ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

PSIQUIATRIA MODERNA E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA: IMPACTO DA IMUNOMODULAÇÃO NOS TRANSTORNOS DO HUMOR - REVISÃO INTEGRATIVA

Modern Psychiatry And Systemic Inflammation: The Impact Of Immunomodulation On Mood Disorders - An Integrative Review

Joana Josiane Andriotte Oliveira Lima Nyland[1], Anne Emanuelle Abreu Silva[2], Isabela De Melo Vianna[3], Juliana dos Santos Shikanai[4], José Songlei da Silva Rocha[5]
E-mail correspondente: andriottinyland@gmail.com
Data de publicação: 14 de Outubro de 2026
DOI:10.55703/27644006060403

RESUMO

A inflamação sistêmica tem sido investigada como componente da heterogeneidade clínica e da resposta terapêutica nos transtornos do humor. Esta revisão integrativa objetivou analisar as evidências sobre intervenções imunomoduladoras e a contribuição dos biomarcadores inflamatórios para identificar potenciais respondedores. Realizou-se busca dirigida em outubro de 2026, mediante consultas ao PubMed e a páginas de periódicos, complementadas por textos disponíveis no PubMed Central e em repositórios institucionais. Foram analisadas 40 publicações originais, de 2006 a 2026, incluindo 35 investigações terapêuticas e cinco estudos sobre associações longitudinais, predição de resposta ou características cerebrais. A síntese foi narrativa, sem metanálise ou avaliação formal do risco de viés. Os resultados apresentaram heterogeneidade entre intervenções, diagnósticos e critérios de seleção inflamatória. Infliximabe e tocilizumabe não demonstraram superioridade nos desfechos primários, embora tenham produzido sinais exploratórios. Celecoxibe, minociclina, N-acetilcisteína, pioglitazona, ômega-3 e estatinas apresentaram resultados variáveis, com benefícios em alguns estudos pequenos ou subgrupos e resultados negativos em diferentes ensaios maiores. A proteína C-reativa mostrou potencial como modificadora da resposta, sem definição de um limiar clínico uniforme e prospectivamente validado. Conclui-se que as evidências não sustentam o uso generalizado da imunomodulação nos transtornos do humor. Seu desenvolvimento depende de ensaios confirmatórios com seleção prospectiva, desfechos previamente definidos e avaliação prolongada de segurança. A busca dirigida e a ausência de avaliação formal da qualidade limitam a abrangência e a confiança das conclusões.

Palavras-chave: transtornos do humor; inflamação; imunomodulação; biomarcadores; transtorno depressivo maior.

ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

ABSTRACT

Systemic inflammation has been investigated as a contributor to clinical heterogeneity and treatment response in mood disorders. This integrative review aimed to examine evidence on immunomodulatory interventions and the contribution of inflammatory biomarkers to identifying potential responders. A targeted search was conducted in October 2026 using PubMed and journal websites, supplemented by texts available in PubMed Central and institutional repositories. Forty original publications from 2006 to 2026 were analyzed, including 35 therapeutic investigations and five studies addressing longitudinal associations, response prediction, or brain characteristics. Findings were synthesized narratively, without meta-analysis or formal risk-of-bias assessment. Results were heterogeneous across interventions, diagnoses, and inflammatory selection criteria. Infliximab and tocilizumab did not demonstrate superiority on primary outcomes, although exploratory signals emerged. Celecoxib, minocycline, N-acetylcysteine, pioglitazone, omega-3 fatty acids, and statins yielded variable findings, with benefits in some small studies or subgroups and negative results in several larger trials. C-reactive protein showed potential as a treatment-response modifier, but no uniform, prospectively validated clinical threshold was established. The evidence does not support the widespread use of immunomodulation in mood disorders. Further development requires confirmatory trials with prospective participant selection, predefined outcomes, and longer-term safety assessment. The targeted search and absence of formal quality assessment limit the comprehensiveness of the review and confidence in its conclusions.

Keywords: mood disorders; inflammation; immunomodulation; biomarkers; major depressive disorder.

INTRODUÇÃO

Os transtornos do humor constituem condições clinicamente heterogêneas, cuja investigação exige considerar a interação entre processos biológicos, características individuais e exposição a fatores ambientais. Nesse contexto, a inflamação sistêmica tem sido investigada como um possível componente da vulnerabilidade à depressão e da variabilidade de suas manifestações. Evidências longitudinais contribuem para essa perspectiva: no estudo de Khandaker et al., concentrações mais elevadas de interleucina-6 (IL-6) na infância estiveram associadas à maior probabilidade de depressão no início da vida adulta, mesmo após ajustes para diferentes fatores de confundimento. Embora essa associação não estabeleça causalidade, a precedência temporal indica que a ativação inflamatória pode anteceder o desenvolvimento dos sintomas em parte dos indivíduos, justificando sua investigação como mecanismo potencialmente relevante para a psiquiatria contemporânea (1).

ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

A interpretação dessa relação depende, entretanto, da distinção entre inflamação periférica, atividade imunológica no sistema nervoso central e expressão clínica dos transtornos do humor. Em pacientes com depressão, Felger et al. identificaram relações entre a proteína C-reativa (PCR) plasmática e indicadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano, oferecendo sustentação para o uso de marcadores periféricos na investigação da interface entre imunidade e cérebro. Esses resultados não tornam a PCR uma medida direta de neuroinflamação, mas sugerem que sua elevação pode contribuir para identificar perfis biológicos relevantes em estudos clínicos (2). Complementarmente, a associação entre maior inflamação periférica, menor conectividade em circuitos corticostriatais e alterações de motivação e atividade psicomotora indica que os processos inflamatórios podem se relacionar a dimensões específicas da depressão, particularmente anedonia e lentificação, em vez de afetarem uniformemente todos os sintomas (3).

Além de sua possível participação na fisiopatologia, o estado inflamatório pode estar associado à resposta ao tratamento. No estudo GENDEP, a PCR basal apresentou relação diferencial com os resultados do escitalopram e da nortriptilina: níveis mais baixos favoreceram relativamente o primeiro, enquanto níveis mais elevados favoreceram a segunda. Esse achado sugere que a investigação de biomarcadores pode contribuir para compreender a heterogeneidade terapêutica, embora não valide, isoladamente, uma estratégia de prescrição orientada pela PCR (4). Assim, a identificação de um perfil inflamatório deve ser compreendida como uma hipótese de estratificação clínica em desenvolvimento, cuja utilidade depende de replicação, definição de limiares e demonstração de benefício em decisões terapêuticas prospectivas.

A possibilidade de interferir farmacologicamente nesses processos estimulou a avaliação de agentes imunomoduladores nos transtornos do humor. Entre as abordagens de maior especificidade biológica, destaca-se o bloqueio de citocinas. Raison et al. investigaram o infliximabe, antagonista do fator de necrose tumoral, em pacientes com depressão resistente e não observaram superioridade antidepressiva na amostra total. Contudo, a interação entre inflamação basal e resposta levantou a hipótese de benefício restrito a pacientes com maior ativação

inflamatória (5). Em outro ensaio, conduzido na depressão bipolar, o infliximabe também não demonstrou vantagem global sobre placebo, evidenciando que a plausibilidade imunológica e a presença de características associadas à inflamação não são suficientes para assegurar eficácia clínica (6).

A investigação da via da IL-6 ampliou esse campo experimental. Em ensaio de prova de conceito com participantes com depressão de difícil tratamento e inflamação sistêmica documentada, o tocilizumabe não apresentou superioridade significativa no desfecho primário, apesar de tendências favoráveis em algumas medidas durante o acompanhamento. O resultado ressalta a necessidade de distinguir sinais exploratórios de eficácia confirmada, especialmente em estudos pequenos e com seguimento breve (7). Essa distinção é fundamental para evitar que avanços na compreensão de mecanismos biológicos sejam interpretados prematuramente como demonstrações de benefício terapêutico.

Paralelamente aos agentes dirigidos a citocinas, foram investigados medicamentos com propriedades anti-inflamatórias e múltiplas ações farmacológicas, incluindo celecoxibe, minociclina e estatinas. Entretanto, os resultados permanecem inconsistentes. Um ensaio multicêntrico na depressão bipolar não demonstrou benefício adicional de minociclina ou celecoxibe, isoladamente ou em combinação (8). De modo semelhante, a minociclina não apresentou superioridade sobre placebo em um ensaio multicêntrico de depressão resistente (9). Mais recentemente, a associação de sinvastatina ao escitalopram em pacientes com depressão e obesidade não produziu benefício antidepressivo adicional, reforçando que a modificação de parâmetros cardiometabólicos e inflamatórios não implica necessariamente melhora do humor (10).

Diante desse panorama, a avaliação da imunomodulação requer uma síntese que preserve as diferenças entre diagnósticos, fases clínicas, intervenções e critérios de seleção inflamatória. Também é necessário distinguir estudos observacionais, que contribuem para a compreensão de associações e mecanismos, de ensaios clínicos destinados a estimar efeitos terapêuticos. A relevância científica do tema reside precisamente nessa relação ainda incompletamente esclarecida entre inflamação sistêmica, manifestações

afetivas e possibilidade de intervenção, considerando tanto os resultados favoráveis quanto os achados negativos e as limitações metodológicas.

Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar criticamente as evidências sobre a relação entre inflamação sistêmica e transtornos do humor, com ênfase no impacto das intervenções imunomoduladoras sobre os desfechos clínicos. Busca-se examinar a contribuição dos biomarcadores para a identificação de potenciais respondedores, comparar os resultados das diferentes estratégias terapêuticas e identificar limitações e lacunas que orientem futuras pesquisas em psiquiatria de precisão.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e analítico, destinada a examinar a relação entre inflamação sistêmica e transtornos do humor, com ênfase nos efeitos clínicos de intervenções com propriedades imunomoduladoras. A questão norteadora foi: quais evidências clínicas sustentam a utilização de estratégias imunomoduladoras nos transtornos do humor e de que maneira os biomarcadores inflamatórios podem contribuir para identificar diferenças na resposta terapêutica? A abordagem contemplou estudos de intervenção e investigações observacionais, considerando suas contribuições distintas para a avaliação de eficácia, a compreensão de mecanismos e a identificação de potenciais fatores preditivos.

O levantamento bibliográfico foi realizado em outubro de 2026, mediante consultas a registros do PubMed e a páginas de periódicos científicos, com acesso a textos completos disponíveis no PubMed Central e em repositórios institucionais. A conferência dos dados bibliográficos foi complementada por registros do Europe PMC. O PubMed Central foi utilizado como repositório de textos completos, sem ser considerado uma base independente para contabilização de resultados. A recuperação das publicações combinou buscas temáticas e consultas específicas por título, autoria e identificadores bibliográficos. Os conceitos investigados abrangeram depressão maior, depressão resistente, transtorno bipolar, mania, inflamação sistêmica, proteína C-reativa, citocinas e intervenções como infliximabe, tocilizumabe, celecoxibe,

minociclina, N-acetilcisteína, pioglitazona, ácidos graxos ômega-3, aspirina e estatinas.

A composição da base considerou pesquisas originais em seres humanos com pertinência direta à questão norteadora e identificação bibliográfica rastreável. Foram contemplados ensaios clínicos randomizados, estudos abertos de intervenção e investigações observacionais que relacionassem marcadores inflamatórios a manifestações afetivas, resposta terapêutica ou alterações cerebrais relevantes para os transtornos do humor. Estudos exclusivamente pré-clínicos, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais e protocolos sem resultados não integraram o conjunto das 40 publicações analisadas. Investigações observacionais com avaliação inflamatória anterior ao desenvolvimento de depressão foram mantidas por sua contribuição à compreensão temporal da associação, embora não forneçam evidência direta de eficácia terapêutica.

O conjunto bibliográfico reuniu 40 publicações entre 2006 e 2026. Esse intervalo corresponde aos estudos recuperados e selecionados, sem representar um recorte temporal previamente registrado. A quantidade de publicações decorreu do escopo solicitado para a composição inicial da revisão e não deve ser interpretada como a totalidade dos estudos elegíveis existentes. Como o levantamento não produziu um registro completo dos resultados de cada busca e das exclusões sucessivas, não foram calculadas contagens de identificação, triagem e elegibilidade nem elaborado um fluxograma de seleção. Consequentemente, o procedimento caracteriza uma busca dirigida para síntese integrativa, sem pretensão de exaustividade equivalente à de uma revisão sistemática.

Para cada publicação, a extração descritiva contemplou autoria, ano, objetivo, delineamento, características da população, tamanho amostral quando confirmado, intervenção, comparador, duração do acompanhamento, biomarcadores investigados, resultados clínicos e limitações metodológicas. As informações foram obtidas dos resumos indexados e dos textos completos acessíveis. Quando determinado dado não pôde ser confirmado nas fontes consultadas, evitou-se sua estimativa ou complementação por inferência. A identificação das referências foi conferida por título e DOI ou PMID, considerando também a existência de correções

editoriais. O número de publicações não foi utilizado como equivalente ao número de amostras independentes, e não se calculou um total agregado de participantes.

A apreciação crítica considerou aspectos como presença de randomização, cegamento, grupo controle, tamanho da amostra, perdas de seguimento, duração da intervenção, seleção por biomarcadores e distinção entre desfechos primários, secundários e exploratórios. Não foi realizada, nesta etapa, classificação formal do risco de viés por instrumento padronizado, nem avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE. Dessa forma, as observações metodológicas apresentadas correspondem a uma análise crítica descritiva, sem atribuição de escores ou categorias formais de qualidade.

A síntese foi conduzida de forma narrativa, organizando os achados segundo a condição clínica, a intervenção e a contribuição dos marcadores inflamatórios. Foram diferenciados os resultados referentes à depressão unipolar, à depressão bipolar, à mania e à manutenção do transtorno bipolar. Resultados negativos nos desfechos primários foram preservados como tal, mesmo diante de sinais favoráveis em análises secundárias ou de subgrupos. Associações observacionais e alterações concomitantes de biomarcadores e sintomas não foram interpretadas como demonstração de causalidade ou de mediação imunológica. Não foi realizada metanálise, considerando a diversidade dos desenhos, populações, intervenções e desfechos, além da ausência de extração quantitativa integral padronizada. As referências foram numeradas conforme a ordem de sua primeira citação no manuscrito, mantendo-se o mesmo número nas citações subsequentes, de acordo com o sistema Vancouver.

RESULTADOS

O conjunto analisado compreendeu 40 publicações originais, publicadas entre 2006 e 2026, das quais 35 investigaram intervenções terapêuticas e cinco examinaram associações longitudinais, predição de resposta ou relações entre inflamação e características cerebrais. Os estudos de intervenção incluíram ensaios randomizados e investigações abertas, com diferenças quanto ao diagnóstico, à fase clínica, ao tratamento concomitante e à seleção por marcadores inflamatórios. Predominaram avaliações de sintomas depressivos, mas também foram identificadas pesquisas sobre mania,

funcionamento e manutenção do transtorno bipolar. Os resultados foram sintetizados narrativamente, sem estimativa combinada de efeito.

Entre os agentes dirigidos a citocinas, o infliximabe não demonstrou superioridade antidepressiva na amostra global do ensaio de depressão resistente. Entretanto, a relação entre PCR basal e evolução clínica indicou possível modificação do efeito pelo estado inflamatório, com sinal favorável entre participantes com concentrações mais elevadas do marcador (5). Na depressão bipolar, outro ensaio com infliximabe também apresentou resultado principal negativo, acompanhado de achados exploratórios relacionados ao histórico de adversidades na infância (6). O estudo com tocilizumabe incluiu 30 participantes selecionados por depressão de difícil tratamento e inflamação sistêmica persistente. Não houve diferença significativa no desfecho primário, embora algumas medidas tenham apresentado evolução numericamente favorável durante o acompanhamento de quatro semanas (7).

Os resultados com celecoxibe variaram entre os estudos. Ensaios pequenos encontraram maior redução dos sintomas quando o medicamento foi associado à reboxetina ou à fluoxetina (11,12). Na associação com sertralina, Abbasi et al. observaram melhora clínica acompanhada de redução da IL-6, com diferença entre os grupos de aproximadamente 3,35 pontos na redução da HAM-D (13). No estudo com mulheres em primeiro episódio depressivo, a vantagem foi mais evidente na quarta semana e menos consistente ao término das oito semanas (14). Em contraste, Simon et al. não identificaram superioridade antidepressiva global da associação, apesar de relações exploratórias entre o fator inibidor da migração de macrófagos e a resposta terapêutica (15).

Na bipolaridade, o ensaio de Nery et al. apresentou sinais de melhora inicial com celecoxibe, sem benefício sustentado claramente demonstrado no desfecho final (16). Os dois estudos sobre mania também foram discordantes: Arabzadeh et al. observaram vantagem da associação com valproato, enquanto Faridhosseini et al. encontraram melhora em ambos os grupos, sem diferença significativa na trajetória dos sintomas atribuível ao celecoxibe (17,18). Adicionalmente, o ensaio multicêntrico com 266 participantes com depressão bipolar não demonstrou benefício adicional de

celecoxibe ou minociclina, isoladamente ou em combinação (8).

A investigação de minociclina e aspirina em desenho fatorial adaptativo apresentou sinal favorável para resposta clínica à combinação, mas os resultados não foram uniformes entre os diferentes desfechos (19). No TDM, Dean et al. não encontraram superioridade da minociclina na MADRS, embora algumas medidas secundárias de funcionamento e qualidade de vida tenham favorecido a intervenção (20). Um ensaio piloto em depressão resistente apresentou resultado positivo (21), enquanto o estudo de Nettis et al., com seleção por PCR ≥1 mg/L, foi negativo na análise principal e encontrou sinal de benefício em análise posterior do subgrupo com PCR ≥3 mg/L (22). No ensaio multicêntrico de Hellmann-Regen et al., a minociclina não foi superior ao placebo, com diferença estimada de 1,46 ponto na MADRS e intervalo de confiança de 95% de −1,04 a 3,96 (9).

Os estudos com NAC também apresentaram resultados heterogêneos. Na bipolaridade, um ensaio de 24 semanas encontrou melhora dos sintomas depressivos e de medidas funcionais, mas não demonstrou vantagem no tempo até novo episódio de humor (23). O estudo posterior de manutenção não identificou diferença significativa entre continuidade da NAC e placebo após a fase inicial aberta (24). No TDM, o ensaio com 252 participantes foi negativo no desfecho primário ao término de 12 semanas, apesar de sinais favoráveis em avaliações secundárias e posteriores (25). Porcu et al. observaram benefício sobre depressão e ansiedade no subgrupo com PCR-us >3 mg/L, acompanhado de redução do marcador (26). A combinação de NAC e aspirina, avaliada em apenas 24 pacientes com depressão bipolar, apresentou estimativas exploratórias favoráveis ao final de 16 semanas, sem efeito demonstrado sobre PCR ou IL-6 (27).

A pioglitazona produziu melhora sintomática em estudos abertos com depressão e obesidade abdominal ou disfunção metabólica, bem como em alguns ensaios controlados. Na depressão maior, o estudo aberto de Kemp et al. encontrou redução dos escores depressivos (28), enquanto Sepanjnia et al. observaram maior resposta e remissão com pioglitazona associada ao citalopram (29). Na depressão bipolar, foram relatados resultados favoráveis em investigação aberta com alterações metabólicas e em ensaio adjuvante ao lítio (30,31). Lin et al. identificaram relações entre características metabólicas e resposta em depressão não remitida (32).

Entretanto, Aftab et al. não confirmaram superioridade sobre placebo em um ensaio de oito semanas na depressão bipolar (33).

Nas investigações com ômega-3, o perfil inflamatório basal foi associado à resposta diferencial ao EPA (34). No ensaio de determinação de dose com 61 participantes com sobrepeso ou obesidade e PCR-us elevada, a resposta foi numericamente maior com EPA 4 g/dia do que com placebo, mas sem significância estatística. Os resultados biológicos também não demonstraram redução consistente de todos os marcadores predefinidos (35).

Entre os estudos com estatinas e aspirina, o ensaio em jovens com depressão não demonstrou superioridade de rosuvastatina ou aspirina no desfecho primário (36). A sinvastatina também apresentou resultados negativos na depressão resistente e quando associada ao escitalopram em pacientes com depressão e obesidade (37,10). Em contrapartida, o estudo de atorvastatina em dose elevada associada à fluoxetina relatou melhora clínica e alterações nos marcadores investigados (38). Bai et al. encontraram melhora depressiva e funcional com aspirina ou atorvastatina em uma pequena amostra selecionada por desregulação inflamatória, mas as alterações imunológicas não seguiram um padrão uniforme de redução dos indicadores avaliados (39). A Tabela 1 evidencia a síntese dos resultados clínicos por intervenção.

Tabela 1 - Síntese dos resultados clínicos por intervenção.

Intervenção	Populações investigadas	Principais achados	Referências
Infliximabe e tocilizumabe	Depressão resistente ou de difícil tratamento; depressão bipolar	Ausência de superioridade nos desfechos principais; sinais exploratórios relacionados à inflamação basal e a características clínicas.	5–7
Celecoxibe	Depressão maior, depressão bipolar e mania	Resultados positivos em alguns ensaios pequenos; ausência de replicação consistente e resultados negativos em outras avaliações.	8,11–18
Minociclina, isolada ou em	Depressão maior, resistente e bipolar	Benefícios em estudos pilotos ou medidas secundárias; ensaios	8,9,19–22

Intervenção	Populações investigadas	Principais achados	Referências
combinação		multicêntricos sem superioridade global.	
NAC, isolada ou associada à aspirina	Depressão maior e bipolar; manutenção do TB	Melhora em determinados estudos e subgrupos; resultados negativos em desfechos primários e na manutenção.	23–27
Pioglitazona	Depressão maior e bipolar, com ou sem alterações metabólicas	Sinais favoráveis em estudos abertos e pequenos ensaios; eficácia não confirmada em outro ensaio bipolar.	28–33
Ômega-3, especialmente EPA	Depressão maior; amostras estratificadas por inflamação	Possível modificação da resposta pela inflamação; vantagem numérica da dose maior sem confirmação estatística.	34,35
Estatinas e aspirina	Depressão em jovens, resistente, associada à obesidade e transtornos afetivos	Resultados predominantemente negativos nos ensaios citados de rosuvastatina e sinvastatina; sinais positivos em estudos menores com atorvastatina ou aspirina.	10,36–39

Fonte: elaborada pelos autores com base nas publicações analisadas. Intervenções combinadas aparecem em mais de uma linha; as categorias não representam conjuntos independentes de estudos. Os achados não constituem uma classificação formal da certeza da evidência.

A avaliação dos biomarcadores identificou diferentes funções para os indicadores inflamatórios: associação com risco posterior, correlação com características clínicas e cerebrais e possível modificação da resposta terapêutica. Na coorte ALSPAC, concentrações mais elevadas de IL-6 na infância foram associadas à depressão aos 18 anos, com razão de chances ajustada de 1,55 e intervalo de confiança de 95% de 1,13 a 2,14 (1). Em pacientes deprimidos, foram observadas relações entre PCR plasmática e liquórica e entre inflamação periférica e menor conectividade em circuitos relacionados à recompensa e à atividade motora (2,3). A análise de Uher et al. identificou resposta diferencial ao escitalopram e à nortriptilina conforme a PCR basal (4).

A investigação de Cha et al. acrescentou a cronicidade como característica associada à relação entre

inflamação e conectividade cerebral. A análise incluiu 201 participantes com dosagem de PCR e neuroimagem de difusão, dos quais 120 apresentaram exames funcionais utilizáveis. As associações entre inflamação e características da substância branca variaram conforme a cronicidade da depressão, sem avaliação direta de uma intervenção imunomoduladora (40).

Tabela 2- Principais achados relacionados aos biomarcadores e à caracterização inflamatória.

Marcador ou abordagem	Achado observado	Limite da interpretação	Referências
IL-6 na infância	Associação com maior probabilidade de depressão no início da vida adulta.	Associação longitudinal não demonstra que reduzir IL-6 preveniria depressão.	1
PCR no plasma e no líquido cefalorraquidiano	Relação entre indicadores inflamatórios periféricos e centrais.	PCR periférica não equivale a medida direta de ativação microglial.	2
PCR e neuroimagem	Associações com conectividade de circuitos de recompensa e com características da substância branca, considerando a cronicidade.	Estudos observacionais não demonstram reversibilidade das alterações com tratamento.	3,40
PCR basal e resposta terapêutica	Resposta diferencial a antidepressivos e sinais de benefício em alguns subgrupos tratados com agentes imunomoduladores.	Pontos de corte e análises variaram; não foi estabelecida uma regra clínica uniforme.	4,5,22,26,34,35
MIF, IL-6 e outros indicadores imunológicos	Associações exploratórias com resposta e alterações durante determinadas intervenções.	Mudanças concomitantes de biomarcadores e sintomas não comprovam mediação causal.	13,15,19,38,39

Fonte: elaborada pelos autores com base nas publicações analisadas. PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina-6; MIF: fator inibidor da migração de macrófagos.

ISSN: **2764-4006** | www.revistacientificaipedss.com

No conjunto, os resultados não evidenciaram um padrão uniforme de benefício clínico das intervenções investigadas. Os sinais favoráveis concentraram-se em determinados estudos pequenos, combinações terapêuticas ou análises de subgrupos, enquanto diferentes ensaios com maior número de participantes apresentaram desfechos primários negativos. A seleção por inflamação também não assegurou resposta, e os estudos utilizaram critérios distintos para caracterizar esse estado. Não foi identificado um limiar inflamatório comum, prospectivamente validado entre as intervenções, que permitisse estabelecer indicação terapêutica a partir de um único biomarcador.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que a inflamação sistêmica constitui uma dimensão relevante para compreender a heterogeneidade dos transtornos do humor, mas sua identificação não implica, automaticamente, benefício com intervenções imunomoduladoras. As associações entre marcadores inflamatórios, manifestações clínicas e características cerebrais oferecem sustentação para a investigação dessa abordagem, enquanto os ensaios terapêuticos apresentam resultados inconsistentes. A interpretação conjunta dessas evidências exige distinguir três questões: a participação da inflamação na fisiopatologia, sua capacidade de predizer resposta e a possibilidade de modificar os desfechos clínicos por meio de uma intervenção específica. Embora relacionadas, essas questões não são equivalentes, e o avanço em uma delas não resolve necessariamente as demais (1–7).

A associação longitudinal entre IL-6 na infância e depressão no início da vida adulta sugere que a ativação inflamatória pode anteceder o aparecimento do transtorno em parte dos indivíduos. Entretanto, a precedência temporal não elimina confundimento residual nem demonstra que a inflamação seja suficiente para produzir depressão (1). De maneira complementar, as relações entre PCR periférica, indicadores no líquido cefalorraquidiano e conectividade cerebral aproximam a investigação sistêmica de processos relevantes para o funcionamento do sistema nervoso central (2,3). Esses resultados sustentam a plausibilidade biológica da interface imunidade–humor, mas não autorizam interpretar qualquer elevação de PCR

como evidência de neuroinflamação causal ou como indicação imediata de tratamento imunomodulador.

A heterogeneidade clínica representa um elemento central nessa interpretação. Os estudos de neuroimagem relacionaram a inflamação a circuitos envolvidos em recompensa, motivação e atividade psicomotora, sugerindo que determinados domínios sintomáticos podem apresentar maior associação com alterações imunológicas (3). A influência da cronicidade sobre as relações entre PCR e características da substância branca acrescenta outra fonte de variação, indicando que pacientes com diferentes trajetórias de doença podem não compartilhar o mesmo padrão biológico (40). Como hipótese para pesquisas futuras, esses achados favorecem a avaliação conjunta de sintomas específicos, duração do episódio e marcadores inflamatórios. Contudo, ainda não demonstram que selecionar participantes por essas características aumente a eficácia de determinada intervenção.

A PCR ocupa posição de destaque por sua presença recorrente nos estudos, mas suas aplicações precisam ser diferenciadas. Uma associação entre PCR e gravidade clínica caracteriza uma relação com o estado do paciente; uma interação entre PCR e tratamento sugere possível valor preditivo; já a redução da PCR durante a intervenção indica uma alteração biológica que pode ou não acompanhar benefício clínico. O estudo de Uher et al. contribui principalmente para a segunda possibilidade, ao identificar resposta diferencial ao escitalopram e à nortriptilina conforme o nível basal do marcador (4). Os ensaios com infliximabe, minociclina, NAC e EPA também levantaram hipóteses de modificação da resposta pela inflamação, mas utilizaram diferentes critérios e apresentaram resultados de consistência limitada (5,22,26,34,35). Portanto, a recorrência da PCR na literatura não equivale à validação de um único ponto de corte aplicável a todos os tratamentos.

Os estudos com bloqueadores de citocinas são especialmente informativos porque avaliam intervenções dirigidas a alvos imunológicos definidos. A ausência de superioridade global do infliximabe na depressão resistente e na depressão bipolar mostra que o bloqueio de TNF não produz benefício antidepressivo uniforme nas populações investigadas (5,6). O sinal relacionado à inflamação basal no primeiro ensaio permanece relevante como hipótese, mas depende de confirmação prospectiva em amostras

dimensionadas para testar essa interação. De forma semelhante, o resultado principal negativo do estudo com tocilizumabe limita conclusões sobre eficácia, ainda que sua seleção por inflamação persistente e suas tendências exploratórias justifiquem novas investigações (7). A especificidade do alvo farmacológico, portanto, não elimina a necessidade de identificar adequadamente a população, o momento de intervenção e o desfecho clínico pertinente.

Outra característica recorrente foi a divergência entre resultados favoráveis de estudos pequenos e achados negativos em ensaios com maior número de participantes. Essa diferença é evidente na investigação da minociclina: um estudo piloto em depressão resistente apresentou benefício expressivo, enquanto o ensaio multicêntrico posterior não demonstrou superioridade sobre placebo (9,21). Na depressão bipolar, a ausência de benefício no estudo com 266 participantes também contrasta com sinais anteriores provenientes de investigações menores e combinações terapêuticas (8,19). A divergência pode refletir diferenças clínicas e metodológicas, além de imprecisão das estimativas em amostras reduzidas. Entretanto, a presente revisão não permite determinar a contribuição de cada fator nem demonstrar viés de publicação. O resultado prático é a necessidade de atribuir maior peso à consistência entre estudos do que à magnitude isolada de um efeito inicial.

A avaliação dos desfechos também modifica a interpretação. Nos estudos de Dean et al. e Berk et al., resultados favoráveis em funcionamento, qualidade de vida, avaliações posteriores ou subgrupos coexistiram com ausência de superioridade no desfecho primário de sintomas depressivos (20,25). Essas medidas podem representar benefícios relevantes e merecem investigação própria, mas não devem substituir retrospectivamente a hipótese principal do ensaio. O mesmo cuidado se aplica à melhora precoce que não se mantém ao final do acompanhamento, como observado em parte da investigação com celecoxibe (14,16). Para futuras pesquisas, a escolha prévia de desfechos centrados em dimensões clínicas específicas pode melhorar a correspondência entre a hipótese biológica e o efeito que se pretende detectar.

A diversidade dos mecanismos farmacológicos impõe uma limitação adicional à atribuição dos resultados à imunomodulação. NAC, pioglitazona,

ômega-3 e estatinas apresentam ações que ultrapassam uma única via inflamatória. Assim, a melhora observada durante seu uso não demonstra que a redução da inflamação tenha sido o mecanismo responsável (23,28–35,38). A coexistência de alterações clínicas e laboratoriais fortalece uma hipótese mecanística, mas a demonstração de mediação exige evidências adicionais sobre sequência temporal e relação entre intervenção, mudança biológica e desfecho. A ausência de alteração de PCR e IL-6 no pequeno estudo com NAC e aspirina, apesar de estimativas clínicas favoráveis, exemplifica essa dificuldade de atribuição (27).

Os ensaios com estatinas tornam particularmente clara a distinção entre efeito biológico e benefício antidepressivo. A sinvastatina não demonstrou superioridade na depressão resistente nem quando associada ao escitalopram em pacientes com depressão e obesidade (10,37). Neste último contexto, a melhora de parâmetros cardiometabólicos não se traduziu em vantagem sobre os sintomas depressivos, indicando que esses resultados não são intercambiáveis (10). Os achados positivos com atorvastatina precisam ser interpretados à luz das diferenças de dose, população, tratamento concomitante e desenho, sem presumir um efeito comum a toda a classe (38,39). Além disso, o aumento de receptores solúveis observado por Bai et al. evidencia que a resposta imunológica não pode ser resumida como redução uniforme de todos os marcadores (39).

As diferenças entre depressão unipolar, depressão bipolar, mania e manutenção também impedem tratar os transtornos do humor como uma população terapêutica única. Os resultados discordantes do celecoxibe na mania não esclarecem sua eficácia antidepressiva, assim como a melhora de sintomas depressivos durante um episódio não comprova prevenção de recorrências (17,18,23,24). A comparação entre os estudos de NAC é ilustrativa: o benefício sintomático observado no ensaio inicial não foi acompanhado de confirmação de eficácia no estudo posterior de manutenção (23,24). Essa distinção deve orientar tanto a organização das evidências quanto a formulação de novas perguntas de pesquisa, preservando a especificidade de cada fase clínica.

A avaliação da segurança permanece igualmente limitada pela dimensão e pela duração de parte dos estudos. Amostras pequenas e acompanhamentos breves

oferecem pouca precisão para estimar eventos incomuns ou consequências do uso prolongado. Portanto, ausência de diferença significativa em eventos adversos não deve ser interpretada como comprovação de segurança ampla. Como esta revisão não realizou extração quantitativa padronizada dos eventos adversos, também não é possível estabelecer uma comparação confiável de segurança entre as intervenções. A interpretação clínica deve permanecer restrita às populações, doses e períodos efetivamente investigados.

As limitações do próprio processo de revisão afetam o alcance das conclusões. A composição dirigida de uma base de 40 publicações, sem registro completo das etapas de identificação e exclusão, não permite assegurar abrangência exaustiva e pode ter deixado de recuperar estudos relevantes. O acesso variável aos textos completos restringe a conferência de aspectos metodológicos e análises suplementares. A ausência de avaliação formal do risco de viés e da certeza da evidência impede atribuir categorias padronizadas de confiança aos resultados. Além disso, a síntese narrativa não produz uma estimativa combinada de efeito, e a possível sobreposição de amostras entre publicações exige cautela ao interpretar o volume de evidência disponível.

As prioridades de pesquisa decorrentes desses achados incluem ensaios com seleção inflamatória prospectiva, definição prévia de análises de interação, medidas repetidas de biomarcadores e acompanhamento suficiente para avaliar persistência do benefício e segurança. Também é necessário verificar se a combinação de marcadores, características metabólicas, domínios sintomáticos e cronicidade acrescenta capacidade preditiva em relação a indicadores isolados. Para a psiquiatria de precisão, o desafio não se limita a demonstrar diferenças biológicas entre pacientes, mas envolve comprovar que utilizar essas diferenças para orientar uma decisão produz melhores resultados clínicos. Até que essa utilidade seja demonstrada de maneira consistente, a imunomodulação permanece uma linha de investigação promissora, com benefícios potenciais circunscritos e importantes incertezas sobre seleção de pacientes e eficácia sustentada.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa identificou evidências de associação entre

inflamação sistêmica, manifestações clínicas e variabilidade da resposta terapêutica nos transtornos do humor. Entretanto, os resultados das intervenções imunomoduladoras foram heterogêneos e não sustentam sua utilização generalizada como estratégia antidepressiva ou estabilizadora do humor. Benefícios observados em alguns estudos pequenos e subgrupos coexistiram com resultados negativos em ensaios maiores, evidenciando a distância entre plausibilidade biológica e eficácia clínica demonstrada.

Os biomarcadores inflamatórios, especialmente a proteína C-reativa, apresentaram potencial para caracterizar diferenças entre pacientes e investigar possíveis modificadores da resposta. Contudo, não foi estabelecido um limiar uniforme e prospectivamente validado para orientar a escolha das intervenções analisadas. Da mesma forma, a redução de marcadores inflamatórios não correspondeu necessariamente à melhora dos sintomas, e alterações concomitantes não comprovaram mediação causal.

Essas conclusões devem ser consideradas à luz da busca dirigida, do acesso variável aos textos completos e da ausência de avaliação formal do risco de viés e da certeza da evidência. Estudos futuros devem priorizar seleção prospectiva de participantes, desfechos clínicos previamente definidos, avaliação de mecanismos e acompanhamento suficiente para examinar eficácia sustentada e segurança. A contribuição da imunomodulação para a psiquiatria de precisão dependerá da demonstração de que a identificação de perfis inflamatórios permite decisões terapêuticas capazes de melhorar, de maneira reproduzível, os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, Pan Z, Carmona NE, Shekotikhina M, et al. Efficacy of adjunctive infliximab vs placebo in the treatment of adults with bipolar I/II depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2019;76(8):783-90. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0779.
3. Foley ÉM, Turner N, Margelyte R, Jones HJ, Kaser M, Lewis G, et al. Interleukin 6 as a treatment target for

depression: a proof-of-concept randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2026;83(8):857-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2026.1053.

4. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. Mol Psychiatry. 2006;11(7):680-4. doi: 10.1038/sj.mp.4001805.
5. 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.
6. 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.
7. Majd M, Hashemian F, Hosseini SM, Vahdat Shariatpanahi M, Sharifi A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of sertraline in treatment of drug-naive depressed women: a pilot study. Iran J Pharm Res. 2015;14(3):891-9. PMID: 26330878.
8. Simon MS, Burger B, Weidinger E, Arteaga-Henríquez G, Zill P, Musil R, et al. Efficacy of sertraline plus placebo or add-on celecoxib in major depressive disorder: macrophage migration inhibitory factor as a promising biomarker for remission after sertraline—results from a randomized controlled clinical trial. Front Psychiatry. 2021;12:615261. doi: 10.3389/fpsyt.2021.615261.
9. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Hum Psychopharmacol. 2008;23(2):87-94. doi: 10.1002/hup.912.
10. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, et al. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Bipolar Disord. 2015;17(6):606-14. doi: 10.1111/bdi.12324.
11. Faridhosseini F, Talaei A, Shahini N, Salimi Z, Eslamzadeh M, Ahrari S, et al. Does celecoxib with sodium valproate have an augmentation effect on acute mania in bipolar disorder? A double-blind controlled clinical trial in Iran. Int Clin Psychopharmacol. 2023;38(5):336-41. doi: 10.1097/YIC.0000000000000454.
12. Savitz JB, Teague TK, Misaki M, Macaluso M, Wurfel BE, Meyer M, et al. Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2×2 double-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial. Transl Psychiatry. 2018;8(1):27. doi: 10.1038/s41398-017-0073-7.
13. Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, Husain MO, Hodsoll J, Ansari MA, et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2020;7(6):515-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30138-3.
14. Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M, Mohebbi M, Ng CH, Maes M, et al. Adjunctive

minocycline treatment for major depressive disorder: a proof of concept trial. Aust N Z J Psychiatry. 2017;51(8):829-40. doi: 10.1177/0004867417709357.

15. Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, Khoso AB, Rahman RR, Hamirani MM, et al. Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: a pilot randomised placebo-controlled trial. J Psychopharmacol. 2017;31(9):1166-75. doi: 10.1177/0269881117724352.
16. 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.
17. 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.
18. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial. Biol Psychiatry. 2008;64(6):468-75. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.022.
19. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B, et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. BMC Med. 2012;10:91. doi: 10.1186/1741-7015-10-91.
20. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Jeavons S, Tanious M, Kohlmann K, et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2014;75(6):628-36. doi: 10.4088/JCP.13m08454.
21. Porcu M, Urbano MR, Verri WA Jr, Barbosa DS, Baracat M, Vargas HO, et al. Effects of adjunctive N-acetylcysteine on depressive symptoms: modulation by baseline high-sensitivity C-reactive protein. Psychiatry Res. 2018;263:268-74. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.056.
22. Bauer IE, Green C, Colpo GD, Teixeira AL, Selvaraj S, Durkin K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of aspirin and N-acetylcysteine as adjunctive treatments for bipolar depression. J Clin Psychiatry. 2019;80(1):18m12200. doi: 10.4088/JCP.18m12200.
23. Kemp DE, Ismail-Beigi F, Ganocy SJ, Conroy C, Gao K, Obral S, et al. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder: a pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity. J Affect Disord. 2012;136(3):1164-73. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.033.
24. Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology. 2012;37(9):2093-100. doi: 10.1038/npp.2012.58.
25. Kemp DE, Schinagle M, Gao K, Conroy C, Ganocy SJ, Ismail-Beigi F, et al. PPAR-γ agonism as a modulator of mood: proof-of-concept

for pioglitazone in bipolar depression. CNS Drugs. 2014;28(6):571-81. doi: 10.1007/s40263-014-0158-2.
26. Zeinoddini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, Arbabi M, Farokhnia M, Salimi S, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Depress Anxiety. 2015;32(3):167-73. doi: 10.1002/da.22340.
27. Lin KW, Wroolie TE, Robakis T, Rasgon NL. Adjuvant pioglitazone for unremitted depression: clinical correlates of treatment response. Psychiatry Res. 2015;230(3):846-52. doi: 10.1016/j.psychres.2015.10.013.
28. Aftab A, Kemp DE, Ganocy SJ, Schinagle M, Conroy C, Brownrigg B, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pioglitazone for bipolar depression. J Affect Disord. 2019;245:957-64. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.090.
29. 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.
30. Mischoulon D, Dunlop BW, Kinkead B, Schettler PJ, Lamon-Fava S, Rakofsky JJ, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder with high inflammation: a randomized dose-finding clinical trial. J Clin Psychiatry. 2022;83(5):21m14074. doi: 10.4088/JCP.21m14074.
31. Berk M, Mohebbi M, Dean OM, Cotton SM, Chanen AM, Dodd S, et al. Youth Depression Alleviation with Anti-inflammatory Agents (YoDA-A): a randomised clinical trial of rosuvastatin and aspirin. BMC Med. 2020;18(1):16. doi: 10.1186/s12916-019-1475-6.
32. Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, Kiran T, Khan N, Ahmad F, et al. Effect of adjunctive simvastatin on depressive symptoms among adults with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230147. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0147.
33. Aldossary KM, Ali LS, Abdallah MS, Bahaa MM, Elmasry TA, Elberri EI, et al. Effect of a high dose atorvastatin as added-on therapy on symptoms and serum AMPK/NLRP3 inflammasome and IL-6/STAT3 axes in patients with major depressive disorder: randomized controlled clinical study. Front Pharmacol. 2024;15:1381523. doi: 10.3389/fphar.2024.1381523.
34. Otte C, Chae WR, Dogan DY, Piber D, Roepke S, Cho AB, et al. Simvastatin as add-on treatment to escitalopram in patients with major depression and obesity: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2025;82(8):759-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.0801.
35. Bai YM, Hsu JW, Liou YJ, Chen MH. Aspirin and atorvastatin augmentation treatment in patients with major affective disorders and inflammatory dysregulation: a 12-week randomised placebo-controlled study. Acta Neuropsychiatr. 2026;38:e12. doi: 10.1017/neu.2025.10050.
36. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. JAMA Psychiatry. 2014;71(10):1121-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. Cha J, Raj D, Choi KS, Rajendra JK, Nemeroff CB, Felger JC, et al. Impact of inflammation on white matter integrity and functional connectivity in chronic major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2026;99(8):660-70. doi: 10.1016/j.biopsych.2025.06.026.