
Influence of genetics variants of the *IL6* gene on major depressive disorder: a review

Influência das variantes genéticas do gene *IL6* no transtorno depressivo maior: uma revisão

Received: 21-04-2024 | Accepted: 23-05-2024 | Published: 28-05-2024

Antonio Avelino Ferreira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2364-1014>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: aavelinofs@gmail.com

Larissa Souza Silva Bonasser

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7812-8026>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: laribonasser@gmail.com

Dante Mafra Tourino Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-4334>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: mafra.dante11@gmail.com

Caliandra Maria de Souza Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9064-0735>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: cdsilva@gmail.com

Caroline Ferreira Fratelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0511-9452>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: carolfratelli@gmail.com

Izabel Cristina Rodrigues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: belbiomedica@gmail.com

ABSTRACT

The aim of this study was to elucidate the clinical picture of Major Depressive Disorder (MDD) with polymorphisms involving the *IL6* gene. It was a systematic review with a search for original articles in the Scopus, Web of Science, PubMed, and BVS databases, which provided information on genetic variants related to *IL6* gene polymorphisms. Studies that did not present complete data, including statistical data, were excluded. Fifty-four articles were found in the databases. The Rayyan platform was used to remove duplicates and read abstracts for initial selection. Twelve articles remained, and those that were freely accessible were selected for full reading, totaling 5 articles for this review. Evidence suggests a systemic condition in MDD, with data demonstrating inflammatory alterations. Given that in most studies, patients with MDD had higher inflammatory states, there appears to be a relationship between *IL-6* and the disorder. *IL-6* induces changes in the brain, activates microglia, and controls neuronal health, potentially making the relationship between polymorphisms and the disease tangible, but there are still few studies in the field.

Keywords: Interleukin-6; Polymorphism; Major Depressive Disorder.

RESUMO

O objetivo desse estudo foi elucidar o quadro clínico do transtorno depressivo maior (TDM) com os polimorfismos que envolvem o gene *IL6*. Tratou-se de uma revisão sistemática com a busca de artigos originais nas bases de dados *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* e *BVS*, os quais trouxeram informações sobre variantes genéticas que tinham relação com polimorfismos do gene *IL6*. Estudos que não apresentaram dados completos, inclusive dados estatísticos, foram excluídos. Foram encontrados 54 artigos nas bases de dados. Utilizou-se a plataforma *Rayyan* para retirar as duplicatas e ler os resumos para seleção inicial. Restaram 12 artigos, onde os que eram de acesso livre foram encaminhados para leitura completa, totalizando 5 artigos para essa revisão. Evidências sugerem uma condição sistêmica no TDM e dados demonstram as alterações inflamatórias. Dado que na maior parte dos estudos pacientes com TDM tiveram estados inflamatórios mais elevados, parece haver relação entre a *IL-6* e o transtorno. A *IL-6* induz alterações no cérebro, ativação de microglia e controla a saúde dos neurônios, podendo tornar tangível uma relação dos polimorfismos com a doença, mas ainda não existem muitos estudos na área.

Palavras-chave: Interleucina-6; Polimorfismo; Transtorno Depressivo Maior.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais se caracterizam como um grupo de doenças com alto grau de sobrecarga mental. Dentro desse amplo espectro de transtornos estão os transtornos depressivos (GONÇALVES et al., 2018). Estima-se que esse transtorno atinge 3,5% da população mundial e no Brasil no ano de 2019 mais de 10% da população foi enquadrado no caso de depressão por um profissional de saúde (MREJEN; HONE; ROCHA, 2022; ROBERTO NUNES GUEDES SECRETÁRIO ESPECIAL DE FAZENDA WALDERY RODRIGUES JUNIOR et al., [s.d.]). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), os principais sintomas da depressão são: humor deprimido na maior parte do tempo e perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades, sendo obrigatório para o diagnóstico a presença de pelo menos um deles (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Existem ainda outros sintomas que ajudam no diagnóstico e podem estar presentes, como alterações no apetite ou no peso, sono desregulado, mudança na atividade psicomotora, fadiga, sentimentos de desvalia ou culpa, irritabilidade, dificuldade para pensar, problemas com a concentração ou para tomar decisões e pensamentos recorrentes sobre morte, com ou sem ideação suicida (PARANHOS; WERLANG, 2009). Na depressão maior, cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais devem ser evidentes, incluindo estado deprimido ou anedonia. Além disso, vale ressaltar que, quadros de ideação ou tentativa de suicídio normalmente são enquadrados nessa classificação (GRACE; VILELA, 2015).

As causas dessa psicopatologia não são muito claras, devido ao fato de ser uma doença multifatorial. É importante ressaltar que o estudo do ambiente junto com o estudo fisiológico de cada indivíduo é importante para entender que um pode potencializar o outro, aumentando o risco de desenvolvimento do transtorno (BECK; ALFORD, 2011; SÁ; SPANGHERO, 2011).

Existem estudos que apontam a associação da depressão com a ativação do sistema imunológico, caracterizada por níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias. Alguns estudos mostraram que os níveis dessas citocinas (por exemplo, IL-1 β , IL6, IFN- γ) são altos em pacientes com depressão, podendo ocorrer um desequilíbrio na produção destes níveis em diferentes momentos durante o dia (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007). O transtorno depressivo maior (TDM) e os processos inflamatórios, que alcançam o sistema nervoso central (SNC), apontam uma relação íntima, visto que o sistema imunológico, por meio das vias neuroendócrinas e neuronais,

tem uma interação no cérebro pelas rotas neurais e humorais (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007).

Alguns estudos clínicos amparam perfis de inflamação destoantes em pacientes com TDM e uma suspeita para essa associação é que uma possível ativação crônica, mesmo que baixa, de citocinas inflamatórias e o sistema imunológico contribuam para alguns dos mecanismos biológicos no desenvolvimento do TDM (ZHANG et al., 2016).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que ocupa uma posição central nos processos inflamatórios e regula a diferenciação de vários tecidos e parte da resposta imunitária (DOSSUS et al., 2010). Ela atua principalmente no tecido adiposo, no sistema cardiovascular, no fígado e no cérebro (PRESTES et al., 2006) e tem ação direta em processos hematopoiéticos, inflamatórios, metabólicos e indiretamente em outros quadros, como saúde dos neurônios e crescimento de tecidos. Existem diversos relatos de como a expressão excessiva de IL-6 pode agravar quadros inflamatórios e se relacionar de formas diferentes com inúmeras doenças (KLAFKE, 2015).

No SNC, a IL-6 atua como uma citocina neurotrófica, expressa tanto nos neurônios quanto na glia. Ela exerce várias ações, ativando as micróglias, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção, criando uma resistência central aos glicocorticóides, provocam alterações nos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, diminuindo a respectiva enervação e neurotransmissão (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007).

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes estabelecidas pelo Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Os critérios de inclusão para esta revisão foram baseados nos aspectos população, exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo (PECOS), onde: (1) população: participantes de pesquisa humanos portadores do TDM; (2) exposição: variantes genéticas do *IL6*; (3) comparação: frequência alélica dos indivíduos e nível da doença; (4) desfecho: flutuação da frequência alélica em diferentes populações; (5) tipo de estudo: observacional e intervenção. Porém, estudos que não apresentaram dados completos, inclusive dados estatísticos, revisões, meta-análises e resumos, foram excluídos.

Para a busca, foram utilizadas as bases de dados Scopus, Web of Science, PubMed e Portal Biblioteca Virtual de Saúde na data de onze de novembro de 2021. Não houve

restrições quanto ao idioma ou tempo de publicação. Foram utilizados termos indexados que refletem a exposição e o desfecho de interesse para esta revisão. Para tanto, os seguintes descritores foram empregados: “*Polymorphism, Genetic*”, “IL-6”, “*Depressive Disorder, Major*”, combinados pelo operador booleano “AND”.

Na primeira etapa da seleção de artigos, a análise foi realizada de forma independente por dois revisores (AA e CF), que analisaram o título e o resumo dos artigos pré-selecionados, observando e respeitando os critérios de inclusão. Os artigos encontrados foram submetidos à plataforma de análise de dados Rayyan, a fim de identificar as duplicatas e estudos que não respeitavam os critérios de inclusão predefinidos. Após a análise foram selecionados 5 artigos para a leitura completa.

Na segunda fase da análise, os mesmos revisores (AA e CF) verificaram a integridade e analisaram o conteúdo completo dos artigos selecionados na fase anterior, também de forma independente. Para tanto, foi utilizado o software Mendeley Reference Manager 2.68.0© 2022 Mendeley Ltd. A plataforma Mendeley também foi utilizada para a leitura de todo o suporte bibliográfico utilizado nesse artigo. Em seguida, os revisores certificaram a elegibilidade dos artigos selecionados e então criaram uma planilha eletrônica no Microsoft Office Excel de forma independente, em que usaram os dados: autor, título, ano, país, objetivo, tamanho da amostra, variante genética, método laboratorial, resultados, p-valor (quando apontado no estudo) e odds ratio/intervalo de confiança (I.C.), quando apontado no estudo.

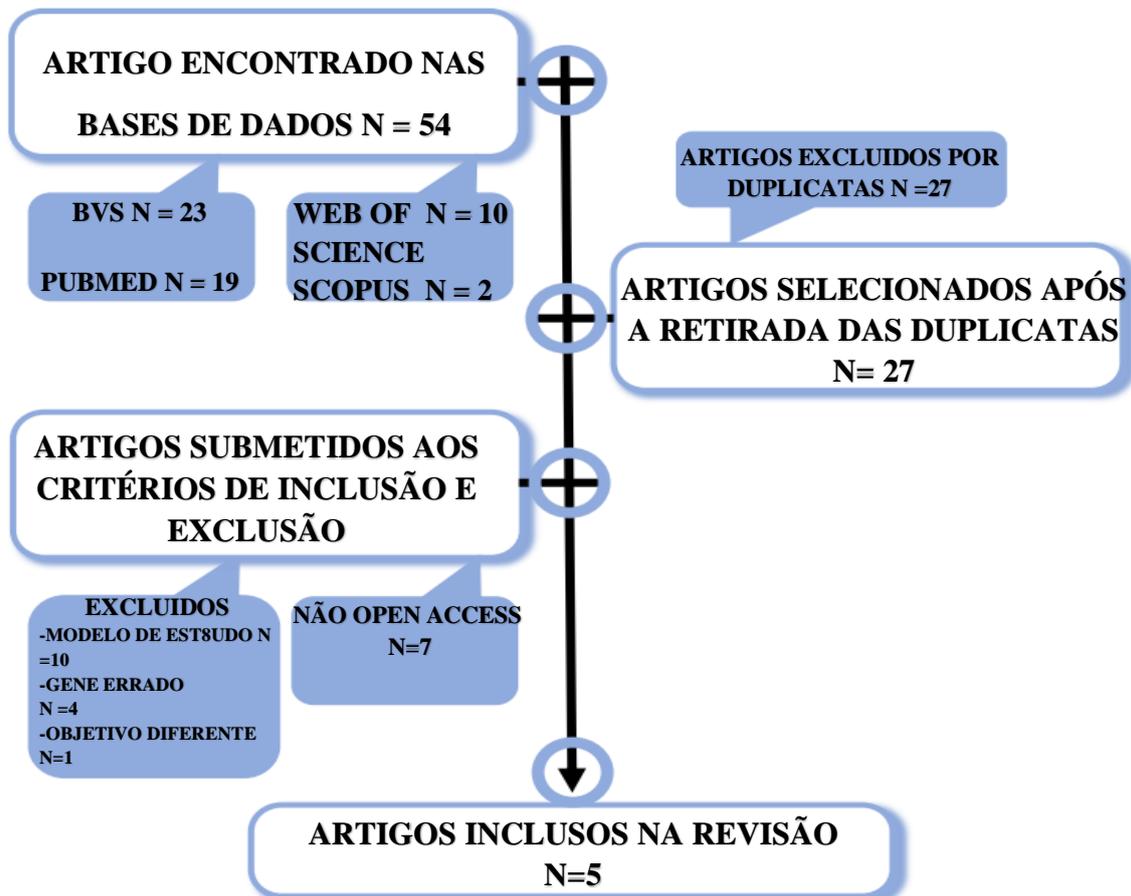
RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente 54 artigos nas bases de dados selecionadas para o estudo. Após a retirada das duplicatas na plataforma *Rayyan*, apenas 27 artigos restaram para a análise dos resumos e títulos de acordo com os critérios de inclusão predefinidos na estratégia PECOS. O próximo passo foi utilizar os critérios de inclusão e exclusão selecionados para filtrar os artigos. Nessa etapa, 12 artigos estavam dentro dos critérios, onde foi observado quais artigos eram de acesso livre (*open acces*) para leitura completa, resultando então em 5 artigos que serviram de base bibliográfica para essa revisão.

Uma das principais características observadas nos artigos selecionados foi a presença do sexo feminino estatisticamente relevante nas análises feitas em três dos cinco estudos, sendo eles o de Uher et al., (UHER et al., 2010) o de Jansen et al. (JANSEN et al., 2016) e Draganov et al. (DRAGANOV et al., 2019) A origem dos estudos em sua maioria foi na Europa, especificamente em Portugal, de Carvalho et al. (CARVALHO et

al., 2017), na Holanda, de Jansen et al. (JANSEN et al., 2016) e em Barcelona de Draganov et al. (DRAGANOV et al., 2019) mas também foi encontrado um estudo de Zhang et al. (ZHANG et al., 2016) na população Chinesa de Xangai.

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica



Fonte: Autoria própria (2024)

Os estudos encontraram diversas variantes genéticas nas comparações feitas com os grupos caso-controle, e o estudo de Zhang et al.(ZHANG et al., 2016) incluiu a análise de haplótipo. Os estudos de Zhang et al. (ZHANG et al., 2016), Carvalho et al. (CARVALHO et al., 2017) e Draganov et al. (DRAGANOV et al., 2019) encontraram o polimorfismo -174C>G rs1800795, o qual mostrou uma relação direta na produção de IL-6.

Tabela 1: Comparação dos estudos observados examinando as variantes genéticas do *IL6* em diferentes populações com o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

| Autor | Titulo | Ano | País | Objetivo | Tamanho da amostra | Variante genética | Método laboratorial | Resultados | p-valor | OR/I.C |
|-----------------------------|---|------|-----------|---|---|--|---|---|---------|--------|
| R. Jansen et al.(11) | Gene expression in major depressive disorder | 2016 | Holanda | Identificar associações entre a expressão gênica e o status TDM usando a expressão gênica do sangue periférico em 1.848 indivíduos do Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade (NESDA), enquanto contabilizava múltiplas covariáveis demográficas e técnicas. | N = 882 (47.7%) 635 (34.4%) F = 594 (67.3%) 448 (70.6%) | | RUCDR Infinite Biologics | Supreregulação vias de IL-6 Uma comunicação de reforço bidirecional entre o cérebro e o sistema imunológico foi proposta como parte da etiologia do TDM. | | |
| Zhang et al.(7) | Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder | 2016 | Xangai | Analisamos a diferença de expressão de mRNA de IL6 entre pacientes com MDD virgens de drogas e controles normais, investigar se a IL6 está geneticamente associada ao TDM em uma população chinesa Han e realizar uma análise de eQTL (expression quantitative trait loci) por meio de um banco de dados disponível para investigar o papel potencial do risco das SNPs na expressão de mRNA de IL6 no cérebro. | N=50 C= 50 | rs1800797 rs1800796 rs1800795 rs2069837 rs1524107 | polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) | Níveis de expressão de mRNA de IL6 no sangue periférico em pacientes virgens de drogas com transtorno depressivo maior é maior que o grupo controle, SNP rs1800797 mostrou associação significativa de IL6 no córtex frontal daqueles com alelo A | 0.008 | |
| Uher et al.(10) | Genome-Wide Pharmacogenetics of Antidepressant Response in the GENDEP Project | 2010 | Europa | O objetivo deste estudo foi identificar variantes genéticas subjacentes às diferenças individuais consideráveis em resposta ao tratamento antidepressivo. Os autores realizaram uma análise de associação de todo o genoma da melhora da gravidade da depressão com dois medicamentos antidepressivos. | N= 706 F=444(63%) Escitalopram (N=394) Nortriptyline (n=312) | rs7801617 | Genotipagem | Descobriu que (os principais alelos do SNP rs1126757 no gene que codifica IL-11) e do SNP rs7801617 no gene IL-6 (C e G, respectivamente)previu uma pior resposta antidepressiva em resposta ao tratamento com escitalopram. | 0.002 | |
| Draganov et al.(12) | Association study of polymorphisms within inflammatory genes and | 2020 | Barcelona | O principal objetivo do estudo foi investigar se a resposta ao tratamento em pacientes com TDM pode estar associada a variantes genéticas e seu estado de metilação em genes inflamatórios. | N = 153 F=105(69%) responder=91 | rs2069824 rs10242595 rs12700386 rs1800795 rs1800797 rs2069835 | PCR em tempo real | Com relação à IL6 , os resultados atuais sugerem que o polimorfismo rs2069824 pode estar associado à resposta ao tratamento | 0.04 | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---|------|----------|---|--------|------------------------|-------------|---|-------|-------------|
| | methylation status in treatment response in major depression | | | | | rs2069837 rs2069840 | | | | |
| Carvalho et al.(13) | IL6-174G > C genetic polymorphism influences antidepressant treatment outcome | 2016 | Portugal | Este estudo visa avaliar o papel dos polimorfismos funcionais IL6-174G > C e IL6R D358A A > C em fenótipos de tratamento antidepressivo, especificamente remissão, recaída e depressão resistente ao tratamento (TRD) | N = 80 | rs1800795 (-179C) | Genotipagem | O polimorfismo IL6-174G > C influencia o resultado do tratamento antidepressivo neste subgrupo de pacientes com TDM polimorfismo homocigoto GG, foram descritos para têm concentrações mais altas de IL-6 do que o genótipo G/C ou CC | 0.038 | 0.068-0.869 |

Fonte: Autoria própria (2024)

DISCUSSÃO

A IL-6 é uma citocina pró inflamatória que possui ação no cérebro devido à sua expressão em neurônios (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007). Zhang e colaboradores (ZHANG et al., 2016) analisaram a diferença da expressão de mRNA da IL6 entre os pacientes com TDM que não usavam drogas para tratamento da doença e controles normais em uma população de Xangai. Além disso, eles procuraram associar o grau dos sintomas depressivos e a suscetibilidade ao TDM com o gene *IL6*. Por fim, realizaram uma análise de eQTL (*expression quantitative trait loci*) por meio de um banco de dados disponível para investigar o papel potencial do SNP de risco na expressão de mRNA de IL6 no cérebro.

Como resultado, os pesquisadores observaram que o polimorfismo -597G>A teve uma alta relevância estatística entre os portadores de TDM. As taxas de expressão de IL-6 no córtex frontal em indivíduos com alelo A foi significativamente mais elevada (OR = 4,72, IC 95%: 1,60-13,89, $P = 0,01$). Apesar dessa relação estatística, o estudo encontrou algumas limitações, como a necessidade de analisar os tecidos cerebrais de forma mais ampla, visto que o TDM é um transtorno que altera a funcionalidade cerebral, além da baixa frequência do alelo A na amostragem, o que poderia diminuir o poder de análise estatístico dos testes usados (ZHANG et al., 2016).

Um outro estudo procurou identificar associações entre a expressão gênica e o status de pacientes com TDM. A pesquisa buscou uma população heterogênea, mas a amostragem tinha indivíduos equivalentes aos achados epidemiológicos da doença, ou seja, mais mulheres do que homens, além de ter uma amostra com alto índice de massa corporal. A análise foi feita no período de dois anos e foram analisados um grupo de pacientes com TDM e/ou transtorno de ansiedade atual ou anterior e um grupo controle saudável sem histórico de TDM (JANSEN et al., 2016).

No mesmo estudo observou-se que houve uma diferença estatística relevante quando comparados os dados dos indivíduos do grupo TDM atual e os do grupo controle, o que pode significar que o TDM tem efeitos genéticos mais fortes em quadros inflamados do que se comparado a doença. Além disso, pôde-se observar pacientes com as vias da

IL-6 suprarreguladas e a infrarregulação de Células NKs. Nesse sentido, níveis elevados de IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias sugerem uma via causal de inflamação com o TDM. Com isso sugere-se que IL-6 e outras citocinas fazem parte de uma rede maior de proteínas que são mais expressas no TDM (JANSEN et al., 2016).

Uher e colaboradores (UHER et al., 2010) se propuseram a identificar variantes genéticas relacionadas à resposta ao tratamento em pacientes europeus que foram tratados com os antidepressivos escitalopram e nortriptilina durante um período de 12 semanas. Essa análise farmacogenética buscou encontrar o desfecho genético dessas variantes associadas a uma melhora ou a uma piora na gravidade dos sintomas da depressão. Na relação entre os polimorfismos e o tratamento, os autores puderam constatar que o polimorfismo genético do gene da interleucina 6 e da interleucina 11 podem tornar os indivíduos com a mutação vulneráveis ao desenvolvimento do TDM, principalmente quando relacionados ao ambiente, e a uma má resposta do tratamento com antidepressivos (UHER et al., 2010).

O mesmo estudo conseguiu elucidar que o polimorfismo rs7801617 IL-6A>C no gene *IL6* desempenha um importante papel na resposta dos antidepressivos serotoninérgicos, visto que em conjunto com a interleucina 11, a IL-6, atua produzindo mais acetilcolina nos neurônios, inibindo a produção de serotonina. Com menos serotonina produzida e menos excreção, os quadros se agravam para os pacientes que fazem uso desse medicamento, que inibe a recaptção de serotonina (UHER et al., 2010).

Uma pesquisa realizada por Draganov et al.(DRAGANOV et al., 2019) teve o intuito de investigar o desfecho do tratamento em pacientes com TDM e sua resposta em relação às variantes genéticas e seus estados de metilação nos genes inflamatórios. Logo, sugeriram que o polimorfismo rs2069824 do *IL6* pode estar associado à resposta ao tratamento do TDM, ainda que sua descoberta necessite de cuidado, visto que não foram feitas correções de comparações haplotípicas. Mesmo assim, os pesquisadores sugerem um foco para investigação desse gene, visto que há correlação com pacientes portadores de TDM (P=Valor = 0,04; I.C. 1,55)(DRAGANOV et al., 2019).

Outro achado deste estudo foi que o gene do receptor de IL-6 (*IL6R*) também tem relação com a resposta ao tratamento. Essa associação de IL-6 dependente de *IL6R* sugere que existe uma relação entre a IL-6 e o TDM. Essas variantes genéticas deixam claro que existe um papel desempenhado também na metilação de *IL6R*, em suma, porque foi observado que pacientes responsivos ao tratamento tem uma metilação mais alta do que não responsivos. Isso sugere que o polimorfismo do receptor pode estar associado a

flutuações nos níveis periféricos de IL6 em pacientes com pior prognóstico de tratamento (DRAGANOV et al., 2019). Estudos anteriores também sugeriram que alterações de metilação podem ocorrer mais em pacientes com TDM (BUFALINO et al., 2013; LISOWAY et al., 2018).

Por fim, Carvalho et al. (CARVALHO et al., 2017) analisaram a ação do polimorfismo funcional da IL6 -174G>C e o polimorfismo da IL6R D358A A>C em pacientes sob tratamento com antidepressivos que tinham TDM resistente ao tratamento. Eles obtiveram dados estatísticos muito relevantes e observaram que pacientes com o polimorfismo -174G>C, quando heterozigotos (GC), apresentavam cerca de 75% menos risco de recaídas no tratamento se comparados com o homozigoto para o polimorfismo (GG) (P-Valor = 0,038; I.C.=0,068-0,869). Contudo, também se observou que o genótipo CC tem remissão mais cedo que os outros dois genótipos, com tempo médio de 6 semanas em comparação com 15 dos portadores de GG/GC. Já o polimorfismo IL6R não teve relevância estatística nos achados desse estudo (CARVALHO et al., 2017).

No mesmo estudo, pôde-se observar que o alelo C está associado a uma menor produção da citocina pró inflamatória IL-6, enquanto o alelo G está associado a níveis mais elevados. Portadores do polimorfismo GG homozigoto têm sido descritos como genótipo com perfil inflamatório mais elevado e, conseqüentemente, um risco maior para diagnóstico de TDM, seja no grau dos sintomas quanto no tratamento, que muitas vezes não é responsivo ao uso de medicamentos (CARVALHO et al., 2017).

CONCLUSÃO

Evidências sugerem uma condição sistêmica no TDM, visto que há presença significativa de dados que demonstram as alterações inflamatórias centrais e periféricas em pacientes com esse transtorno, as quais parecem fazer parte da fisiopatologia da doença. Essas citocinas pró-inflamatórias têm se mostrado com altos níveis em pacientes deprimidos.

Devido ao fato da IL-6 induzir alterações no cérebro, ativação de microglia e controlar a saúde dos neurónios e das células gliais, uma mudança na funcionalidade pode ocorrer, pois ela pode diminuir a expressão de serotonina e a captação das monoaminas. Logo, a possível relação entre o TDM e os polimorfismos no gene *IL6* se tornam mais tangíveis. Porém, novos estudos precisam ser realizados em diferentes populações, já que

existem poucos estudos na área, para que assim possamos compreender mais a etiologia da doença e procurar melhorar a qualidade de vida dos portadores dessa condição.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição**. [s.l: s.n.]. v. 5º Edt

BECK, A. T.; ALFORD, B. A. **Depressão causas e tratamento**. [s.l: s.n.]. v. 2º Edição

BUFALINO, C. et al. **The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies**. **Brain, Behavior, and Immunity**, jul. 2013.

CARVALHO, S. et al. IL6-174G > C genetic polymorphism influences antidepressant treatment outcome. **NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY**, v. 71, n. 2, p. 158–162, 2017.

DOSSUS, L. et al. PTGS2 and IL6 genetic variation and risk of breast and prostate cancer: Results from the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). **Carcinogenesis**, v. 31, n. 3, p. 455–461, mar. 2010.

DRAGANOV, M. et al. Association study of polymorphisms within inflammatory genes and methylation status in treatment response in major depression. **EUROPEAN PSYCHIATRY**, v. 60, p. 7–13, 2019.

GONÇALVES, A. M. C. et al. Prevalence of depression and associated factors in women covered by family health strategy. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 67, n. 2, p. 101–109, 1 jan. 2018.

GRACE, L.; VILELA, L. Pós Graduação em Loto-Sensu em Especialização de Farmacologia (UFMG). 2015.

JANSEN, R. et al. Gene expression in major depressive disorder. **Mol Psychiatry**, v. 21, n. 3, p. 339–347, 2016.

KLAFKE, K. Determinação do papel das citocinas inflamatórias IL6 e IL8 na proliferação, resistência quimioterápica e invasão celular em glioblastoma humano. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Instituto de Ciências Básicas da Saúde**, 2015.

LISOWAY, A. J. et al. **DNA methylation and clinical response to antidepressant medication in major depressive disorder: A review and recommendations.** *Neuroscience Letters* Elsevier Ireland Ltd, 16 mar. 2018.

MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2007.

MREJEN, M.; HONE, T.; ROCHA, R. Socioeconomic and racial/ethnic inequalities in depression prevalence and the treatment gap in Brazil: A decomposition analysis. *SSM - Population Health*, v. 20, 1 dez. 2022.

PARANHOS, M. E.; WERLANG, B. G. **DIAGNÓSTICO E INTENSIDADE DA DEPRESSÃO.** [s.l: s.n.].

PRESTES, J. et al. Papel Da Interleucina-6 Como Um Sinalizador Em Diferentes Tecidos Durante O Exercício Físico. *Fitness & Performance Journal*, v. 6, n. 5, p. 348–353, 2006.

ROBERTO NUNES GUEDES SECRETÁRIO ESPECIAL DE FAZENDA WALDERY RODRIGUES JUNIOR, P. et al. **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE.** [s.l: s.n.].

SÁ, H. P.; SPANGHERO, M. S. **Transtorno Depressivo Maior (TDM) com e sem Sintomas Psicóticos: Investigação Neuroquímica por Espectroscopia de Próton.** Ribeirão Preto - SP: [s.n.].

UHER, R. et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry*, v. 167, n. 5, p. 555–564, 2010.

ZHANG, C. et al. Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder. *SCIENTIFIC REPORTS*, v. 6, 2016.