo a vácuo com ativador de coágulo armazenou cerca de 10ml (Labor Import® – 16x100mm) para determinar as imunoglobulinas.

A amostra de sangue armazenado no tubo com EDTA (2ml) foi processada no aparelho homogeneizador de sangue (marca AP 22) por 05 minutos. Assim como em outro estudo (Euteneuer, et al., 2012), nossa análise foi totalmente automatizada. Os tubos com EDTA foram processados no equipamento de hematologia MICROS 60 - ABX (Marca HORIDA®), que fez a contagem de células eletronicamente por citometria de fluxo. Após a leitura eletrônica das células pelo equipamento, automaticamente os resultados foram enviados a uma impressora “acoplada” ao aparelho de contagem das células e impressos.

Para determinações das concentrações de IGA, IGM e IGG, o sangue humano (10ml)

foi armazenado em tudo coletado com ativador de coágulo e posteriormente centrifugado a uma velocidade de 160g por 15 minutos, para separar o soro. As amostras de soro foram armazenadas em freezer -20°C, em tudo Eppendorf® para posterior análise.

As concentrações séricas de imunoglobulinas foram dosadas pelo método de imunoturbidimetria, utilizando o aparelho Roche/Hitachi Cobas C501®, foram utilizados os kits da Cobas® (Tina-quant IgA Gen. 2, Tina-quant IgG Gen. 2, Tina-quant IgM Gen. 2). Tendo como valores de referências: IgA (70-400mg/dL), IgG (700-1600mg/dL), IgM (40-230mg/dL), sendo o teste realizado de acordo com as instruções do fabricante. A leitura foi realizada com comprimento de onda entre 340/700nm. A turbidez é dada pela reação do anticorpo presente na amostra contra o anticorpo antiimunoglobulina (IgA,IgG,IgM) com formação do complexo antígeno/anticorpo, insolúvel que produz turvação no meio.

Para a análise estatísticas, os dados da caracterização dos grupos e das análises dos parâmetros dosados (leucócitos e imunoglobulinas) foram sistematizados em planilhas eletrônicas em dupla digitação, posteriormente confrontados para busca de possíveis falhas na digitação. Após a completitude dos dados e construção do banco, o mesmo foi importado para o programa *Social Package Statistical Science* (SPSS) versão 13.0.

Para a caracterização do grupo de estudo foi realizada uma análise descritiva contendo a frequência dos dados sociodemográficos, estilo de vida, saúde e características gerais de depressão. Para a apresentação das dosagens imunológicas, foram apresentadas em forma de tabelas contendo a média, erro padrão e valor de “*p*”.

Considerando o tamanho amostral dos grupos analisados adotou-se uma análise não paramétrica, utilizando o teste Kruskal-Wallis, seguido de comparação múltipla através do teste de DUNN. Os resultados foram considerados evidências estatísticas quando o valor de “*p*” foi menor do que 0,05 ($p < 0,05$).

Quanto os aspectos éticos da pesquisa o estudo integra o projeto de pesquisa matricial intitulado “Alterações do Sistema Imunológico na depressão” e foi extraído da dissertação de mestrado com o tema “Avaliação dos leucócitos e imunoglobulinas em mulheres com depressão” apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas da UFMT/CUA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMT/CUA, sob CAAE: 34568014.8.0000.5587 e parecer nº 975.407, tendo sido respeitado rigorosamente todos os princípios e diretrizes éticas de pesquisa envolvendo seres humanos, em atendimento a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes do estudo,

aceitaram participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3. Resultados

A amostra foi composta por mulheres com faixa etária de 18 a 62 anos, com maior prevalência entre 31 a 45 anos (60% grupo controle e 48% grupo com depressão), seguido de 18 a 36 anos (32% grupo controle e 16% grupo com depressão) e 46 a 62 anos (8% grupo controle e 36% grupo com depressão), com média de idade de $37 \pm 10,59$ anos.

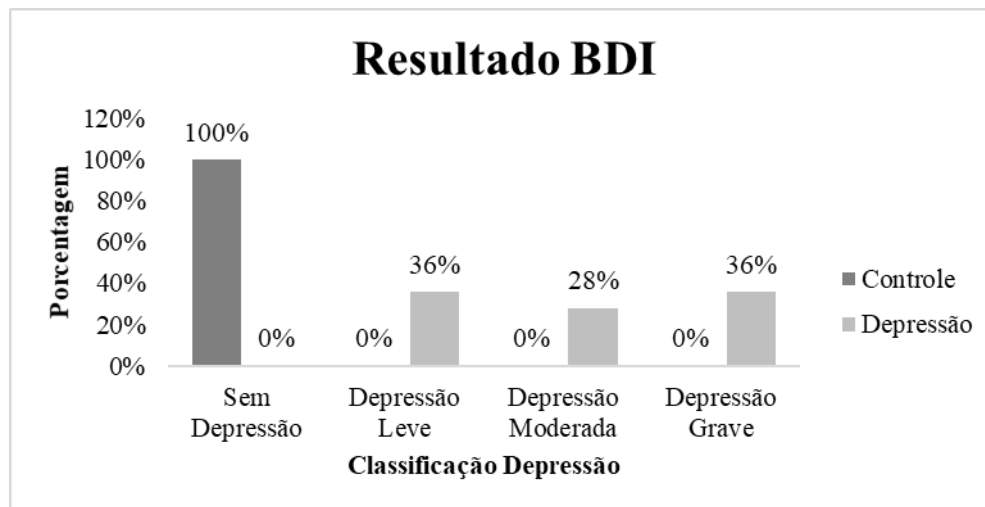
Quanto a cor da pele, no grupo controle prevaleceu a mulheres brancas (60%) e o grupo com depressão prevaleceu a mulheres pardas (64%). Quanto o estado civil, ambos os grupos foram composto em sua maioria por mulheres solteiras (48% grupo controle e 44% grupo com depressão), seguida de casadas (44% grupo controle e 40% grupo com depressão).

As características quanto ao estilo de vida das participantes, revelou que prevaleceu mulheres que nunca fumaram (100% grupo controle e 84% grupo depressão) e sem hábito de consumir bebidas alcoólicas (72% grupo controle e 88% grupo depressão).

Quanto o histórico para doença crônica, verificou-se que 100% do GC esta condição não esteve presente, enquanto que 52% do GD apresentou histórico para gastrite (52%), hipertensão arterial (20%), diabetes mellitus (4%) ou sem nenhuma doença crônica (20%). Quanto ao uso de medicações para doença crônica, o estudo revelou que as mulheres do GC não faziam uso destes medicamentos, assim como 72% das mulheres do GD também não utilizam esses fármacos, as demais participantes, faziam uso de medicamentos anti-hipertensivo (24%) e antidiabéticos (4%).

No Gráfico 1, estão apresentadas as características da depressão de acordo com escores do BDI estabelecidos para este estudo. Verifica-se que o GC não apresentou escore sugestivo de depressão (100%), enquanto o GD apresentou a doença em seus três estágios (leve (36%), moderada (28%) e grave (36%)).

Gráfico 1 - Distribuição da intensidade da depressão entre as participantes do estudo. Região do Vale do Araguaia, Mato Grosso, Brasil. Janeiro de 2014 a abril de 2015 ($n=50$).



Fonte: Dados da pesquisa (2015).

O tempo de diagnóstico de depressão entre as mulheres, variou de ≤ 6 meses até acima de 3 anos. Verificou-se que 60% da amostra do GD apresentou tempo de diagnóstico superior a 3 anos, seguido de < 6 meses (16%), 1 a 3 anos (16%) e 6 meses a 1 ano (8%).

Nesta pesquisa estão apresentadas as características quanto ao uso e tempo de medicação psiquiátrica entre as mulheres participantes do estudo. Observou-se que 100% do GC não fazia uso de nenhuma medicação psiquiátrica. Todavia, todas as mulheres do grupo com depressão encontravam em uso de medicamentos antidepressivos, tais como: Sertralina, fluoxetina, Diazepan, Citalopran, Amitriptilina, Venlafaxina, clonazepan, alprazolam e Paroxetina. Medicamentos estes pertencentes a classes farmacológicas: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (IRSS) (40%), Antidepressivo Tricíclico (ADT) (28%), Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) (16%) e Benzodiazepínico (BZD) (16%). O tempo de uso desses fármacos entre as mulheres predominou superior a 3 anos (44%), seguido de 1 a 3 anos (24%), < 6 meses ou 6 meses a 1 ano (16%, respectivamente).

Na Tabela 1 estão apresentados os resultados dos valores do leucograma do GD vs GC. Observa-se que os valores das células leucocíticas foram semelhantes entre os grupos estudados para os leucócitos, bastonetes, segmentados, eosinófilos, monócitos e linfócitos. É possível verificar ainda na Tabela 1 que a concentração dos Basófilos em mulheres do GD apresentou uma diferença estatística ($p < 0,001$), quando comparado a mulheres do GC.

Tabela 1 - Distribuição das concentrações do Leucograma no sangue de mulheres do GC e GD. Região do Vale do Araguaia, Mato Grosso, Brasil. Maio de 2015 ($n=50$).

Variáveis (μL)	Controle ($n=25$)	Depressão ($n=25$)	Valor de (p)
Leucócitos	6719 \pm 293	6892 \pm 401	0,915
Bastonetes	48 \pm 08	70 \pm 12	0,242
Segmentados	3787 \pm 260	4133 \pm 327	0,190
Eosinófilos	237 \pm 44	180 \pm 27	0,554
Monócitos	273 \pm 32	234 \pm 27	0,432
Linfócitos	2322 \pm 130	2296 \pm 143	0,720
Basófilo	26 \pm 7	0 \pm 0	0,001*

Os resultados foram expressos através da Média e Erro Padrão. n = número de participantes. A diferença entre os grupos foi avaliada por meio do teste não-paramétrico *Kruskal-Wallis*, com nível de significância de $p<0,05$ * vs controle.

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados da concentração do leucograma do grupo depressão leve, moderada e grave quando comparados com o grupo controle. Os resultados apresentaram seus parâmetros semelhantes entre os grupos, não havendo diferenças estatísticas em relação aos parâmetros dosados (leucócitos, bastonetes, segmentados, eosinófilos, monócitos e linfócitos), mesmo, posterior a subdivisão entre o grupo de depressão, os comportamentos dos parâmetros se mantiveram semelhantes.

Tabela 2 - Distribuição das concentrações do Leucograma no sangue de mulheres do GC e SGD (leve, moderado e grave). Região do Vale do Araguaia, Mato Grosso, Brasil. Maio de 2015 ($n=50$).

Variáveis (μL)	Controle ($n=25$)	Depressão	Depressão	Depressão	Valor de (p)
		Leve ($n=09$)	Moderada ($n=07$)	Grave ($n=09$)	
Leucócitos	6719 \pm 293	6333 \pm 578	7485 \pm 588	6988 \pm 857	0,571
Bastonetes	48 \pm 08	50 \pm 16	60 \pm 16	98 \pm 25	0,305
Segmentados	3787 \pm 260	3709 \pm 532	4414 \pm 318	4340 \pm 717	0,274
Eosinófilos	237 \pm 44	154 \pm 47	194 \pm 66	194 \pm 38	0,776
Monócitos	273 \pm 32	261 \pm 56	243 \pm 45	198 \pm 39	0,694
Linfócitos	2322 \pm 130	2150 \pm 182	2572 \pm 403	2227 \pm 184	0,889
Basófilo	26 \pm 7	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0,014*

Os resultados foram expressos através da Média e Erro Padrão. n = número de participantes. A diferença entre os grupos foi avaliada por meio do teste não-paramétrico *Kruskal-Wallis*, com nível de significância de $p<0,05^*$ vs controle.

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

Ainda na Tabela 2, está apresentado o resultado da concentração dos Basófilos, através da subdivisão do grupo com depressão. Observa-se que a concentração do Basófilos manteve a diferença estatística ($p<0,05$), comparando com a diferença apresentada na Tabela 1.

A partir desta diferença estatística semelhante na Tabelas 1 e 2 apresentada entre os grupos, foi realizado um procedimento de comparações múltiplas, através do teste de DUNN, avaliando se esta diferença se manteve quando comparados entre os grupos (controle vs depressão e depressão vs subtipos de depressão). Neste caso, os resultados obtidos, revelaram que a diferença não apresentou significância quando comparado entre os grupos ($p<0,05$).

As concentrações séricas das imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) entre o GC vs GD estão apresentados na Tabela 3. Ao comparar os valores expressos, observa-se que não houve diferenças estatísticas entre os grupos.

Tabela 3 - Distribuição das concentrações das Imunoglobulinas no sangue de mulheres do Grupo Controle e grupo com depressão. Região do Vale do Araguaia, Mato Grosso, Brasil. Maio de 2015 ($n=50$).

Variáveis (mg/dL)	Controle ($n=25$)	Depressão ($n=25$)	Valor de (p)
IgA	227±12	225±15	0,992
IgG	1216±27	1189±32	0,522
IgM	139±12	137±10	0,621

Os resultados foram expressos através da Média e Erro Padrão. n = número de participantes. A diferença entre os grupos foi avaliada por meio do teste não-paramétrico *Kruskal-Wallis*, com nível de significância de $p<0,05^*$ vs controle.

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados das concentrações das imunoglobulinas a partir do grupo com depressão leve, moderada e grave comparado com o Grupo Controle. Observa-se que as concentrações de IgA, IgG e IgM foram similares entre os grupos estudados, mesmo posterior a subdivisão entre o grupo de depressão, o comportamento dos parâmetros se mantiveram semelhantes.

Tabela 4 - Concentrações das Imunoglobulinas no sangue de mulheres do Grupo Controle e subgrupos de depressão (leve, moderado e grave). Região do Vale do Araguaia, Mato Grosso, Brasil. Maio de 2015 ($n=50$).

Variáveis (mg/dL)	Controle ($n=25$)	Depressão Leve ($n=9$)	Depressão Moderada ($n=7$)	Depressão Grave ($n=9$)	Valor de (p)
IgA	227±12	224±26	205±21	242±28	0,833
IgG	1216±27	1132±41	1237±67	1210±62	0,580
IgM	139±12	146±14	149±16	119±20	0,412

Os resultados foram expressos através da Média e Erro Padrão. n = número de participantes. A diferença entre os grupos foi avaliada por meio do teste não-paramétrico *Kruskal-Wallis*, com nível de significância de $p<0,05^*$ vs controle.

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

4. Discussão

A caracterização das mulheres revelou uma média de idade de $37,0 \pm 10,59$ anos, assim como em outro estudo realizado com 56 pacientes depressivos com média de idade de $32,0 \pm 12,0$ anos (Grosse, et al., 2015).

Quanto ao estilo de vida das mulheres, a pesquisa revelou que as participantes em sua maioria não consumiam bebidas alcoólicas e nem faziam o uso de tabaco. É importante ressaltar que investigou-se neste estudo o estido de vida como tabagismo, alcoolismo e doenças crônicas (ex: hipertensão arterial, diabetes, artrite reumatoide), com a finalidade de caracterizar as mulheres analisadas, pois, estudos relatam que o estilo de vida (tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, obesidade) são fatores que nem sempre são incluídos em análise multivariada, pois, não há evidências consideráveis de que esses marcadores de um estilo de vida pouco saudável estejam associados aos sintomas depressivos e/ou de ansiedade (Luppino, et al., 2010).

Estratégias de rastreamento e detecção precoce, como o acompanhamento em Unidades Básicas de Saúde (UBS), são recomendadas entre os grupos vulneráveis, fato este verificado entre as mulheres observadas nesta pesquisa, pois, todas se encontravam em tratamento com acompanhamento especializado na área de saúde mental.

Com relação as células brancas e anticorpos dosados neste estudo, é importante destacar as análises realizadas neste estudo, mesmo utilizando métodos mais simples, foram capazes de contribuir como o objetivo de estudo e com a discussão já existente na literatura, no que se refere ao processo imune inflamatório relacionado a doenças mentais, como o caso da depressão, fato este ainda muito controverso entre as literaturas existentes.

No sentido de investigar se a depressão está ligada a processo imune inflamatório, um estudo apontou que é preciso ter cautela em dizer que a inflamação exerce uma influência no surgimento deste transtorno mental, podendo este ser aplicado apenas a uma parcela dos pacientes, e por este fator, não pode ser considerado universalmente (Krishnadas & Cavanagh, 2012). Porém, em suas análises chegaram à conclusão de que a inflamação pode não só atuar como um fator precipitante para a depressão, mas também como um fator de perpetuação e que possa constituir um obstáculo no processo de recuperação em alguns casos da doença.

O estudo aqui apresentado em sua avaliação das células leucocitárias revelou uma produção de basófilos nas mulheres sem depressão e nenhuma produção desta célula entre as mulheres como transtorno. A literatura aponta que em virtude do número baixo de basófilos

nos tecidos, sua importância na defesa do hospedeiro e nas reações alérgicas é incerta. Mesmo diante dos resultados e da incerteza de sua função é importante ressaltar a necessidade que sejam realizados novos estudos direcionados a identificar a funcionalidade desta célula e compreender se existe alguma relação com doenças de ordem mentais, como o caso da depressão (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2011).

Na década de 90, estudos avaliaram células de sangue e contagem de leucócitos, mostrando um perfil de células imunes que pode ser indicativo de ativação imunitária. Alguns estudos observaram neutrofilia durante a depressão grave (Kronfol & House, 1989; Irwin, et al., 1990). Outros estudos foram capazes de detectar uma leucocitose absoluta durante a depressão (Kronfol & House, 1989; Irwin, et al., 1990). Em um estudo preliminar observou-se que a depressão é caracterizada por leucocitose e monocitose, enquanto linfocitose é uma característica da melancolia (Maes, et al., 1992). Porém, nosso estudo não apresentou as alterações citadas.

Em um estudo que investigou leucócitos, monócitos, linfócitos e granulócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) em 22 pessoas saudáveis e 109 pacientes com depressão, observaram leucocitose em pacientes com depressão em comparação com indivíduos normais (Maes, et al., 1992). Maior leucocitose relacionada à depressão parece ser caracterizada por neutrofilia e monocitose, resultados estes não contemplados no presente estudo.

Ainda em relação ao número de leucócitos, um estudo (Zorrilla, et al., 2001) mostrou que muitos aspectos da imunidade celular são ativados na depressão, incluindo a evidência de leucocitose, aumento dos níveis de citocinas PI circulantes, aumento dos níveis de prostaglandina E2 (PGE 2) e imunidade celular diminuída (função alterada de circulação natural killer (NK) e as células T.

Um estudo de revisão que analisou 13 artigos, apontou que quatro destes, demonstraram uma diminuição no número de linfócitos e outros sete revelaram números inalterados (Toben & Baune, 2015). Isto corrobora com os dados do presente estudo, onde também não foram verificado alteração nos números de linfócitos em mulheres com depressão comparadas a mulheres do grupo controle.

Com relação às concentrações de imunoglobulinas, pouco artigos são encontrados fazendo a relação dos anticorpos com doenças mentais. Neste sentido, este estudo propôs dosar os anticorpos do tipo IgA, IgG, IgM, com a finalidade de verificar sua relação com as doenças de ordem mental. Os dados da pesquisa aqui apresentado revelaram que as imunoglobulinas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos avaliados. Esses resultados também foram apresentado em outro estudo (Al-Hakeim, 2008), que apontou os

níveis de imunoglobulinas (IgG, IgM, e IgA) foram semelhantes em indivíduos deprimidos e saudáveis, corroborando com os resultados aqui apresentados.

Assim como em outro estudo que não observou a correlação entre os níveis de IgAs com as escalas de ansiedade, estresse e depressão (Olympio, 2008). Da mesma forma, um segundo estudo (Al-Hakeim, 2008) não encontrou uma correlação quando os níveis de IgA foram analisados entre as questões gerais de saúde mental.

Em contrapartida, uma pesquisa enfatizou que síndromes depressivas aumentam os níveis de citocinas PI, em especial a interleucina-6, diminuição da atividade NK, das células T e dos níveis de IgAs, o que responderia pelos altos níveis de comorbidades clínicas (Kiecolt-Glaser & Glaser, 2002). Da mesma forma, os autores de outra pesquisa verificaram que a IgA foi consistentemente mais baixa em pacientes com depressão sem uso de medicação quando comparada ao controle (Gold, et al., 2012), reforçando que pacientes sem medicação com depressão têm uma redução significativa nos níveis séricos de IgA medidos em várias ocasiões, resultado este que pode estar relacionado com os resultados do presente estudo, pelo fato de que todas as mulheres com depressão se encontravam em tratamento com uso de medicamentos psicotrópicos.

Observou-se neste estudo que todas as mulheres com depressão faziam uso de medicamentos antidepressivos de forma contínua, desde o início do tratamento. Entre os medicamentos utilizados, estão às classes de fármacos psicotrópicos: ISRS (20%), IMAO (6%), ADT (16%), BZD (8%). Dados semelhantes foram encontrados em outro estudo, que apontou que 89% dos pacientes utilizavam medicamentos psiquiátricos, entre eles 36% faziam uso de ADT, 23% ISRS, 13% BZD, entre outros fármacos (Grosse, et al., 2015).

Sobre o uso de medicamentos psicotrópicos, desde meados da década de 1950, evidências têm sido obtidas acerca da efetividade do tratamento farmacológico na depressão. Os medicamentos antidepressivos têm reduzido a morbidade e melhorado o desfecho clínico de milhares de casos de depressão em todo o mundo (Lima, Sougey, & Vallada Filho, 2004). Já os pacientes que são menos susceptíveis em mostrar uma resposta ao tratamento, na maioria das vezes, exibem um perfil de marcador inflamatório elevado, sugerindo ainda um papel integrante do Sistema Imune (SI) na depressão (Sluzewska, Sobieska, & Rybakowski, 1997; Lanquillon, Krieg, Bening-Abu-Shach, & Vedder, 2002).

Uma vez que os participantes analisados em nosso estudo foram compostos por mulheres medicadas com uso de psicotrópicos, verificou-se que não houve alterações imunológicas significativas, podendo estar relacionado diretamente a eficácia do tratamento realizado. A discussão destes resultados vem ao encontro com a literatura, onde estudos têm

demonstrado algumas formas de abordagens para tratamento de depressão, como o uso de antidepressivo e exercícios físicos, além de possuir uma alternativa ao incremento farmacológico, possui efeitos moduladores neuroimunes terapêutico (Gomes, et al., 2019; Janssen, Caniato, Verster, & Baune, 2010).

Quanto a isso, estudos apontam que a ação imunomoduladora dos medicamentos antidepressivos pode influenciar positivamente nos mecanismos inflamatórios, oxidativos, apoptóticos e antineurogênico relevantes aos comportamentos da depressão (Kubera, et al., 2011; Janssen, et al., 2010). Bem como, medicamento antipsicótico e eletroconvulsoterapia são outras intervenções psiquiátricas que mostram efeitos neuroimunes moduladores (Hestad, Tønseth, Støen, Ueland, & Aukrust, 2003; Pae, et al., 2010).

De forma mais clara, o uso de medicamentos como ISRS e ADT, possui propriedade imunomoduladora em relação ao Sistema Imunológico, atuando como redutores na proliferação induzida por mitogénios de linfócitos T, a libertação estimulada de citocinas PI de linfócitos, monócitos e micróglia, fortalecendo assim, os resultados obtidos em nossas dosagens (Walker, 2013).

É importante ressaltar que a influência dos antidepressivos sobre a função imune é tamanha que alguns trabalhos têm proposto sua utilização como imunoestimulantes, prevenindo e revertendo infecções, além de apresentarem propriedades antivirais e antiparasitárias (Lieb, 2002; Lieb, 2007). Assim como outra pesquisa, mostrou que a terapia antidepressiva bem sucedida reduz a produção de citocina pró-inflamatória (Himmerich, et al., 2010).

Diante do exposto é de suma importância que seja tão logo identificado às vias fisiopatológicas adicionais envolvidas na depressão, sendo necessário para guiar o desenvolvimento de novas estratégias de tratamentos (Vogelzangs, et al., 2012).

5. Conclusão

O presente estudo revelou que as mulheres tratadas com medicamentos psiquiátricos não apresentaram alterações significativas nas células leucocíticas. O mecanismo da depressão não interviu na produção de imunoglobulinas totais, quando comparado com mulheres sem depressão com mulheres diagnosticadas e tratadas com depressão. Os resultados apresentados não demonstraram alterações em seus parâmetros, possivelmente estando relacionado com o uso prolongado de medicamentos psiquiátricos (≥ 3 anos) entre as mulheres do grupo depressão, por possuírem propriedades imunomoduladoras, sugerindo um

benefício imunomodulador em pessoas que seguem o tratamento farmacológico para depressão.

Em geral, o envolvimento do sistema imunológico nos quadros depressivos necessita de maiores estudos a fim de avaliar sua participação na fisiopatologia ou nas consequências da depressão. Essa maior compreensão poderá contribuir para o melhor entendimento das bases biológicas da depressão e, possivelmente, para a produção de novas perspectivas na busca de um tratamento mais efetivo.

Como limitações do estudo, destaca-se o fato de a população (GD) ser composta apenas por mulheres, que faziam uso a longo prazo de medicamentos psiquiátricos, uma vez que esses fármacos possuem propriedades imunomoduladoras. Outra limitação a ser destacada foi a não realização de uma análise qualitativa das células imunes. Assim sendo, sugere-se que novos estudos sejam realizados em grupos de pessoas (mulheres e homens) com depressão sem uso de medicamentos psiquiátricos, com análise funcional das células imunes, a fim de determinar se existem alterações qualitativas e quantitativas dessas células nesse grupo da população.

Referências

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Imunologia Celular e Molecular*, 7ª Edição. Editora Elsevier.

Al-Hakeim H. K. (2008). Serum cortisol, immunoglobulins and some complements among depressed patients. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*, 23(1), 76–80. doi:10.1007/s12291-008-0018-2

Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O’Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., ... Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(1). doi:10.1186/1741-7015-11-200

Chica, A., González-Guirval, F., Reigal, R. E., Carranque, G., & Hernández-Mendo, A. (2019). Efectos de un programa de danza española en mujeres con fibromialgia. *Cuadernos de Psicología Del Deporte*, 19(2), 52–69. doi:10.6018/cpd.343401

Cunha, J. A. (2001). *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: casa do psicólogo, 256.

Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. doi:10.1038/nrn2297

Euteneuer, F., Schwarz, M. J., Dannehl, K., Hartung, A., Westermann, S., & Rief, W. (2012). Increased soluble interleukin-2 receptor levels are related to somatic but not to cognitive-affective features in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(8), 1244–1248. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.007

Gold, P. W., Pavlatou, M. G., Carlson, P. J., Luckenbaugh, D. A., Costello, R., Bonne, O., Kling, M. A. (2012). Unmedicated, remitted patients with major depression have decreased serum immunoglobulin A. *Neuroscience Letters*, 520(1), 1–5. doi:10.1016/j.neulet.2012.04.072

Gomes, A., Ramos, S., Ferreira, A. R., Montalvão, J., Ribeiro, I., & Lima, F. (2019). A efetividade do exercício físico no tratamento da depressão. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, (22), 58-64. doi: 10.19131/rpesm.0264

Grosse, L., Carvalho, L. A., Wijkhuijs, A. J. M., Bellingrath, S., Ruland, T., Ambrée, O., Arolt, V. (2015). Clinical characteristics of inflammation-associated depression: Monocyte gene expression is age-related in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 44, 48–56. doi:10.1016/j.bbi.2014.08.004

Hestad, K. A., Tønseth, S., Støen, C. D., Ueland, T., & Aukrust, P. (2003). Raised Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor α in Patients With Depression. *The Journal of ECT*, 19(4), 183–188. doi: 10.1097/00124509-200312000-00002

Himmerich, H., Milenović, S., Fulda, S., Plümäkers, B., Sheldrick, A. J., Michel, T. M., Rink, L. (2010). Regulatory T cells increased while IL-1 β decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 1052–1057. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.005

Irwin, M., Patterson, T., Smith, T. L., Caldwell, C., Brown, S. A., Gillin, J. C., & Grant, I. (1990). Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological Psychiatry*, 27(1), 22–30. doi: 10.1016/0006-3223(90)90016-u

Janssen, D. G. A., Caniato, R. N., Verster, J. C., & Baune, B. T. (2010). A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(3), 201–215. doi:10.1002/hup.1103

Jaremka, L. M., Lindgren, M. E., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). Synergistic Relationships Among Stress, Depression, and Troubled Relationships: Insights from Psychoneuroimmunology. *Depression and Anxiety*, 30(4), 288–296. doi:10.1002/da.22078

Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (2002). Depression and immune function. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 873–876. doi:10.1016/s0022-3999(02)00309-4

Koo, J. W., & Duman, R. S. (2008). IL-1 is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(2), 751–756. doi:10.1073/pnas.0708092105

Krishnadas, R., & Cavanagh, J. (2012). Depression: an inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(5), 495–502. doi:10.1136/jnnp-2011-301779

Kronfol, Z., & House, J. D. (1989). Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80(2), 142–147. doi:10.1111/j.1600-0447.1989.tb01316.x

Kubera, M., Obuchowicz, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., & Maes, M. (2011). In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 744–759. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.026

- Lanquillon, S., Krieg, J. C., Bening-Abu-Shach, U., & Vedder, H. (2000). Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 22(4), 370-379. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00134-7
- Lemes, A. G., Nascimento, V. F., Rocha, E. M., Almeida, M. A. S. O., Volpato, R. J., & Luis, M. A. V. (2020b). Terapia Comunitária como cuidado complementar a usuários de drogas e suas contribuições sobre a ansiedade e a depressão. *Escola Anna Nery*, 24(3), e20190321. doi:10.1590/2177-9465-ean-2019-0321
- Lemes, A. G., Rocha, E. M. D., Nascimento, V. F. D., Volpato, R. J., Almeida, M. A. S. O., Franco, S. E. D. J., ... Luis, M. A. V. (2020a). Benefícios de la terapia comunitaria integrativa revelados por usuarios de sustancias psicoactivas. *Acta Paulista de Enfermagem*, 3, e-APE20190122. doi: 10.37689/acta-ape/2020ao0122
- Leonard, B., & Maes, M. (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 764–785. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.005
- Lieb, J. (2002). Lithium and antidepressants: inhibiting eicosanoids, stimulating immunity, and defeating microorganisms. *Medical Hypotheses*, 59(4), 429–432. doi:10.1016/s0306-9877(02)00148-2
- Lieb, J. (2007). Lithium and antidepressants: Stimulating immune function and preventing and reversing infection. *Medical Hypotheses*, 69(1), 8–11. doi:10.1016/j.mehy.2006.12.005
- Lima, I. V. M., Sougey, E. B., Vallada Filho, H. P. (2004). Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. *Archives of Clinical Psychiatry*, 31(1), 40-43. doi:10.1590/S0101-60832004000100007
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, Obesity, and Depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

Maes, M., Van Der Planken, M., Stevens, W. J., Peeters, D., DeClerck, L. S., Bridts, C. H., Cosyns, P. (1992). Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: Hallmarks of severe depression. *Journal of Psychiatric Research*, 26(2), 125–134. doi:10.1016/0022-3956(92)90004-8

Miller, A. H. (2010). Depression and immunity: a role for T cells? *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.09.009>

Nóbrega, W. F.S., Oliveira, M. E. C., Gomes, K. A. L., Palmeira, J. T., Barbosa, D. V., Silva, G. C. B. (2020). Depressão na vida acadêmica: quais fatores estão associados? *Research, Society and Development*, 9(8), e256985719, 2020. doi:10.33448/rsd-v9i8.5719

Olympio, P. C. A. P. (2008). *Níveis de imunoglobulina A salivar, ansiedade, estresse e depressão de mulheres mastectomizadas em uso de tamoxifeno* [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil. Recuperado de http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=165647

Pae, C.-U., Sohi, M. S., Seo, H.-J., Serretti, A., Patkar, A. A., Steffens, D. C., & Masand, P. S. (2010). Quetiapine XR: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(7), 1165–1173. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.03.023

Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Williams, L. J., Jacka, F. N., Henry, M. J., Kotowicz, M. A., Berk, M. (2010). Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *British Journal of Psychiatry*, 197(05), 372–377. doi:10.1192/bjp.bp.109.076430

Postal, M., & Appenzeller, S. (2015). The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity Reviews*, 14(1), 30–35. doi:10.1016/j.autrev.2014.09.001

Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. B., Morimoto, H. K. (2005). Disfunções no sistema imune induzidas pelo estresse e depressão. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 1(5), 19-28. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/273258908_Disfuncoes_no_Sistema

_Imune_Induzidas_pelo_Estresse_e_Depressao_Implicacoes_no_Desenvolvimento_e_Progressao_do_Cancer

Ribeiro, W. A., Marchi, M. V., Marins, S. A., Gonçalves, T. A. S. (2020). Fatores de risco para a depressão no cotidiano da equipe de Enfermagem no âmbito hospitalar. *Research, Society and Development*, 9(8), e16985287. doi:10.33448/rsd-v9i8.5287

Schmidt, H. D., Shelton, R. C., & Duman, R. S. (2011). Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2375-2394. doi:10.1038/npp.2011.151

Silva, L. S., Almeida, M. A. S. O., da Rocha, E. M., Volpato, R. J., de Oliveira, P. R., do Nascimento, V. F., & Lemes, A. G. (2019). Depressão entre acadêmicos de enfermagem e os fatores sociodemográficos associados. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 11(17), e1524-e1524. doi: 10.25248/reas.e1524.2019

Sluzewska, A., Sobieska, M., & Rybakowski, J. K. (1997). Changes in Acute-Phase Proteins during Lithium Potentiation of Antidepressants in Refractory Depression. *Neuropsychobiology*, 35(3), 123–127. doi:10.1159/000119332

Smith, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses*, 35(4), 298-306. doi:10.1016/0306-9877(91)90272-z

Stahl, S. M. (1998). Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl 4), 5-14. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554316/>

Toben, C., & Baune, B. T. (2015). An Act of Balance Between Adaptive and Maladaptive Immunity in Depression: a Role for T Lymphocytes. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 10(4), 595–609. doi:10.1007/s11481-015-9620-2

Udina, M., Castellví, P., Moreno-España, J., Navinés, R., Valdés, M., Forns, X., & Martín-Santos, R. (2012). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review

and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(8), 1128-1138.
doi:10.4088/JCP.12r07694

Vismari, L., Alves, G. J., & Palermo-Neto, J. (2008). Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Archives of Clinical Psychiatry*, 35(5), 196-204. doi: 10.1590/S0101-60832008000500004

Vogelzangs, N., Duijvis, H. E., Beekman, A. T., Kluit, C., Neuteboom, J., Hoogendijk, W., & Penninx, B. W. (2012). Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Translational psychiatry*, 2(2), e79-e79. doi:10.1038/tp.2012.8

Walker, F. R. (2013). A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*, 67, 304-317. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.002

World Health Organization. (2012). Fact sheet: *Obesity and overweight*. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Zorrilla, E. P., Luborsky, L., McKay, J. R., Rosenthal, R., Houldin, A., Tax, A., Schmidt, K. (2001). The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*, 15(3), 199-226. doi:10.1006/brbi.2000.0597

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Alisséia Guimarães Lemes – 30%

Rosa Jacinto Volpato – 20%

Adaene Alves Machado de Moura – 10%

Tatiele Estefâni Schönholzer – 10%

Vagner Ferreira do Nascimento – 10%

Paula Cristina de Souza Souto – 20%