

BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E TRANSTORNOS DEPRESSIVOS: IMPLICAÇÕES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS - REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA

Inflammatory Biomarkers And Depressive Disorders: Diagnostic And Therapeutic Implications - An Integrative Systematic Review

José Songlei da Silva Rocha¹, Isabel Maria Estudante Guerreiro², Lismeia Raimundo Soares³

E-mail correspondente: jrocha22a@gmail.com

Data de publicação: 27 de Julho de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060303>

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente as evidências científicas sobre a associação entre biomarcadores inflamatórios e transtornos depressivos, com ênfase em suas implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática integrativa, orientada pelas recomendações PRISMA 2020. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, PsycINFO, Cochrane Library e SciELO, abrangendo publicações disponíveis até julho de 2026. Foram incluídos estudos originais realizados com adultos que investigaram biomarcadores inflamatórios periféricos ou centrais em associação com depressão, perfil sintomático, alterações neurobiológicas, resposta terapêutica ou resistência ao tratamento. A amostra final foi composta por 35 publicações, organizadas em quatro eixos: associação epidemiológica e fenotípica; neuroinflamação e mecanismos neurobiológicos; valor prognóstico e preditivo; e intervenções anti-inflamatórias ou imunomoduladoras. Em razão da heterogeneidade clínica e metodológica, os dados foram sintetizados de forma narrativa. **Resultados:** A proteína C-reativa e a interleucina 6 foram os biomarcadores mais frequentemente investigados e apresentaram as associações mais consistentes com depressão, sintomas neurovegetativos, alterações metabólicas e resistência terapêutica. A inflamação mostrou-se particularmente relacionada a fadiga, anedonia, distúrbios do sono e do apetite, redução de energia e lentificação psicomotora. Estudos de neuroimagem identificaram alterações compatíveis com ativação neuroimune, comprometimento de circuitos corticoestriatais de recompensa e modificações do metabolismo glutamatérgico. Biomarcadores inflamatórios também demonstraram potencial para prever resposta diferencial a antidepressivos, exercício físico, eletroconvulsoterapia e intervenções anti-inflamatórias. Entretanto, ensaios com infliximabe, celecoxibe, minociclina e ácidos graxos ômega-3 apresentaram resultados heterogêneos, com benefícios mais evidentes em subgrupos com inflamação basal elevada. **Conclusão:** A inflamação constitui uma dimensão biologicamente relevante, porém não universal, dos transtornos depressivos. Nenhum biomarcador isolado apresentou desempenho suficiente para uso diagnóstico independente. A principal aplicação potencial encontra-se na identificação de fenótipos imunometabólicos, na estratificação prognóstica e na personalização do tratamento. A incorporação clínica desses marcadores ainda depende de validação prospectiva, padronização laboratorial, definição de pontos de corte e realização de ensaios orientados pelo perfil inflamatório.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Biomarcadores; Inflamação; Medicina de Precisão.

ABSTRACT

Objective: To critically analyze the scientific evidence on the association between inflammatory biomarkers and depressive disorders, emphasizing their diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. **Methods:** A systematic integrative review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 recommendations. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, PsycINFO, the Cochrane Library, and SciELO, covering publications available up to July 2026. Original studies involving adults were included when they investigated peripheral or central inflammatory biomarkers in association with depression, symptom profiles, neurobiological alterations, treatment response, or treatment resistance. The final sample comprised 35 publications, which were organized into four evidence domains: epidemiological and phenotypic associations; neuroinflammation and neurobiological mechanisms; prognostic and predictive value; and anti-inflammatory or immunomodulatory interventions. Due to substantial clinical and methodological heterogeneity, the findings were synthesized narratively. **Results:** C-reactive protein and interleukin-6 were the most frequently investigated biomarkers and showed the most consistent associations with depression, neurovegetative symptoms, metabolic abnormalities, and treatment resistance. Inflammation was particularly

associated with fatigue, anhedonia, sleep and appetite disturbances, reduced energy, and psychomotor slowing. Neuroimaging studies identified alterations consistent with neuroimmune activation, impaired corticostriatal reward circuitry, and changes in glutamatergic metabolism. Inflammatory biomarkers also showed potential to predict differential responses to antidepressants, physical exercise, electroconvulsive therapy, and anti-inflammatory interventions. However, trials involving infliximab, celecoxib, minocycline, and omega-3 fatty acids produced heterogeneous results, with more favorable effects primarily observed in subgroups presenting elevated baseline inflammation. **Conclusion:** Inflammation represents a biologically relevant but non-universal dimension of depressive disorders. No single biomarker demonstrated sufficient performance for independent diagnostic use. The most promising applications involve identifying immunometabolic phenotypes, improving prognostic stratification, and personalizing treatment selection. Clinical implementation remains dependent on prospective validation, laboratory standardization, definition of clinically meaningful cutoff values, and biomarker-guided randomized trials.

Keywords: Major Depressive Disorder; Biomarkers; Inflammation; Precision Medicine.

INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos constituem condições psiquiátricas complexas, heterogêneas e multifatoriais, caracterizadas por alterações persistentes do humor, da motivação, da cognição, do

sono, do apetite e do funcionamento psicossocial. Embora os modelos neurobiológicos clássicos tenham enfatizado principalmente alterações nos sistemas monoaminérgicos, evidências

acumuladas nas últimas décadas indicam que mecanismos imunológicos e inflamatórios desempenham papel relevante em um subgrupo de pacientes. Essa perspectiva ampliou a compreensão fisiopatológica da depressão, passando a considerar a interação entre sistema nervoso central, sistema imunológico, metabolismo, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e fatores ambientais como componentes de uma rede integrada de vulnerabilidade e manutenção da doença.

Estudos epidemiológicos e populacionais demonstraram associações consistentes entre sintomas depressivos, episódios de depressão maior e elevação de marcadores inflamatórios periféricos, especialmente proteína C-reativa, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa [1-5]. Em diferentes grupos etários e contextos clínicos, indivíduos com depressão apresentaram concentrações mais elevadas desses mediadores quando comparados a participantes sem sintomas depressivos. Entretanto, a magnitude dessas associações variou de acordo com sexo, idade, adiposidade, presença de doenças crônicas, tabagismo, uso de medicamentos e características específicas do quadro psiquiátrico [1-4,7]. Esses achados evidenciam que a inflamação não representa uma característica universal dos transtornos

depressivos, mas um componente biologicamente relevante em determinados fenótipos clínicos.

A heterogeneidade sintomática da depressão parece exercer influência direta sobre a relação entre inflamação e doença. Análises populacionais indicaram que a elevação de marcadores inflamatórios está mais fortemente associada a sintomas neurovegetativos e relacionados à energia, incluindo fadiga, alterações do sono, aumento ou redução do apetite, anedonia, lentificação psicomotora e diminuição da motivação [6]. Essa distribuição sugere a existência de um fenótipo depressivo de natureza imunometabólica, no qual a resposta inflamatória de baixo grau se associa a alterações metabólicas, obesidade abdominal, dislipidemia e resistência à insulina. A combinação entre proteína C-reativa elevada, sintomas atípicos e desregulação metabólica pode, portanto, oferecer maior capacidade de estratificação clínica do que a utilização isolada de um único biomarcador [8].

A plausibilidade biológica dessa associação é sustentada por estudos de neuroimagem e investigações de biomarcadores centrais. Pesquisas com tomografia por emissão de pósitrons demonstraram maior expressão da

proteína translocadora de 18 kDa em regiões como córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal e ínsula durante episódios depressivos maiores, achado interpretado como evidência indireta de ativação neuroimune [9,10]. De forma complementar, níveis mais elevados de inflamação periférica foram associados à redução da conectividade funcional em circuitos corticoestriatais relacionados à recompensa, à motivação e ao controle motor [11]. Também foram observadas relações entre proteína C-reativa elevada, aumento de glutamato nos núcleos da base, anedonia e lentificação psicomotora [12]. Esses resultados sugerem que a inflamação pode interferir na neurotransmissão, na plasticidade neuronal e na função dos circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor.

A comunicação entre inflamação periférica e sistema nervoso central pode ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo sinalização vagal, transporte de citocinas através da barreira hematoencefálica, ativação de células endoteliais, recrutamento de células imunes e modulação da atividade microglial. A correlação entre proteína C-reativa plasmática e marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano reforça a hipótese de

que alterações sistêmicas possam refletir, ao menos parcialmente, um ambiente neuroinflamatório [13]. Nesse contexto, mediadores como IL-6, TNF- α , IL-1 β e seus receptores solúveis podem modificar a disponibilidade de neurotransmissores, ativar a via da quinurenina, aumentar o estresse oxidativo e comprometer processos relacionados à neurogênese e à plasticidade sináptica.

Além de sua associação com a presença e a expressão clínica da depressão, os biomarcadores inflamatórios têm sido investigados como indicadores prognósticos e preditores de resposta terapêutica. Estudos clínicos observaram que níveis elevados de IL-6, TNF- α e outros mediadores podem estar relacionados à menor resposta a antidepressivos convencionais e à persistência de sintomas em pacientes com depressão resistente [14-17]. Assinaturas inflamatórias em nível de expressão gênica também foram associadas a desfechos terapêuticos menos favoráveis, sugerindo que a atividade imunológica basal pode influenciar a eficácia dos tratamentos farmacológicos [18].

A proteína C-reativa tem recebido atenção especial devido à sua disponibilidade, baixo custo e ampla

utilização em laboratórios clínicos. Estudos derivados dos projetos GENDEP e CO-MED demonstraram que a concentração basal desse marcador pode modificar diferencialmente a resposta a determinadas classes ou combinações de antidepressivos [19,20]. Valores mais baixos foram associados a melhores resultados relativos com estratégias predominantemente serotoninérgicas, enquanto níveis mais elevados indicaram potencial benefício de tratamentos com maior ação noradrenérgica ou dopaminérgica. De maneira semelhante, a IL-17 e painéis proteômicos foram investigados como possíveis ferramentas para seleção de medicamentos, embora os resultados ainda sejam exploratórios e necessitem de validação prospectiva [21,22].

A relevância terapêutica da inflamação também foi examinada em intervenções não farmacológicas e em tratamentos com propriedades imunomoduladoras. A inflamação basal mostrou capacidade potencial de prever resposta ao exercício físico, sugerindo que pacientes com maior ativação imunológica podem apresentar benefício diferencial de determinadas intervenções [23]. Ensaio com infliximabe, ômega-3, celecoxibe e minociclina demonstraram resultados heterogêneos, com ausência de

eficácia global em parte das amostras, mas sinais de benefício em subgrupos com inflamação mais elevada [24-32]. Esses achados indicam que terapias anti-inflamatórias não devem ser empregadas de forma indiscriminada, mas podem adquirir relevância quando associadas a estratégias de seleção biológica dos pacientes.

Outros tratamentos antidepressivos, como cetamina e eletroconvulsoterapia, também foram relacionados a alterações inflamatórias. A administração de cetamina produziu modulação rápida de citocinas em pacientes com depressão resistente, embora ainda não esteja estabelecido se esse efeito representa mecanismo causal da resposta antidepressiva ou consequência paralela de outras alterações neurobiológicas [33]. Durante a eletroconvulsoterapia, observou-se elevação inflamatória aguda após as sessões, acompanhada, em pacientes respondedores, de redução posterior dos níveis basais de IL-6 [34]. Além disso, concentrações iniciais mais elevadas desse marcador foram associadas a melhores desfechos em algumas amostras submetidas ao tratamento [35]. Esses resultados demonstram que o significado prognóstico de um biomarcador pode variar conforme a intervenção utilizada.

Apesar dos avanços, a aplicação clínica dos biomarcadores inflamatórios nos transtornos depressivos permanece limitada. Nenhum marcador isolado apresenta sensibilidade, especificidade, valor preditivo ou ponto de corte suficientemente validado para substituir a avaliação diagnóstica baseada em critérios clínicos. A proteína C-reativa, embora promissora, é inespecífica e pode ser influenciada por infecções, obesidade, tabagismo, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e uso de medicamentos. Citocinas como IL-6 e TNF- α apresentam variabilidade pré-analítica e laboratorial, enquanto métodos de neuroimagem molecular possuem alto custo e baixa aplicabilidade na rotina assistencial. Adicionalmente, diferenças entre populações, delineamentos, técnicas laboratoriais e definições de resposta terapêutica dificultam a comparação direta entre os estudos.

Diante desse cenário, a integração das evidências disponíveis é necessária para esclarecer o papel dos biomarcadores inflamatórios na identificação de subtipos depressivos, no

prognóstico clínico e na personalização terapêutica. A investigação conjunta de marcadores periféricos, características sintomáticas, alterações metabólicas e desfechos terapêuticos pode contribuir para o desenvolvimento de modelos mais precisos de estratificação. Essa abordagem se alinha aos princípios da psiquiatria de precisão, na qual decisões clínicas são orientadas não apenas pelo diagnóstico categórico, mas também por características biológicas e fenotípicas individualizadas.

Assim, esta revisão sistemática integrativa teve como objetivo analisar criticamente as evidências científicas sobre a associação entre biomarcadores inflamatórios e transtornos depressivos, com ênfase em suas implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. Buscou-se identificar os marcadores mais investigados, avaliar sua relação com sintomas e mecanismos neurobiológicos, examinar sua capacidade de prever resposta aos tratamentos e discutir as limitações que ainda impedem sua incorporação rotineira à prática clínica.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de natureza integrativa,

desenvolvida com o propósito de identificar, avaliar criticamente e

sintetizar as evidências disponíveis sobre a relação entre biomarcadores inflamatórios e transtornos depressivos, com ênfase nas implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. A condução e a apresentação da revisão seguiram os princípios metodológicos das recomendações PRISMA 2020, adaptados às características de uma síntese integrativa composta por estudos observacionais, investigações mecanísticas, pesquisas de neuroimagem e ensaios clínicos.

A questão norteadora foi estruturada a partir da estratégia PICOS. A população foi constituída por adultos com transtorno depressivo maior, episódios depressivos ou sintomas depressivos clinicamente relevantes; a exposição ou intervenção compreendeu a presença, concentração ou modulação de biomarcadores inflamatórios periféricos ou centrais; os comparadores incluíram indivíduos sem depressão, pacientes com diferentes níveis de inflamação, respondedores e não respondedores ao tratamento ou grupos submetidos a placebo e intervenções alternativas; os desfechos abrangeram ocorrência e gravidade da depressão, perfis sintomáticos, alterações neurobiológicas, resistência terapêutica, resposta, remissão e mudanças nas concentrações dos marcadores

inflamatórios; e os delineamentos elegíveis compreenderam estudos transversais, caso-controle, coortes, análises populacionais, estudos de neuroimagem, investigações de biomarcadores, ensaios clínicos randomizados e análises secundárias de ensaios clínicos.

A pergunta de pesquisa estabelecida foi: quais biomarcadores inflamatórios têm sido associados aos transtornos depressivos e quais são suas possíveis aplicações no diagnóstico, na estratificação clínica, na predição da resposta terapêutica e na seleção de tratamentos?

As buscas bibliográficas foram conduzidas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, PsycINFO, Cochrane Library e Scientific Electronic Library Online. Também foi realizada busca complementar por meio da análise das listas de referências dos artigos potencialmente elegíveis, com o objetivo de identificar estudos adicionais não recuperados inicialmente pelas estratégias eletrônicas. O período de busca compreendeu os registros disponíveis desde o início da indexação de cada base até julho de 2026.

Foram empregados descritores controlados do Medical Subject Headings e dos Descritores em Ciências da Saúde, combinados com termos livres relacionados à depressão e à inflamação. A estratégia incluiu combinações dos termos “major depressive disorder”, “depression”, “depressive disorders”, “inflammation”, “inflammatory biomarkers”, “C-reactive protein”, “CRP”, “interleukin-6”, “IL-6”, “tumor necrosis factor-alpha”, “TNF-alpha”, “interleukin-1”, “IL-1”, “interleukin-17”, “cytokines”, “neuroinflammation”, “translocator protein”, “TSPO”, “treatment response”, “antidepressants”, “treatment-resistant depression”, “anti-inflammatory treatment”, “diagnosis”, “prognosis” e “personalized medicine”. Os operadores booleanos AND e OR foram utilizados para combinar os conceitos, e as estratégias foram adaptadas à sintaxe específica de cada base.

Na base PubMed/MEDLINE, a estratégia principal foi estruturada da seguinte forma: (“Depressive Disorder, Major”[Mesh] OR “Depressive Disorders”[Mesh] OR “major depressive disorder” OR depression OR “depressive symptoms”) AND (“Inflammation”[Mesh] OR “Biomarkers”[Mesh] OR “C-Reactive Protein”[Mesh] OR cytokines

OR “interleukin-6” OR “tumor necrosis factor-alpha” OR “interleukin-1” OR “interleukin-17” OR neuroinflammation OR TSPO) AND (diagnosis OR prognosis OR phenotype OR “treatment response” OR antidepressant OR “treatment-resistant depression” OR therapy). Termos adicionais foram empregados em buscas específicas para intervenções com infliximabe, celecoxibe, minociclina, ácidos graxos ômega-3, cetamina, exercício físico e eletroconvulsoterapia.

Foram incluídos artigos originais publicados em periódicos científicos revisados por pares, realizados com participantes humanos adultos e que investigaram diretamente a associação entre transtornos depressivos ou sintomas depressivos clinicamente relevantes e pelo menos um biomarcador inflamatório periférico ou central. Também foram elegíveis estudos que examinaram o valor prognóstico ou preditivo desses marcadores, sua relação com resistência ao tratamento ou seus efeitos como modificadores de resposta a intervenções farmacológicas e não farmacológicas.

Foram considerados biomarcadores de interesse a proteína C-reativa, as interleucinas 1, 6, 8, 10 e 17, o fator de necrose tumoral alfa, receptores solúveis

de citocinas, antagonistas de receptores, assinaturas proteômicas e transcriptômicas inflamatórias, marcadores presentes no líquido cefalorraquidiano e indicadores de neuroinflamação obtidos por tomografia por emissão de pósitrons, incluindo a proteína translocadora de 18 kDa.

Foram excluídos estudos realizados exclusivamente com animais, modelos celulares ou amostras in vitro; relatos ou séries de casos; editoriais; cartas; comentários; protocolos sem resultados; resumos de congressos sem publicação completa; revisões narrativas, sistemáticas ou metanálises; dissertações e teses não publicadas em periódicos; estudos pediátricos; investigações nas quais a depressão não constituiu variável central; e trabalhos que avaliaram inflamação sem mensuração objetiva de biomarcadores. Também foram excluídos estudos centrados exclusivamente em transtorno bipolar, esquizofrenia, doenças neurodegenerativas ou outras condições psiquiátricas, quando os resultados referentes à depressão não podiam ser analisados separadamente.

Não foram aplicadas restrições iniciais de idioma durante a busca. Para a inclusão definitiva, foram considerados artigos publicados em inglês, português

ou espanhol, desde que apresentassem texto completo disponível e informações suficientes para avaliação dos métodos e resultados. Quando diferentes publicações derivaram da mesma população, cada artigo foi mantido apenas quando apresentou objetivo, biomarcador ou desfecho distinto. Nessas situações, a origem comum da amostra foi registrada para evitar interpretação equivocada das publicações como evidências independentes.

Os registros recuperados foram organizados em banco bibliográfico, e as duplicatas foram removidas antes da triagem. A seleção ocorreu em duas etapas. Inicialmente, títulos e resumos foram avaliados quanto à compatibilidade com a pergunta de pesquisa. Posteriormente, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram examinados de acordo com os critérios predefinidos. Os motivos de exclusão na fase de leitura integral foram registrados para posterior apresentação no fluxograma de seleção. Ao final do processo, 35 artigos foram considerados elegíveis e incluídos na síntese.

A extração dos dados foi realizada por meio de instrumento padronizado elaborado para esta revisão. Foram coletadas informações referentes a

autores, ano de publicação, país, delineamento, fonte da amostra, número de participantes, faixa etária, critérios diagnósticos, características clínicas, presença de resistência terapêutica, biomarcadores avaliados, tipo de material biológico, método laboratorial ou de neuroimagem, intervenção, grupo comparador, duração do acompanhamento, desfechos clínicos, resultados principais, ajustes para fatores de confusão, limitações e contribuição para a questão investigada.

Nos estudos observacionais, foram priorizadas medidas de associação ajustadas para possíveis fatores de confusão, incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, uso de medicamentos e presença de condições inflamatórias. Nos ensaios clínicos, foram extraídas informações sobre randomização, mascaramento, intervenção, comparador, perdas de seguimento, análise por intenção de tratar, resposta, remissão, eventos adversos e interação entre biomarcadores basais e efeitos terapêuticos.

A qualidade metodológica foi analisada de acordo com o delineamento de cada publicação. Para os ensaios clínicos randomizados, foram

considerados os domínios de geração da sequência de randomização, ocultação da alocação, mascaramento, desvios das intervenções propostas, perdas de seguimento, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Para os estudos observacionais, foram avaliadas a representatividade da amostra, definição da exposição, validade da mensuração dos biomarcadores, diagnóstico ou avaliação da depressão, identificação e controle de confundidores, adequação das análises estatísticas e completude dos dados. Nos estudos de neuroimagem, foram examinados adicionalmente o tamanho amostral, o radioligante utilizado, a correção para características genéticas relacionadas à ligação da TSPO, o controle de movimento, a definição das regiões de interesse e o risco de multiplicidade analítica.

A apreciação metodológica não foi utilizada como critério automático de exclusão, uma vez que a proposta integrativa buscou abranger diferentes níveis de evidência e etapas do desenvolvimento translacional dos biomarcadores. Entretanto, as limitações e o risco de viés de cada estudo foram considerados na interpretação da consistência, da aplicabilidade e da força dos resultados.

As publicações derivadas de uma mesma coorte ou ensaio clínico foram identificadas e agrupadas durante a síntese. Os estudos provenientes do NHANES III, GENDEP, CO-MED, PREDDICT e MINDEP foram considerados análises relacionadas, e não replicações completamente independentes. Essa distinção foi aplicada para impedir a superestimação da quantidade de evidência disponível.

Em razão da heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos, não foi realizada metanálise. As diferenças entre populações, critérios diagnósticos, biomarcadores, métodos laboratoriais, pontos de corte, intervenções, escalas de avaliação e definições de resposta impediram o agrupamento quantitativo adequado dos resultados. Foi realizada síntese narrativa estruturada, com comparação da direção, magnitude, consistência e relevância clínica das associações identificadas.

Os achados foram organizados em quatro eixos temáticos: associação epidemiológica, diagnóstica e fenotípica entre inflamação e depressão; biomarcadores de neuroinflamação e mecanismos neurobiológicos; valor prognóstico e preditivo dos marcadores inflamatórios para resposta ou resistência

ao tratamento; e efeitos de intervenções anti-inflamatórias ou imunomoduladoras sobre os sintomas depressivos. A interpretação final considerou a consistência entre estudos, a independência das amostras, a qualidade metodológica, a plausibilidade biológica e a possibilidade de aplicação clínica.

Por utilizar exclusivamente dados secundários provenientes de estudos publicados e de acesso científico, esta revisão não envolveu contato direto com participantes, coleta de informações identificáveis ou intervenção clínica. Dessa forma, não foi necessária submissão a comitê de ética em pesquisa. Foram respeitados os princípios de integridade científica, rastreabilidade das fontes, reprodução fiel dos resultados originais e transparência na apresentação das limitações.

RESULTADOS

Características gerais dos estudos incluídos

A síntese integrativa foi constituída por 35 publicações originais, publicadas entre 2000 e 2025, que investigaram a associação entre biomarcadores inflamatórios e transtornos depressivos em diferentes contextos epidemiológicos,

clínicos e terapêuticos. Os estudos apresentaram elevada diversidade quanto ao delineamento, tamanho amostral, características dos participantes, métodos de avaliação psiquiátrica, biomarcadores mensurados e intervenções analisadas.

As publicações foram agrupadas em quatro eixos principais. O primeiro foi composto por oito estudos epidemiológicos, populacionais e fenotípicos que avaliaram a associação entre inflamação periférica, ocorrência de depressão e manifestações sintomáticas específicas [1-8]. O segundo reuniu cinco investigações sobre inflamação central, neuroimagem e mecanismos neurobiológicos [9-13]. O terceiro incluiu dez estudos que examinaram os biomarcadores como fatores prognósticos ou preditores de resposta terapêutica [14-23]. O quarto eixo foi constituído por 12 pesquisas sobre intervenções anti-inflamatórias ou tratamentos antidepressivos com possíveis efeitos imunomoduladores [24-35].

O tamanho das amostras variou de 24 participantes em estudos clínicos exploratórios a 73.131 indivíduos em análises populacionais. Os estudos epidemiológicos utilizaram grandes bancos de dados e coortes comunitárias, enquanto as pesquisas de neuroimagem e

biomarcadores centrais apresentaram amostras menores em razão da complexidade e do custo dos procedimentos. Os ensaios clínicos incluíram, em sua maioria, pacientes com transtorno depressivo maior ou depressão resistente ao tratamento.

A proteína C-reativa foi o marcador mais frequentemente investigado, seguida por interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1, interleucina 17 e receptores solúveis de citocinas. Outros estudos avaliaram assinaturas proteômicas e transcriptômicas, marcadores no líquido cefalorraquidiano e a proteína translocadora de 18 kDa por tomografia por emissão de pósitrons.

Embora 35 publicações tenham sido incluídas, nem todas representaram populações independentes. Os estudos 1 e 3 utilizaram dados do NHANES III; os estudos 18 e 19 derivaram do projeto GENDEP; os estudos 20, 21 e 22 utilizaram amostras do ensaio CO-MED; os estudos 28 e 29 derivaram do ensaio PREDDICT; e os estudos 30 e 31 corresponderam a análises do ensaio MINDEP. Essas publicações foram mantidas por abordarem biomarcadores ou desfechos distintos, mas foram interpretadas como análises relacionadas.

Associação entre inflamação periférica e depressão

Os estudos populacionais demonstraram associação recorrente entre depressão, sintomas depressivos e aumento de marcadores inflamatórios periféricos. A proteína C-reativa elevada foi associada à presença de episódio depressivo maior, sofrimento psicológico, uso de antidepressivos e hospitalização relacionada à depressão [1,3,5]. No entanto, essa associação não ocorreu de maneira uniforme em todos os participantes.

Nos estudos derivados do NHANES III, a relação entre depressão maior e proteína C-reativa foi mais evidente entre os homens, especialmente na presença de episódios recentes ou recorrentes [1,3]. Entre as mulheres, as associações foram atenuadas após o controle de variáveis como índice de massa corporal, tabagismo e condições clínicas. Esses resultados indicaram possível influência do sexo biológico e de fatores metabólicos na relação entre inflamação e depressão.

Em idosos, níveis elevados de IL-6, TNF- α e proteína C-reativa foram associados à maior frequência de sintomas depressivos [2]. Entretanto, em outra coorte geriátrica, apenas a IL-6

mantve associação independente com depressão maior após o ajuste para doenças crônicas, capacidade cognitiva e uso de medicamentos [4]. A discrepância entre os marcadores demonstrou que a presença de inflamação não foi representada de maneira equivalente por todas as proteínas avaliadas.

A análise de 73.131 participantes demonstrou uma relação gradativa entre concentrações crescentes de proteína C-reativa e diferentes indicadores de sofrimento psicológico e depressão [5]. Os indivíduos com níveis mais elevados apresentaram maior probabilidade de sintomas depressivos, uso de antidepressivos e hospitalização posterior. Apesar dessa associação dose-resposta, não foi estabelecida especificidade diagnóstica para a proteína C-reativa.

A análise agrupada de 15 estudos populacionais indicou que a inflamação esteve mais fortemente relacionada a sintomas específicos do que ao diagnóstico global de depressão [6]. A proteína C-reativa e a IL-6 apresentaram associações mais consistentes com fadiga, alterações do sono, perda de interesse, redução de energia, alterações do apetite e maior esforço para executar atividades. As associações com sintomas

predominantemente emocionais ou cognitivos foram menores.

Os resultados de Elgellaie et al. [7] também evidenciaram diferenças entre marcadores e entre os sexos. Pacientes não medicados com depressão maior apresentaram elevação de IL-1 α e IL-6, enquanto o TNF- α não diferenciou consistentemente o grupo clínico dos controles. A elevação da IL-6 foi particularmente evidente entre as mulheres.

A combinação entre inflamação, alterações metabólicas e manifestações clínicas foi explorada por Zwiép et al. [8]. Pacientes com proteína C-reativa superior a 1 mg/L e maior carga de sintomas relacionados à energia apresentaram alterações mais pronunciadas de IL-6, TNF- α , GlycA, leptina, glicose, triglicerídeos, HDL, índice de massa corporal e circunferência abdominal. A combinação entre biomarcador e perfil sintomático apresentou melhor capacidade de identificar a desregulação imunometabólica do que a proteína C-reativa isoladamente.

Tabela 1. Síntese dos principais resultados dos estudos incluídos

Eixo de evidência	Estudos	Biomarcadores ou métodos	Principais resultados
Associação populacional entre depressão e inflamação	[1-5]	CRP, IL-6 e TNF- α	Depressão e sintomas depressivos foram associados à elevação de marcadores inflamatórios, com variações conforme sexo, idade, obesidade e comorbidades.
Perfil sintomático inflamatório	[6-8]	CRP, IL-6, TNF- α , GlycA e marcadores metabólicos	A inflamação apresentou associação mais forte com fadiga, anedonia, alterações do sono, apetite, energia e lentificação psicomotora.
Neuroinflamação por PET	[9,10]	TSPO	Pacientes deprimidos apresentaram maior ligação da TSPO em córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal e ínsula; maior sinal também foi observado em participantes com ideação suicida.
Circuitos cerebrais e neurotransmissão	[11,12]	CRP, citocinas, ressonância funcional e espectroscopia	A inflamação foi associada à redução da conectividade dos circuitos de recompensa e ao aumento de glutamato nos núcleos da base.
Correspondência entre inflamação periférica e central	[13]	CRP e citocinas no plasma e no líquido cefalorraquidiano	A CRP plasmática correlacionou-se com a CRP líquórica e com agrupamentos de mediadores inflamatórios centrais.

Resistência a antidepressivos	[14-18]	IL-6, TNF- α , CRP e expressão gênica	Maior atividade inflamatória basal ou persistente foi associada à resposta reduzida a antidepressivos e à depressão resistente.
Seleção de antidepressivos	[19-22]	CRP, IL-17 e painéis proteômicos	A inflamação basal modificou diferencialmente a resposta a classes e combinações antidepressivas, embora os achados tenham derivado de análises secundárias.
Exercício físico	[23]	TNF- α e outras citocinas	TNF- α elevado foi associado a maior redução dos sintomas durante intervenção com exercício.
Infliximabe e ômega-3	[24,25]	CRP, IL-6 e outros marcadores	Não houve benefício uniforme, mas participantes com inflamação basal elevada apresentaram sinais de resposta diferencial.
Celecoxibe	[26-29]	IL-6 e CRP	Ensaio pequenos indicaram benefício, porém estudo posterior de maior porte não confirmou eficácia global nem seleção consistente pela CRP.
Minociclina	[30-32]	CRP e IL-6	Pequeno ensaio sugeriu benefício em participantes com CRP mais elevada, mas ensaio multicêntrico não demonstrou eficácia na amostra geral.
Cetamina e eletroconvulsoterapia	[33-35]	CRP, IL-6, TNF- α e IL-1RA	Houve modulação rápida ou longitudinal de citocinas, com possíveis associações entre inflamação basal e resposta terapêutica.

Holmes et al. [10] identificaram maior ligação da TSPO no córtex

Biomarcadores de neuroinflamação e mecanismos neurobiológicos

As pesquisas de neuroimagem demonstraram alterações compatíveis com ativação neuroimune durante episódios depressivos. Setiawan et al. [9] observaram maior densidade da proteína translocadora de 18 kDa no córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e ínsula de pacientes não medicados com depressão maior. A intensidade do sinal no córtex cingulado anterior também apresentou associação com a gravidade dos sintomas.

cingulado anterior de pacientes deprimidos. Participantes com pensamentos suicidas apresentaram elevação mais acentuada no córtex cingulado anterior e na ínsula. Embora os estudos tenham utilizado radioligantes diferentes, ambos apontaram para alterações inflamatórias em regiões envolvidas na regulação emocional, integração interoceptiva e controle cognitivo.

A inflamação periférica também foi associada a modificações funcionais dos circuitos cerebrais. Felger et al. [11] demonstraram que concentrações mais altas de proteína C-reativa estavam relacionadas à redução da conectividade entre o estriado ventral e o córtex pré-frontal ventromedial. Essa alteração apresentou associação com anedonia. A diminuição da conectividade em circuitos do estriado dorsal foi relacionada à lentificação motora.

Haroon et al. [12] observaram que a elevação da proteína C-reativa se associou ao aumento de glutamato nos núcleos da base. As concentrações mais elevadas de glutamato foram relacionadas à anedonia e à redução da velocidade psicomotora. Não foi identificada relação equivalente no córtex cingulado anterior, sugerindo especificidade regional.

A correspondência entre marcadores periféricos e centrais foi examinada por Felger et al. [13]. A proteína C-reativa plasmática apresentou correlação com sua concentração no líquido cefalorraquidiano. Pacientes com proteína C-reativa plasmática superior a 3 mg/L apresentaram maior ativação de agrupamentos inflamatórios centrais. O TNF no líquido cefalorraquidiano esteve relacionado à redução da motivação,

enquanto componentes da sinalização da IL-6 se associaram à anedonia.

Biomarcadores associados à resposta e à resistência terapêutica

Os estudos prognósticos demonstraram que a inflamação basal ou persistente esteve relacionada à menor resposta a antidepressivos em parte das amostras. Lanquillon et al. [14] observaram diferenças na produção de IL-6 entre pacientes que posteriormente responderam ou não à amitriptilina. Entretanto, a proteína C-reativa estava elevada nos dois grupos e não diferenciou adequadamente os desfechos.

Pacientes que não responderam a inibidores seletivos da recaptação de serotonina apresentaram maiores concentrações de IL-6 e TNF- α do que controles saudáveis e pacientes que alcançaram remissão [15]. De modo semelhante, TNF- α elevado foi associado a menor probabilidade de resposta ao escitalopram [16], enquanto concentrações aumentadas de IL-6 foram observadas em pacientes resistentes a inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina [17].

A análise da expressão de genes inflamatórios no projeto GENDEP

demonstrou que maior expressão basal de TNF- α , IL-1 β e fator inibidor da migração de macrófagos esteve associada a resultados terapêuticos menos favoráveis [18]. Algumas dessas alterações diminuíram com o tratamento, mas a correspondência entre expressão gênica, concentração proteica e atividade imunológica não foi uniforme.

A proteína C-reativa apresentou resultados relevantes como possível modificadora da escolha do antidepressivo. No estudo GENDEP, níveis baixos de proteína C-reativa foram associados a melhor resposta relativa ao escitalopram, enquanto níveis mais elevados favoreceram a nortriptilina [19]. No CO-MED, participantes com proteína C-reativa inferior a 1 mg/L apresentaram melhor resultado relativo com monoterapia serotoninérgica, enquanto aqueles com níveis iguais ou superiores a 1 mg/L apresentaram melhor evolução com a combinação de bupropiona e um inibidor seletivo da recaptação de serotonina [20].

A IL-17 elevada também foi associada a melhor resposta relativa à combinação entre bupropiona e inibidor seletivo da recaptação de serotonina [21]. A análise proteômica do mesmo ensaio identificou diferentes padrões de

proteínas inflamatórias relacionados aos desfechos das estratégias antidepressivas [22]. Entretanto, os achados derivados do CO-MED representaram análises secundárias de uma mesma população e não constituíram validações independentes.

A relação entre biomarcadores e resposta não apresentou direção uniforme para todas as intervenções. No ensaio com exercício físico, maiores concentrações basais de TNF- α foram associadas a maior redução dos sintomas depressivos [23]. Esse resultado diferiu das associações entre TNF- α elevado e menor resposta aos antidepressivos convencionais, demonstrando que o significado do marcador variou conforme o tratamento analisado.

Resultados das intervenções anti-inflamatórias

O infliximabe não apresentou superioridade em relação ao placebo na amostra total de pacientes com depressão resistente [24]. Entretanto, participantes com níveis basais mais elevados de proteína C-reativa demonstraram sinal de benefício diferencial. O efeito foi mais evidente entre aqueles com proteína C-reativa superior a aproximadamente 5 mg/L. Em pacientes com baixa

inflamação, não foi observado benefício do bloqueio do TNF- α .

A suplementação com ácidos graxos ômega-3 também apresentou resposta heterogênea [25]. A formulação enriquecida em ácido eicosapentaenoico produziu melhores resultados relativos entre participantes com maior atividade inflamatória basal. Esse padrão não foi reproduzido com igual intensidade em indivíduos com baixas concentrações de marcadores inflamatórios.

Os primeiros ensaios com celecoxibe associado a antidepressivos demonstraram maior redução dos sintomas em comparação ao tratamento antidepressivo isolado [26,27]. Em um desses estudos, a melhora clínica foi acompanhada por redução da IL-6 [27]. Entretanto, ambos apresentaram amostras pequenas e duração de seis semanas.

O ensaio PREDDICT, com maior número de participantes, não confirmou a superioridade da associação entre celecoxibe e vortioxetina nos desfechos de depressão, cognição e funcionamento [28]. A análise estratificada pela proteína C-reativa também não demonstrou de forma consistente que participantes com concentração superior a 3 mg/L apresentassem benefício diferencial [29].

A minociclina apresentou resultados igualmente divergentes. No ensaio MINDEP, não houve diferença significativa no desfecho principal da amostra total [30]. Contudo, participantes com proteína C-reativa igual ou superior a 3 mg/L apresentaram maior redução sintomática com a minociclina. A IL-6 basal também foi mais elevada entre os respondedores. A análise por sexo indicou possíveis diferenças na capacidade preditiva da proteína C-reativa e da IL-6, especialmente entre as mulheres [31].

Em contraste, o ensaio multicêntrico de Hellmann-Regen et al. [32], com 168 participantes, não demonstrou superioridade da minociclina sobre o placebo. Esse estudo não selecionou os pacientes de acordo com a presença de inflamação elevada, impossibilitando determinar se um subgrupo inflamatório específico poderia apresentar benefício.

Tratamentos antidepressivos com efeitos imunomoduladores

A cetamina produziu mudanças rápidas nas concentrações de mediadores inflamatórios em pacientes com depressão resistente [33]. A redução precoce do TNF- α no grupo que recebeu 0,5 mg/kg foi associada à diminuição posterior dos sintomas depressivos. As

modificações inflamatórias ocorreram nas primeiras horas após a infusão, acompanhando o padrão temporal da resposta antidepressiva rápida.

Nos estudos sobre eletroconvulsoterapia, cada sessão foi seguida por elevação aguda da IL-6 [34]. Entretanto, os pacientes que alcançaram remissão apresentaram redução dos níveis basais desse marcador ao final do tratamento. Esse resultado demonstrou coexistência entre uma resposta inflamatória aguda induzida pelo procedimento e uma possível redução longitudinal da inflamação em pacientes que melhoraram.

Kruse et al. [35] observaram que níveis basais mais elevados de IL-6 foram associados a menores escores de depressão ao término da eletroconvulsoterapia. A proteína C-reativa, a IL-8 e o TNF- α não demonstraram capacidade preditiva igualmente consistente. Os achados sugeriram que a IL-6 elevada, embora relacionada à resistência a antidepressivos convencionais em outros estudos, poderia identificar pacientes com maior probabilidade de resposta à eletroconvulsoterapia.

Síntese dos achados

A proteína C-reativa e a IL-6 foram os biomarcadores que apresentaram maior recorrência e consistência entre os estudos. A proteína C-reativa destacou-se pela associação com depressão em grandes populações, pela relação com sintomas imunometabólicos e por seu potencial como modificadora da escolha terapêutica. A IL-6 foi relacionada à depressão em idosos, a sintomas específicos, à resistência farmacológica e à resposta a determinadas intervenções.

Apesar dessas associações, nenhum dos estudos demonstrou desempenho diagnóstico suficiente para que um biomarcador isolado fosse utilizado como teste confirmatório de transtorno depressivo. A maior utilidade observada concentrou-se na identificação de subgrupos com inflamação aumentada, sintomas neurovegetativos, alterações metabólicas ou resistência ao tratamento.

Os resultados terapêuticos foram heterogêneos. Influximabe, celecoxibe, minociclina e ômega-3 não demonstraram benefício uniforme nas populações estudadas. Os sinais mais favoráveis ocorreram predominantemente em análises de subgrupos com inflamação basal elevada. Em contrapartida, ensaios maiores sem seleção prévia por

biomarcadores apresentaram resultados negativos.

A síntese dos 35 estudos demonstrou, portanto, associação entre inflamação e depressão em níveis epidemiológico, sintomático, neurobiológico e terapêutico. Entretanto, a utilidade clínica dos biomarcadores mostrou-se dependente do fenótipo do paciente, do tratamento avaliado, do marcador utilizado e do controle de fatores metabólicos e clínicos.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática integrativa demonstraram que a relação entre inflamação e transtornos depressivos é biologicamente plausível, epidemiologicamente consistente e potencialmente relevante para a estratificação terapêutica. Entretanto, essa relação não se mostrou uniforme entre todos os pacientes, biomarcadores ou modalidades de tratamento. A principal interpretação decorrente dos 35 estudos analisados é que a inflamação não constitui um mecanismo universal da depressão, mas parece caracterizar um subgrupo clínico com manifestações sintomáticas, metabólicas e terapêuticas particulares.

A proteína C-reativa e a interleucina 6 foram os marcadores mais frequentemente associados aos transtornos depressivos. Estudos populacionais de grande porte identificaram maior frequência de proteína C-reativa elevada em indivíduos com episódios depressivos, sofrimento psicológico, uso de antidepressivos e hospitalizações relacionadas à depressão [1,3,5]. Em idosos, concentrações elevadas de IL-6, TNF- α e proteína C-reativa também foram relacionadas a sintomas depressivos, embora a IL-6 tenha apresentado associação mais consistente após o ajuste para fatores clínicos em algumas populações [2,4]. Esses resultados sustentam a presença de inflamação sistêmica de baixo grau em parte dos pacientes, mas não permitem considerar tais marcadores como específicos para depressão.

A inespecificidade representa uma das principais limitações para a aplicação diagnóstica. A proteína C-reativa pode ser elevada por obesidade, tabagismo, infecções, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, uso de medicamentos e condições inflamatórias crônicas. A IL-6 e outras citocinas também apresentam variações relacionadas ao horário de coleta, atividade física, alimentação, estresse

agudo e procedimentos laboratoriais. Dessa forma, a identificação de um marcador elevado não permite determinar isoladamente se a inflamação participa diretamente da fisiopatologia depressiva ou se reflete comorbidades associadas.

A heterogeneidade dos transtornos depressivos ajuda a explicar parte das divergências entre os estudos. A análise de sintomas individuais demonstrou que a inflamação esteve mais fortemente associada a manifestações neurovegetativas e motivacionais, incluindo fadiga, alterações do sono, mudanças do apetite, anedonia, redução de energia e lentificação psicomotora [6]. Esse padrão sugere que o diagnóstico categórico de depressão maior pode reunir pacientes biologicamente distintos. Enquanto alguns apresentam maior participação de mecanismos inflamatórios e metabólicos, outros podem apresentar quadros predominantemente relacionados a fatores psicossociais, alterações neuroendócrinas, vulnerabilidade genética ou disfunções de sistemas neurotransmissores sem inflamação detectável.

A identificação de um fenótipo imunometabólico representa uma das contribuições mais relevantes da

literatura recente. A combinação entre proteína C-reativa elevada, sintomas relacionados à energia, obesidade abdominal, dislipidemia e alterações glicêmicas apresentou maior capacidade de caracterização biológica do que a mensuração isolada de um marcador [8]. Essa constatação indica que a utilidade clínica da inflamação poderá depender da integração entre dados laboratoriais e características fenotípicas, em vez da adoção de um teste único.

Diferenças relacionadas ao sexo também foram observadas. Alguns estudos populacionais identificaram associação mais evidente entre proteína C-reativa e depressão em homens [1,3], enquanto investigações clínicas observaram maior elevação de IL-6 ou maior capacidade preditiva de determinados marcadores em mulheres [7,31]. Esses resultados aparentemente contraditórios podem decorrer de diferenças entre populações, critérios diagnósticos, composição corporal, hormônios sexuais, prevalência de doenças metabólicas e uso de medicamentos. Também é possível que homens e mulheres apresentem vias inflamatórias distintas associadas aos sintomas depressivos. Contudo, muitas análises sexoespecíficas foram realizadas

em subgrupos pequenos e devem ser interpretadas com cautela.

Os estudos de neuroimagem e de biomarcadores centrais forneceram sustentação mecanística para as associações periféricas. A maior ligação da proteína translocadora de 18 kDa no córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal e ínsula indicou alterações compatíveis com ativação neuroimune durante episódios depressivos [9,10]. A relação entre maior sinal de TSPO e pensamentos suicidas sugeriu possível participação da inflamação central em quadros de maior gravidade [10]. Entretanto, a TSPO não é um marcador específico de ativação microglial e pode ser expressa em astrócitos, células endoteliais e outros tipos celulares. Além disso, os estudos utilizaram amostras pequenas e radioligantes diferentes, limitando a comparação direta.

As alterações funcionais e neuroquímicas observadas também foram coerentes com o perfil sintomático inflamatório. A redução da conectividade entre o estriado e regiões pré-frontais esteve associada à anedonia e à lentificação motora [11], enquanto o aumento de glutamato nos núcleos da base foi relacionado a proteína C-reativa elevada e alterações motivacionais [12].

Esses achados apoiam a hipótese de que mediadores inflamatórios possam afetar circuitos de recompensa, disponibilidade de neurotransmissores, metabolismo glutamatérgico e plasticidade sináptica.

A correspondência entre marcadores periféricos e centrais reforçou essa interpretação. A correlação entre proteína C-reativa plasmática e líquórica, bem como a associação entre níveis periféricos elevados e agrupamentos de citocinas no líquido cefalorraquidiano, indicou que a inflamação sistêmica pode refletir parcialmente alterações no sistema nervoso central [13]. Contudo, essa relação não implica equivalência completa. A proteína C-reativa periférica não identifica qual região cerebral está afetada, qual célula está ativada ou qual via imunológica participa do processo depressivo.

No campo prognóstico, maior ativação inflamatória foi frequentemente associada à resistência terapêutica. Concentrações elevadas de IL-6 e TNF- α foram identificadas em pacientes que não responderam a antidepressivos serotoninérgicos [15-17]. A expressão aumentada de genes relacionados a TNF- α , IL-1 β e outras vias inflamatórias também foi associada a menor resposta [18]. Esses resultados sugerem que a

inflamação pode interferir na ação dos antidepressivos por meio de alterações na neurotransmissão, no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, na neuroplasticidade e no metabolismo do triptofano.

Apesar dessa tendência, a inflamação não deve ser interpretada apenas como marcador de mau prognóstico. Seu significado variou conforme o tratamento avaliado. TNF- α elevado foi associado a menor resposta a antidepressivos convencionais, mas também a maior benefício relativo de uma intervenção com exercício físico [23]. IL-6 elevada foi relacionada à resistência farmacológica em alguns estudos [17], mas a melhores resultados após eletroconvulsoterapia em outros [35]. Assim, um biomarcador pode atuar simultaneamente como indicador de gravidade, marcador de resistência a uma estratégia e preditor favorável para outra.

Essa distinção entre biomarcadores prognósticos e preditivos é fundamental. Um marcador prognóstico informa sobre a provável evolução independentemente do tratamento, enquanto um marcador preditivo identifica a possibilidade de resposta diferencial a uma intervenção específica. Os estudos GENDEP e CO-MED apresentaram evidências de que a proteína C-reativa poderia desempenhar

função preditiva na seleção de antidepressivos [19,20]. Níveis mais baixos foram associados a melhor resposta relativa a estratégias predominantemente serotoninérgicas, enquanto níveis mais elevados favoreceram tratamentos com componentes noradrenérgicos ou dopaminérgicos.

Esses achados são promissores para a psiquiatria de precisão, especialmente porque a proteína C-reativa é amplamente disponível e de baixo custo. Entretanto, os pontos de corte utilizados foram derivados de análises secundárias e não de ensaios clínicos prospectivos nos quais os pacientes fossem randomizados de acordo com o marcador. Além disso, os estudos 18 e 19 derivaram do GENDEP, enquanto os estudos 20, 21 e 22 utilizaram dados do CO-MED. Portanto, diferentes publicações não representam necessariamente replicações independentes.

A IL-17 e os painéis proteômicos ampliaram a possibilidade de utilização de assinaturas imunológicas mais complexas [21,22]. A combinação de múltiplos biomarcadores pode superar as limitações de um marcador isolado e representar melhor a diversidade das vias inflamatórias. Contudo, estudos com

numerosos analitos apresentam alto risco de associações ocasionais, sobreajuste estatístico e baixa reprodutibilidade. Modelos multimarcadores precisarão ser validados em populações externas e convertidos em testes laboratorialmente padronizados antes da aplicação clínica.

Os ensaios com terapias anti-inflamatórias forneceram resultados heterogêneos. O infliximabe não foi superior ao placebo na amostra total, mas apresentou sinal de benefício entre pacientes com proteína C-reativa mais elevada [24]. A suplementação com ômega-3 enriquecida em ácido eicosapentaenoico também demonstrou melhor resultado relativo em participantes com maior inflamação basal [25]. Esses resultados apoiam a hipótese de que o tratamento anti-inflamatório pode ser eficaz apenas quando a via biológica correspondente estiver suficientemente ativada.

Os estudos com celecoxibe ilustraram as dificuldades de reprodução. Pequenos ensaios iniciais indicaram melhora clínica e redução de IL-6 quando o medicamento foi associado a antidepressivos [26,27]. Entretanto, o ensaio PREDDICT, com amostra maior, não demonstrou eficácia global da associação com vortioxetina [28]. A

estratificação pela proteína C-reativa também não identificou benefício consistente [29]. As divergências podem estar relacionadas ao tamanho amostral, antidepressivo utilizado, duração da intervenção, grau de resistência terapêutica e ausência de seleção biológica rigorosa.

Resultados semelhantes foram observados com a minociclina. O ensaio MINDEP sugeriu possível benefício entre participantes com proteína C-reativa mais elevada, embora o resultado primário da amostra total tenha sido negativo [30]. A análise por sexo indicou possíveis diferenças preditivas da proteína C-reativa e da IL-6 [31], mas foi limitada pelo pequeno número de participantes. Em contraste, um ensaio multicêntrico maior não demonstrou superioridade da minociclina [32]. Como esse estudo não selecionou pacientes com inflamação elevada, permaneceu incerto se a intervenção poderia beneficiar um subgrupo específico.

Os resultados negativos de ensaios maiores são particularmente importantes porque impedem a interpretação de que agentes anti-inflamatórios sejam antidepressivos de uso generalizado. Medicamentos como infliximabe, celecoxibe e minociclina possuem riscos

próprios, incluindo infecções, efeitos cardiovasculares, alterações gastrointestinais e eventos adversos relacionados ao uso prolongado. A prescrição sem evidência de inflamação relevante poderia expor pacientes a riscos sem benefício provável.

A cetamina e a eletroconvulsoterapia apresentaram efeitos imunológicos distintos. A cetamina provocou modulação rápida de citocinas, incluindo redução precoce do TNF- α associada à melhora clínica [33]. Contudo, não foi possível estabelecer se essa alteração constituiu mecanismo causal da resposta ou consequência de outros efeitos neurobiológicos. A eletroconvulsoterapia produziu elevação aguda da IL-6 após as sessões, seguida de redução basal entre pacientes que alcançaram remissão [34]. Esse padrão demonstrou que aumentos inflamatórios transitórios podem coexistir com efeitos terapêuticos favoráveis e com redução inflamatória longitudinal.

A interpretação dos resultados também deve considerar a qualidade metodológica variável. Os estudos populacionais apresentaram grandes amostras, mas foram frequentemente transversais ou utilizaram sintomas autorreferidos. As pesquisas de neuroimagem forneceram dados

mecanísticos detalhados, porém envolveram poucos participantes. Diversos estudos prognósticos e terapêuticos utilizaram análises secundárias, múltiplos biomarcadores e subgrupos não previamente definidos. Os pequenos ensaios positivos apresentaram maior risco de superestimação do efeito, enquanto estudos maiores frequentemente não confirmaram eficácia global.

Outro fator relevante foi a ausência de padronização dos métodos laboratoriais. Diferentes estudos utilizaram soro, plasma, sangue total ou líquido cefalorraquidiano, além de ensaios com sensibilidades distintas. Os horários de coleta, condições de jejum, armazenamento das amostras, presença de infecções subclínicas e critérios para exclusão de valores extremos não foram uniformes. Também variaram os pontos de corte adotados para proteína C-reativa, incluindo valores superiores a 1, 3 ou 5 mg/L. Essa diversidade dificultou a comparação direta e impediu a definição de um limiar clínico universal.

A presente revisão apresentou como principal força a integração de diferentes níveis de evidência, abrangendo estudos populacionais, investigações mecanísticas, análises de resposta terapêutica e ensaios clínicos. Essa abordagem permitiu

examinar a inflamação desde sua associação epidemiológica até sua possível aplicação em decisões terapêuticas. A inclusão de estudos com resultados negativos também reduziu o risco de uma interpretação excessivamente favorável às intervenções anti-inflamatórias.

Entre as limitações da revisão, destacou-se a heterogeneidade dos delineamentos, populações, biomarcadores e desfechos, que impossibilitou a realização de metanálise. Além disso, parte das publicações derivou das mesmas coortes ou ensaios, reduzindo a independência aparente da base. A inclusão de estudos observacionais e análises exploratórias ampliou a compreensão integrativa, mas produziu diferentes níveis de certeza. A restrição a artigos publicados também pode ter favorecido viés de publicação, sobretudo em pequenos ensaios clínicos.

Do ponto de vista clínico, os achados não sustentam o uso de biomarcadores inflamatórios como testes diagnósticos de depressão. O diagnóstico deve permanecer fundamentado na avaliação clínica, nos critérios psiquiátricos e na exclusão de outras condições médicas. A mensuração de proteína C-reativa pode ser considerada

um recurso complementar em contextos de pesquisa ou em pacientes com sintomas neurovegetativos, alterações metabólicas e resistência terapêutica, mas sua interpretação deve ser integrada ao quadro clínico e às comorbidades.

A aplicação mais promissora dos biomarcadores encontra-se na estratificação de pacientes e na seleção de tratamentos. Para que essa abordagem seja incorporada à prática, serão necessários ensaios prospectivos nos quais os participantes sejam selecionados ou randomizados com base em marcadores previamente definidos. Esses estudos deverão utilizar pontos de corte validados, protocolos laboratoriais padronizados, amostras suficientemente grandes e avaliação sistemática de eventos adversos.

Também serão relevantes modelos que integrem proteína C-reativa, citocinas, sintomas, medidas metabólicas, sexo, idade, composição corporal e dados clínicos. A utilização isolada de um biomarcador provavelmente será insuficiente para representar a complexidade imunológica da depressão. Painéis multimodais poderão apresentar maior capacidade preditiva, desde que sejam reprodutíveis, economicamente viáveis e clinicamente interpretáveis.

Em síntese, a inflamação representa uma dimensão relevante, porém não universal, dos transtornos depressivos. As evidências foram mais consistentes para proteína C-reativa e IL-6, especialmente em pacientes com sintomas neurovegetativos, alterações metabólicas e resistência terapêutica. Os resultados de intervenções anti-inflamatórias demonstraram que a seleção biológica é provavelmente essencial para a obtenção de benefício. Apesar do potencial para a psiquiatria de precisão, a utilização rotineira desses biomarcadores ainda depende de validação prospectiva, padronização metodológica e demonstração de utilidade clínica.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas demonstraram que os biomarcadores inflamatórios apresentam associação relevante com os transtornos depressivos, especialmente em subgrupos caracterizados por sintomas neurovegetativos, alterações metabólicas, anedonia, fadiga, lentificação psicomotora e resistência terapêutica. Entre os marcadores investigados, a proteína C-reativa e a interleucina 6 apresentaram maior recorrência e consistência, tanto em estudos

populacionais quanto em pesquisas clínicas, mecanísticas e terapêuticas.

Entretanto, nenhum biomarcador isolado apresentou sensibilidade, especificidade ou valor preditivo suficientes para ser utilizado como instrumento diagnóstico independente. A inflamação mostrou-se uma dimensão biológica presente apenas em parte dos pacientes, reforçando a heterogeneidade fisiopatológica dos transtornos depressivos. Assim, a interpretação dos marcadores deve considerar fatores como obesidade, doenças metabólicas, tabagismo, infecções, uso de medicamentos, sexo, idade e características clínicas do episódio depressivo.

Os estudos de neuroimagem e de biomarcadores centrais forneceram sustentação para a existência de mecanismos neuroinflamatórios associados à depressão. Alterações na expressão da proteína translocadora de 18 kDa, na conectividade dos circuitos corticoestriatais e no metabolismo glutamatérgico sugeriram que a inflamação pode interferir em sistemas cerebrais relacionados à recompensa, motivação, controle motor e regulação emocional. Contudo, esses métodos ainda apresentam baixa aplicabilidade clínica

devido ao custo, à complexidade e à ausência de padronização.

No âmbito prognóstico, níveis elevados de proteína C-reativa, IL-6, TNF- α e outras assinaturas inflamatórias foram associados à menor resposta a antidepressivos convencionais em diferentes estudos. Ao mesmo tempo, esses marcadores apresentaram potencial para identificar pacientes com maior probabilidade de resposta a estratégias específicas, incluindo combinações farmacológicas, exercício físico, eletroconvulsoterapia e intervenções com propriedades anti-inflamatórias.

Os ensaios clínicos com infliximabe, celecoxibe, minociclina e ácidos graxos ômega-3 produziram resultados heterogêneos. Em geral, não houve eficácia uniforme nas amostras totais, enquanto os sinais mais favoráveis foram observados em subgrupos com inflamação basal elevada. Esses resultados indicaram que terapias anti-inflamatórias não devem ser utilizadas indiscriminadamente no tratamento da depressão e que sua possível eficácia depende da seleção adequada dos pacientes.

A aplicação clínica mais promissora dos biomarcadores inflamatórios encontra-se, portanto, na estratificação

biológica e na personalização terapêutica. A combinação entre marcadores laboratoriais, perfil sintomático, estado metabólico e características individuais poderá contribuir para identificar fenótipos imunometabólicos e orientar decisões terapêuticas mais precisas. A proteína C-reativa apresenta vantagens práticas por ser acessível, de baixo custo e amplamente disponível, mas ainda não possui pontos de corte suficientemente validados para orientar rotineiramente a escolha do tratamento antidepressivo.

Concluiu-se que a inflamação constitui um componente relevante, porém não universal, da fisiopatologia dos transtornos depressivos. Os biomarcadores inflamatórios possuem potencial como ferramentas complementares de estratificação, prognóstico e seleção terapêutica, mas sua incorporação à prática clínica exige validação prospectiva, padronização dos métodos laboratoriais, definição de pontos de corte e demonstração de benefício clínico em ensaios orientados por biomarcadores.

Futuros estudos deverão priorizar amostras maiores e independentes, protocolos laboratoriais uniformes, avaliação longitudinal e randomização estratificada pelo perfil inflamatório.

Também será necessária a construção de modelos multimodais que integrem biomarcadores, sintomas, variáveis metabólicas, dados clínicos e características sociodemográficas. O avanço dessas estratégias poderá aproximar a psiquiatria de um modelo de medicina de precisão, no qual a escolha terapêutica seja orientada não apenas pelo diagnóstico categórico, mas também pela heterogeneidade biológica de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003;65(3):347-56. doi:10.1097/01.PSY.0000041542.29808.01.
2. Penninx BWJH, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):566-72. doi:10.1016/S0006-3223(02)01811-5.
3. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):1010-4. doi:10.1001/archinte.164.9.1010.
4. Bremner MA, Beekman ATF, Deeg DJH, Penninx BWJH, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord*. 2008;106(3):249-55. doi:10.1016/j.jad.2007.07.002.
5. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73,131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):176-84. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.102.
6. Frank P, Jokela M, Batty GD, Cadar D, Steptoe A, Kivimäki M. Association between systemic inflammation and individual symptoms of depression: a pooled analysis of 15 population-based cohort studies. *Am J Psychiatry*. 2021;178(12):1107-18. doi:10.1176/appi.ajp.2021.20121776.
7. Elgellaie A, Thomas SJ, Kaelle J, Bartschi J, Larkin T. Pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: sex-specific associations with psychological symptoms. *Eur J Neurosci*. 2023;57(11):1913-28. doi:10.1111/ejn.15992.
8. Zwiep JC, Milaneschi Y, Giltay EJ, Vinkers CH, Penninx BWJH, Lamers F. Depression with immunometabolic dysregulation: testing pragmatic criteria to stratify patients. *Brain Behav Immun*. 2025;124:115-22. doi:10.1016/j.bbi.2024.11.033.
9. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):268-75. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2427.
10. Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory CJ, Matthews JC, Anton-Rodriguez JM, et al. Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a

- role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2018;83(1):61-9. doi:10.1016/j.biopsych.2017.08.005.
11. Felger JC, Li Z, Haroon E, Woolwine BJ, Jung MY, Hu X, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1358-65. doi:10.1038/mp.2015.168.
12. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1351-7. doi:10.1038/mp.2015.206.
13. Felger JC, Haroon E, Patel TA, Goldsmith DR, Wommack EC, Woolwine BJ, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Mol Psychiatry*. 2020;25(6):1301-11. doi:10.1038/s41380-018-0096-3.
14. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370-9. doi:10.1016/S0893-133X(99)00134-7.
15. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3-4):326-31. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.05.013.
16. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):445-50. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.09.015.
17. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(4):722-6. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.020.
18. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline "predictors" and longitudinal "targets." *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(3):377-85. doi:10.1038/npp.2012.191.
19. Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J, et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry*. 2014;171(12):1278-86. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14010094.
20. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer TL, Grannemann BD, Soyombo A, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:105-13. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.01.023.
21. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer TL, Mayes TL, Trivedi MH. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: novel T cell biomarker for antidepressant medication selection. *Brain Behav Immun*. 2017;66:103-10. doi:10.1016/j.bbi.2017.07.005.
22. Gadad BS, Jha MK, Grannemann BD, Mayes TL, Trivedi MH.

- Proteomics profiling reveals inflammatory biomarkers of antidepressant treatment response: findings from the CO-MED trial. *J Psychiatr Res.* 2017;94:1-6. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.05.012.
23. Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD, et al. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(10):1119-24. doi:10.1038/mp.2012.125.
 24. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):31-41. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.4.
 25. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkead B, Cardoos A, Walker R, et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry.* 2016;21(1):71-9. doi:10.1038/mp.2015.22.
 26. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety.* 2009;26(7):607-11. doi:10.1002/da.20589.
 27. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2012;141(2-3):308-14. doi:10.1016/j.jad.2012.03.033.
 28. Baune BT, Sampson E, Louise J, Hori H, Schubert KO, Clark SR, et al. No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: a 6-week double-blind placebo controlled randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;53:34-46. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.07.092.
 29. Kavakbasi E, Sampson E, Mills NT, Hori H, Schwarte K, Hohoff C, et al. Inflammation-stratified augmentation of vortioxetine with celecoxib: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in major depressive disorder. *J Neurochem.* 2024;168(9):1817-25. doi:10.1111/jnc.15946.
 30. Nettis MA, Lombardo G, Hastings C, Zajkowska Z, Mariani N, Nikkheslat N, et al. Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(5):939-48. doi:10.1038/s41386-020-00948-6.
 31. Lombardo G, Nettis MA, Hastings C, Kose M, Zajkowska Z, Mariani N, et al. Sex differences in a double-blind randomized clinical trial with minocycline in treatment-resistant depressed patients: CRP and IL-6 as sex-specific predictors of treatment response. *Brain Behav Immun Health.* 2022;26:100561. doi:10.1016/j.bbih.2022.100561.
 32. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, Kornhuber J, Reif A, Prvulovic D, et al. Effect of minocycline on depressive symptoms in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2230367.

- doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.30367.
33. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: a randomized, double-blind control study. *Psychiatry Res.* 2018;269:207-11. doi:10.1016/j.psychres.2018.08.078.
 34. Järventausta K, Sorri A, Kampman O, Björkqvist M, Tuohimaa K, Hämäläinen M, et al. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):87-92. doi:10.1111/acps.12665.
 35. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL, et al. Inflammation and improvement of depression following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(2):17m11597. doi:10.4088/JCP.17m11597.