

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

João Victor de Oliveira Rigaud¹
Tairane Monteiro Souza dos Santos¹
Magno Mercês Weyll Pimentel²
Caroline da Silva Barbosa²
William Azevedo Dunningham³

RESUMO

Objetivo: A depressão, uma das principais causas de incapacidade no mundo, tem sido abordada com terapias farmacológicas voltadas para desequilíbrios neuroquímicos, mas com resultados limitados. Recentemente, a teoria inflamatória da depressão tem ganhado destaque, sugerindo que processos inflamatórios desempenham um papel crucial na patogênese do transtorno. Este estudo visa realizar uma análise crítica do uso de anti-inflamatórios como estratégia adjuvante no tratamento da depressão. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática para reunir evidências sobre o uso dos anti-inflamatórios no manejo da depressão. Utilizando as recomendações PRISMA e a metodologia PICO, foram selecionados estudos das bases de dados PubMed, LILACS e Cochrane Library. O escopo incluiu estudos com foco nos desfechos relacionados à redução de sintomas depressivos com uso de AINEs. **Resultados:** A revisão incluiu 11 artigos elegíveis, com destaque para o celecoxib, que demonstrou benefícios em mais de 70% dos estudos, especialmente como adjuvante aos antidepressivos. Outros anti-inflamatórios, como o AAS e o ibuprofeno, foram avaliados, mas com resultados menos consistentes. Embora a maioria dos estudos tenha sugerido uma resposta positiva, foram identificados efeitos adversos que limitam a aplicabilidade clínica. **Conclusões:** Os resultados indicam que os anti-inflamatórios, particularmente o celecoxib, podem ser uma alternativa promissora no tratamento da depressão refratária, oferecendo uma abordagem mais acessível e com menores efeitos colaterais em comparação aos antidepressivos. No entanto, a eficácia e segurança devem ser avaliadas com cautela devido aos riscos associados. A pesquisa sugere a necessidade de estudos mais robustos para identificar biomarcadores inflamatórios que possam prever a resposta ao tratamento.

Palavras-chave: Depression; Inflammation and anti-inflammatory agents

ABSTRACT

Objective: Depression, one of the leading causes of disability worldwide, has been addressed with pharmacological therapies aimed at neurochemical imbalances, but with limited results. Recently, the inflammatory theory of depression has gained prominence, suggesting that inflammatory processes play a crucial role in the pathogenesis of the disorder. This study aims to carry out a critical analysis of the use of anti-inflammatory drugs as an adjuvant strategy in the treatment of depression. **Methods:** A systematic review was conducted to gather evidence on the use of anti-inflammatory drugs in the management of depression. Using the PRISMA recommendations and the PICO methodology, studies were selected from the PubMed, LILACS and Cochrane Library databases. The scope included studies focusing on outcomes related to the reduction of depressive symptoms with the use of NSAIDs. **Results:** The review included 11 eligible articles, with an emphasis on celecoxib, which demonstrated benefits in more than 70% of the studies, especially as an adjuvant to antidepressants. Other anti-inflammatory drugs, such as ASA and ibuprofen, were evaluated, but with less consistent results. Although most studies have suggested a positive response, adverse effects have been identified which limit clinical applicability. **Conclusions:** The results indicate that anti-inflammatory drugs, particularly celecoxib, may be a promising alternative in the treatment of refractory depression, offering a more effective treatment.

Keywords: Depression; Inflammation and anti-inflammatory agentes.

¹ Aluno do Curso de Medicina do Centro Universitário D. Pedro II – UNIDOMPEDRO – AFYA – Salvador – BA.

² Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário D. Pedro II – UNIDOMPEDRO – AFYA – Salvador – BA.

³ Curso de Medicina FTC, Faculdade Zarns, Salvador, Bahia, Brasil. Faculdade de Medicina da Bahia – FMB – UFBA, E-mail: wdunningham1@gmail.com

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo intitula uma grande classe de perturbações psicológicas, tendo todas em comum a apresentação de um humor triste, vazio ou irritável e suas consequentes disfunções somáticas e cognitivas¹. Doenças dessa grande síndrome estão entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes no mundo², destacado como a terceira causa de carga global de doença, ocupando o primeiro lugar em um futuro próximo a partir de projeções técnicas da Organização Mundial da Saúde³.

A hipótese inflamatória da depressão pode ser naturalmente deduzida posto que a inflamação é classicamente descrita como um fenômeno de defesa a agressões internas ou externas que sucede com a ativação de cascatas específicas e *upregulation* fisiológico de citocinas e mediadores inflamatórios⁴⁻¹⁰. Mas não se resume à vertente filosófica dedutiva, já que a proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6 parecem ser marcadores inflamatórios confiáveis no sangue periférico de indivíduos com depressão^{11, 12}, com isso novas pesquisas puderam traçar uma alternativa à fisiopatogênese dessa doença¹³. O atual tratamento farmacológico da depressão inclui dentre outros resultados, a falha terapêutica¹⁴. Logo, faz-se pensar na refutabilidade das teorias neurobiológicas que fundamentam a raiz da doença, as mesmas pelas quais drogas já amplamente utilizadas foram baseadas e criadas. Por isso, obtém-se como proposta, a instigação pela teoria inflamatória da depressão como fundamentação teórica para utilização de medicamentos menos onerosos, de fácil acesso e de menor efeito colateral, como os anti-inflamatórios - medicamentos que foram desenvolvidos a princípio para o tratamento dos processos inflamatórios e da dor aguda e crônica decorrente disso¹⁵. Essa resposta pode colaborar para o sucesso do tratamento de cerca de 300 milhões de pessoas diagnosticadas no mundo³, ao identificar, por exemplo, os anti-inflamatórios como medicamentos de baixo custo, muitos deles distribuídos gratuitamente pelas autoridades sanitárias.

MATERIAIS E MÉTODOS

O método de estudo adotado trata-se de uma revisão sistemática, onde os autores reuniram, analisaram e sintetizaram os achados oriundos de estudos primários, fundamentados em evidências científicas disponíveis sobre o tema proposto. Para isso, seguiram a seis etapas antes estabelecidas, como: elaboração da pergunta de pesquisa, busca na literatura, seleção de artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade das evidências, redação e publicação dos resultados¹⁶.

Estratégia de pesquisa e critérios de elegibilidade

Para um melhor aproveitamento da questão de investigação, foram adotadas as recomendações do *Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta Analyses of Studie* (PRISMA)¹⁷. Em consonância a isso, utilizou-se também a estratégia P.I.C.O - já consolidada na literatura científica¹⁸, cuja sigla representa um acrônimo norteador, onde: P – *Population*/População: Pessoas diagnosticadas com transtorno depressivo; I – *Intervention*/Intervenção: Uso dos fármacos anti inflamatórios; C – *Comparison*/Comparador: Tratamento com fármacos da classe dos antidepressivos; O – *Outcome*/Desfecho: Redução de desfechos sintomatológicos e tardios da depressão¹⁹⁻²¹.

A busca das publicações concernentes ao trabalho foram realizadas entre fevereiro a abril de 2024, nas bases de dados *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *Web of Science*, *Cochrane Library* e *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information* (LILACS), utilizando além do operador booleano AND, os termos e seus sinônimos definidos e validados segundo os descritores em ciências da saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH), em português, espanhol e inglês. Foram definidas três estratégias individuais de buscas (uma em conjunto para a Web of Science e Cochrane Library, e outras individuais para a PubMed e LILACS), combinando-se termos conforme palavras chaves (Quadro 01). Foi realizada busca manual das referências citadas nos artigos selecionados para identificação daqueles com potencial para inclusão no presente estudo.

Quadro 1 - Bases de dados, estratégias e resultados das buscas

Procedência	Estratégia de busca	Resultados
PubMed	("Depression"[MeSH Terms] OR "Depressive Disorder, Major"[MeSH Terms] OR "depressive symptoms") AND ("Anti-Inflammatory Agents"[MeSH Terms] OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents"[MeSH Terms] OR "Corticosteroids"[MeSH Terms] OR ibuprofen OR aspirin OR celecoxib) AND ("Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "symptom reduction" OR "inflammatory markers" OR "cytokines")	277
Web of Science + Cochrane Library	("Depression" OR "Major Depressive Disorder" OR "depressive symptoms") AND ("Anti-Inflammatory Agents" OR "NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Corticosteroids" OR ibuprofen OR aspirin OR celecoxib) AND ("Treatment Outcome" OR "symptom reduction" OR "inflammatory markers" OR "cytokines")	247 + 205
LILACS	((Depressão OR "Transtorno Depressivo Maior" OR "Depressive Disorder" OR "depressive symptoms") AND ("Anti-inflamatórios" OR "AINEs" OR "Corticosteroides" OR "Anti-Inflamatory Agents" OR ibuprofeno OR aspirina OR celecoxib) AND ("Desfechos de tratamento" OR "redução de sintomas" OR "marcadores inflamatórios" OR citocinas))	174

Origin	Search strategy	Results
PubMed	("Depression"[MeSH Terms] OR "Depressive Disorder, Major"[MeSH Terms] OR "depressive symptoms") AND ("Anti-Inflammatory Agents"[MeSH Terms] OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents"[MeSH Terms] OR "Corticosteroids"[MeSH Terms] OR ibuprofen OR aspirin OR celecoxib) AND ("Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "symptom reduction" OR "inflammatory markers" OR "cytokines")	277
Web of Science + Cochrane Library	("Depression" OR "Major Depressive Disorder" OR "depressive symptoms") AND ("Anti-Inflammatory Agents" OR "NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Corticosteroids" OR ibuprofen OR aspirin OR celecoxib) AND ("Treatment Outcome" OR "symptom reduction" OR "inflammatory markers" OR "cytokines")	247 + 205
LILACS	((Depressão OR "Transtorno Depressivo Maior" OR "Depressive Disorder" OR "depressive symptoms") AND ("Anti-inflamatórios" OR "AINEs" OR "Corticosteroides" OR "Anti-Inflamatory Agents" OR ibuprofeno OR aspirina OR celecoxib) AND ("Desfechos de tratamento" OR "redução de sintomas" OR "marcadores inflamatórios" OR citocinas))	174

Fonte: Elaborado pelos autores. Dados da pesquisa, 2024.

Extração e síntese dos dados

Dois pesquisadores realizaram as buscas nas referidas bases de dados e selecionaram independentemente os dados dos estudos incluídos. As divergências foram solucionadas por consenso entre os autores envolvidos com base nos níveis de evidências dos trabalhos e resposta à pergunta de investigação.

Foram considerados elegíveis os artigos publicados em português, espanhol e inglês, sem limite de data, disponíveis eletronicamente na íntegra e em livre acesso (Open Access) nas bases acima citadas e que trataram do uso de anti-inflamatórios para o tratamento da depressão. Os critérios de exclusão foram definidos como: dissertações e

monografias, carta ao editor, artigo de opinião, relatos de experiências e de casos, resumos em anais de eventos e capítulos de livro. Os artigos duplicados, foram considerados uma única vez.

A análise crítica dos estudos elegíveis baseou-se na avaliação por pares, primeiramente dos títulos, resumos e objetivos dos artigos encontrados, realizando a seleção dos textos conforme os critérios de inclusão supracitados para a análise integral. Nesta, utilizou-se a classificação dos níveis de evidência científica da

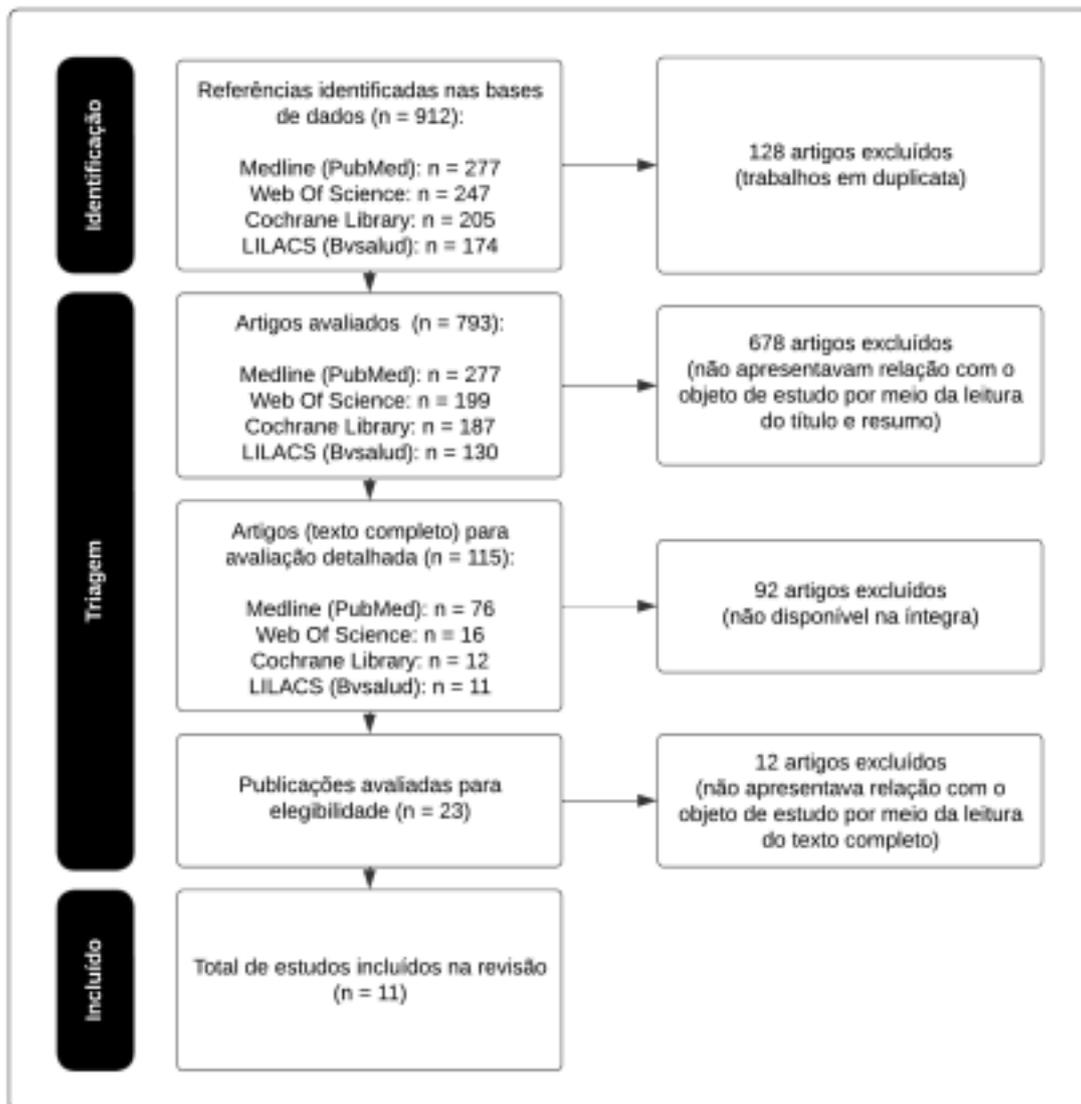
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) para os artigos inclusos, que abrange seis níveis, a saber: nível I, metanálise e revisão sistemática; nível II, ensaios clínicos randomizados; nível III, estudo com delineamento quase experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle; nível IV, estudos de coorte e caso-controle; nível V, relatório de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas; nível VI, evidências de estudos descritivos ou qualitativos.²²

Dessa forma, elaborou-se um quadro sinóptico (figura 1) contendo informações dos artigos inclusos, tais como: ano de publicação, autor e revista, tipo e país onde o estudo foi realizado além do nível de evidência, considerações temáticas e síntese das conclusões.

RESULTADOS

Foram encontrados 912 artigos nas bases de dados, a saber: 31%(277) PubMed, 27%(247) Web of Science, 23%(205) Cochrane Library e 19%(174) LILACS. Pautando-se nos critérios de elegibilidade e na análise detalhada e criteriosa das publicações, 901 artigos não atenderam aos critérios, equivalendo a: 75,4% não apresentavam relação com o objeto de estudo, 14% trabalhos em duplicatas e 10,6% não estavam disponíveis na íntegra em livre acesso (OpenAcess). Frente ao exposto, nesta revisão, foram selecionados onze artigos, sumarizados na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da revisão sistemática sobre o uso de anti-inflamatórios no tratamento da depressão¹⁷.



Fonte: Elaborado pelos autores. Dados da pesquisa, 2024.

Dos onze estudos elegíveis, 100% encontravam-se em língua inglesa, integralmente indexados na base de dados Pubmed. Destaca-se que quanto aos anos de publicação, incidiram entre 2006 e 2022. Os critérios de busca não incluíam corte temporal. Os países que conduziram estudos foram Canadá 18,3%(2), Dinamarca 18,3%(2), Estados Unidos 18,3%(2), Alemanha 9%(1), Austrália 9%(1), Brasil 9%(1), Coreia 9%(1), e Paquistão 9%(1).

Ocorreu predominância de desenho de estudo, estando revisão sistemática ou de literatura com 54,5%(6) sendo uma com metanálise, estudo experimental 9%(1), transversal 18,3%(2), ensaio clínico duplo-cego randomizado 9%(1) e estudo in vitro 9%(1).

Em 45% dos trabalhos selecionados o Transtorno Depressivo Maior é o problema estudado, enquanto a depressão no Transtorno Bipolar é citada em minoria 9%(1), restando 27%(3 artigos) que usam apenas a palavra “depressão” para descrever o transtorno, e 18,3%(2 artigos) que são direcionados para testes com ratos e que os materiais e métodos são drogas e produtos químicos. Quanto ao uso do inibidor da ciclooxigenase 2 (COX 2) celecoxib como adjuvante no tratamento para depressão, foi citado por 90% dos artigos, tendo 72%(8) como resultados positivos, 9%(1) como sendo contraditório e 9%(1) com desfechos negativos. Outros AINEs (Anti-inflamatório não esteroidal) como AAS e ibuprofeno foram citados, porém, com menor destaque. Tais estudos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1ª - Caracterização das publicações incluídas na revisão sistemática

Ano de publicação/ Autor/ Revista	Tipo e país do estudo / Nível de evidência	Considerações temáticas	Síntese das conclusões
2006 Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B et al. Mol Psychiatry	Ensaio clínico Alemanha II	Avaliar os efeitos de duas medicações no tratamento da depressão maior. Para isso, uma amostra de 40 pacientes sofrendo de um episódio depressivo agudo foram aleatoriamente designados para reboksetina e celecoxib ou para reboksetina mais placebo.	Após 6 semanas ambos os grupos de pacientes apresentaram melhora significativa nas pontuações da Escala de Depressão de Hamilton. No entanto, o grupo celecoxib apresentou melhora significativamente maior em comparação ao grupo que recebeu apenas reboksetina. O tratamento adicional com celecoxib tem efeitos positivos significativos na ação terapêutica da reboksetina em relação à sintomatologia depressiva.
2007 Myint AM, Steinbusch HW, Goeghegan L, Luchtman D, Kim YK, Leonard BE Neuroimmunomodulation	Experimento em animais Países Baixos IV	Esse estudo buscou analisar a associação entre alterações imunológicas e comportamentais no sangue e no cérebro no tratamento crônico com inibidor da COX-2 em ratos bulbecetomizados (OBX).	Os resultados deste estudo apoiaram o potencial papel terapêutico do inibidor da COX-2 celecoxib. É possível que as alterações comportamentais após a administração crônica de celecoxib em ratos OBX estejam associadas a uma atenuação de citocinas pró-inflamatórias no cérebro.
2011 Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF The Journal of Rheumatology	Revisão de literatura Canadá V	O objetivo desse estudo é fornecer uma visão geral das evidências recentes que abordam a teoria inflamatória da depressão e os efeitos de diferentes tratamentos, incluindo o inibidor da COX-2 celecoxib.	A inflamação está associada à depressão, com níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios em muitos pacientes. O inibidor COX-2 celecoxib mostrou melhorar a cognição, sugerindo que combater citocinas pró-inflamatórias pode ser uma abordagem terapêutica promissora para a depressão.
2015 Köhler O, Petersen L, Mora O, Gasse C. Brain Behav	Estudo transversal Dinamarca IV	O objetivo foi de investigar a eficácia do tratamento e os aspectos de segurança do uso concomitante de ISRS com AINEs ou paracetamol. Para isso foi utilizada uma amostra aleatória com 123.351 indivíduos.	O uso concomitante de ISRSs e AINEs ocorreu com frequência, e os resultados de eficácia e segurança variaram entre os AINEs individuais. Especialmente o ácido acetilsalicílico em baixas doses pode representar uma opção de tratamento antidepressivo adjuvante. O aumento do risco de mortalidade do uso concomitante de paracetamol precisa de mais investigação.
2016 Baune BT Current Topics in Behavioral Neurosciences	Revisão de literatura Austrália V	O estudo avaliou o papel dos anti-inflamatórios no tratamento da depressão, seja como monoterapia ou adjuvantes, analisando dados clínicos disponíveis e explorando sua eficácia e segurança em diferentes fases da doença, incluindo prevenção de recaídas.	Embora meta-análises apoiem o uso de AINEs na depressão aguda, o efeito geral é enviesado pelo celecoxib, com evidências mais robustas. A eficácia dos AINEs não seletivos da COX é limitada, e dados sobre aspirina são experimentais, justificando cautela no uso amplo e preventivo.
2016 Köhler O, Krogh J, Mora O, Benros ME Current Neuropharmacology	Revisão sistemática Dinamarca I	O estudo busca revisão acerca da associação entre inflamação e depressão, juntamente com as evidências atuais sobre o uso do tratamento anti-inflamatório na depressão. Com isso, abordam sobre a duração mais eficaz do tratamento e a identificação de pacientes que potencialmente responderem melhor a diferentes regimes de tratamento anti-inflamatório.	Observou-se que depressão e inflamação apresentam associação bidirecional, tendo os agentes anti-inflamatórios, como AINEs, inibidores de citocinas, estatinas, ácidos graxos, pioglitazona e corticosteróides, mostrado efeitos antidepressivos. Contudo, a complexidade inflamatória, evidências clínicas limitadas e potenciais efeitos adversos destacam a necessidade de cautela na aplicação clínica.

Fonte: Elaborado pelos autores. Dados da pesquisa, 2024.

Quadro 1b. Caracterização das publicações incluídas na revisão sistemática

Ano de publicação/ Autor/ Revista	Tipo e país do estudo / Nível de evidência	Considerações temáticas	Síntese das conclusões
2016 Rosenthal JD, Keiser R, Berk M, Keating LX, Winberg M, Baune BT et al. Bipolar Disorders	Revisão sistemática e metanálise Canadá I	Nesse estudo buscou-se, por meio de uma revisão qualitativa e quantitativa, determinar o efeito antidepressivo geral de agentes anti-inflamatórios adjuvantes no tratamento da depressão bipolar. Para isso foram utilizados ensaios clínicos concluídos e em andamento de agentes anti-inflamatórios para o transtorno bipolar.	Um efeito antidepressivo moderado foi observado para agentes anti-inflamatórios adjuvantes em comparação com a terapia convencional isolada no tratamento da depressão bipolar. Porém os autores encontram limitações relacionadas ao pequeno número de estudos e tamanho das amostras dos mesmos.
2017 Kopachina Feltes P, Doorduin J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA et al. Journal of Psychopharmacology	Revisão de literatura Brasil V	O objetivo do estudo é discutir sobre os ensaios pré-clínicos e clínicos que forneceram suporte para o tratamento com anti-inflamatórios não esteróides em pacientes deprimidos com comorbidades inflamatórias ou um perfil imunológico elevado, bem como evidências de propriedades anti-inflamatórias de antidepressivos padrão.	Os ISRSs demonstraram efeito anti-inflamatório, reduzindo citocinas pró-inflamatórias e sintomas depressivos, com boa tolerabilidade. A imipramina também mostrou benefícios anti-inflamatórios, limitando a neuroinflamação. A combinação de antidepressivos com AINEs pode ser eficaz em casos refratários, com AINEs mostrando bons resultados em comorbidades inflamatórias.
2019 Allison Di, Sharma B, Timmons BW Physiol Behav	Revisão sistemática Canadá I	Esse estudo buscou, por meio de ensaios clínicos randomizados, analisar o uso de estratégias de tratamento anti-inflamatório em indivíduos que demonstram concentrações elevadas de mediadores inflamatórios.	Entre 51 estudos, apenas um mostrou aumento inicial e redução significativa da inflamação com exercícios e meditação. Apesar do crescente interesse em tratamentos anti-inflamatórios para depressão, poucos estudam populações com concentrações basais elevadas, e muitos não induzem mudanças significativas, explicando a baixa eficácia observada.
2020 Shelkh NF Psychiatric	Transversal retrospectivo EUA III	Foi examinada a associação de AINEs prescritos à depressão entre adultos com condições inflamatórias crônicas em uma amostra nacionalmente representativa da população civil não institucionalizada dos EUA, utilizando dados sobre 10.713 adultos com condições crônicas inflamatórias.	Nesse estudo englobando todos os adultos (com e sem depressão) nos EUA, não observamos uma associação estatisticamente significativa de AINEs prescritos com a presença de depressão.
2022 Dawood S, Bano S, Bedaney AA Bioscience Report	Estudo in vitro Paquistão VI	O objetivo deste estudo foi testar os efeitos de seis anti-inflamatórios no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM), com foco na via da quinurelina e seu impacto na deficiência de serotonina. Utilizando docking molecular in silico, o estudo investigou a interação desses medicamentos com enzimas chave da via de degradação do triptofano, como TDO e IDO, visando compreender os mecanismos subjacentes ao efeito antidepressivo e anti-inflamatório desses fármacos.	Dos seis anti-inflamatórios testados, apenas o salicilato se encaixa fortemente no triptofano 2,3-dioxiquinase e, além do celecoxib, os outros cinco se encaixam no indoleamina 2,3-dioxiquinase. A inibição do triptofano 2,3-dioxiquinase contínua sendo a principal propriedade comum dos antidepressivos e a indução da mesma é o mecanismo mais provável de síntese deficiente de serotonina no TDM. A inibição do triptofano 2,3-dioxiquinase e o aumento da disponibilidade da Trp livre pelo salicilato podem sustentar o efeito antidepressivo da aspirina e distingui-la de outros anti-inflamatórios não esteróides.

Fonte: Elaborado pelos autores. Dados da pesquisa, 2024.

DISCUSSÃO

O tratamento da depressão com anti-inflamatórios representa um campo emergente e potencialmente promissor na Psiquiatria, especialmente para

pacientes com depressão refratária aos antidepressivos tradicionais^{14, 23}. A presente revisão examinou estudos relevantes sobre a eficácia dos anti-inflamatórios, com destaque para os inibidores da ciclooxigenase 2 (COX-2), como o celecoxib, no tratamento adjuvante da depressão²⁴. Dos artigos incluídos, 70% relataram efeitos benéficos do celecoxib associado a antidepressivos, enquanto uma minoria apresentou resultados contraditórios ou negativos. Esses dados refletem um avanço na compreensão da interface inflamação-depressão, sugerindo que um subgrupo de pacientes pode beneficiar-se da abordagem anti-inflamatória em paralelo ao tratamento antidepressivo convencional²⁵⁻²⁸.

A depressão é uma condição multifatorial que envolve complexas interações entre predisposições genéticas, neurobiologia e fatores externos, incluindo inflamação crônica, como demonstrado em diversos estudos²⁹. O modelo fisiopatológico que relaciona inflamação e depressão se baseia na observação de que pacientes com transtorno depressivo maior frequentemente apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR)^{11, 12, 30}. Essas citocinas pró-inflamatórias são conhecidas por interferirem na neurotransmissão, inibindo a síntese de serotonina e dopamina e promovendo a degradação de neurotransmissores essenciais para a regulação do humor^{4, 32}. Isso sugere que, em casos de inflamação crônica, o tratamento da depressão pode ser potencializado pela redução dos processos inflamatórios, o que corrobora a hipótese inflamatória da depressão^{29, 31, 32}.

Além disso, enquanto a maioria dos estudos revisados indicou resultados positivos, um dos estudos apresentou resultados negativos, e outro foi contraditório quanto à eficácia dos anti-inflamatórios como adjuvantes³³. Esse contexto destaca a importância de uma abordagem personalizada e a necessidade de identificar marcadores de inflamação que possam prever melhor a resposta ao tratamento. Autores sugerem que a PCR pode ser um indicador útil¹²; valores superiores a 3 mg/L poderiam identificar pacientes que mais provavelmente responderiam aos anti-inflamatórios, justificando sua inclusão no tratamento da depressão^{30, 34}. A partir destes dados consolidados, já podemos propor aplicabilidade clínica deste marcador

inflamatório como um prelúdio fundamental à prescrição de AINEs como coadjuvante no tratamento de pacientes com depressão.

No entanto, apesar dos dados promissores, é importante reconhecer as limitações do uso de anti-inflamatórios. Efeitos adversos, como aumento do risco de eventos

cardiovasculares e gastrointestinais, foram apontados em alguns estudos, e podem limitar sua indicação clínica^{35, 36}. Além disso, um estudo observou que os AINEs não apresentaram efeitos significativos em modelos animais^{29, 37, 38}, sugerindo que os efeitos dos anti-inflamatórios podem variar dependendo do fenótipo da depressão e de características individuais do paciente. Essa heterogeneidade destaca a necessidade de estudos mais aprofundados para identificar biomarcadores inflamatórios específicos e subgrupos de pacientes que realmente se beneficiariam desse tipo de intervenção³⁹. Entretanto, é crucial ponderar que, em casos de depressão não tratada, as consequências podem ser irreparáveis, como o suicídio, o que torna a sugestão de tratamento ainda mais relevante⁴⁰. Assim, embora existam riscos, há de ser considerada à luz do potencial benefício de evitar desfechos trágicos, como o agravamento da condição e a perda de vidas.

Por fim, os resultados obtidos indicam que a integração dos anti-inflamatórios ao tratamento da depressão ainda exige uma abordagem cautelosa e criteriosa⁴¹. É fundamental realizar mais estudos clínicos randomizados e ensaios experimentais que possam elucidar as condições sob as quais esses agentes são mais eficazes e seguros. Os achados iniciais, contudo, sugerem uma nova perspectiva terapêutica que pode inovar o tratamento da depressão, especialmente para aqueles que não respondem às terapias convencionais²³. Essa linha de pesquisa possui implicações significativas não só para o entendimento da patogênese da depressão, mas também para o desenvolvimento de tratamentos inovadores que melhorem a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A presente revisão sobre o uso de anti-inflamatórios no tratamento da depressão destaca um avanço significativo na compreensão da inter-relação entre inflamação e saúde mental. Os dados coletados indicam que, para um subgrupo de pacientes, especialmente aqueles com depressão refratária, a inclusão de inibidores da COX-2, como o celecoxib, pode oferecer benefícios notáveis. No entanto, é essencial abordar essa estratégia com cautela, considerando as potenciais limitações e efeitos adversos associados. Pela sua limitação metodológica, o presente trabalho pretende ainda instigar pesquisas a identificar marcadores e os mecanismos celulares subjacentes para apoiar a identificação de subgrupos relevantes que se beneficiariam do tratamento proposto ou potencialmente novos medicamentos antidepressivos com um efeito direcionado à inflamação.

REFERÊNCIAS

1. Association AP. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais Artmed Editora; 2014.
2. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515:181.
3. World Health O. Comprehensive mental health action plan 2013–2030. Geneva: World Health Organization; 2021.
4. Yao K, Dou B, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Fan Z, et al. Inflammation-the role of TRPA1 channel. *Front Physiol*. 2023;14:1093925.
5. Gusev E, Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int J Mol Sci*. 2022;23.
6. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): 2024. p.
7. Needham EJ, Helmy A, Zanier ER, Jones JL, Coles AJ, Menon DK. The immunological response to traumatic brain injury. *J Neuroimmunol*. 2019;332:112-25.
8. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57-79.
9. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:3-14.
10. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.
11. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:732-42.
12. 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;25:1301-11.
13. Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J Rheumatol Suppl*. 2011;88:48-54.
14. Hampf C, Scherf-Clavel M, Weiss C, Klupfel C, Stonawski S, Hommers L, et al. Effects of Anxious Depression on Antidepressant Treatment Response. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
15. Brunton LL, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics McGraw Hill; 2022.

16. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23:183-4.
17. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
18. Santos CMdC, Pimenta CAdM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007;15.
19. BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde. 2021.
20. Latorraca CdOC, Rodrigues M, Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R. Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar. *Diagnóstico e Tratamento*. 2019;24:59-63.
21. Donato H, Donato M. Stages for Undertaking a Systematic Review. *Acta Médica Portuguesa*. 2019;32:227-35.
22. Galvão CM. Níveis de evidência. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2006;19.
23. Gallagher PJ, Castro V, Fava M, Weilburg JB, Murphy SN, Gainer VS, et al. Antidepressant response in patients with major depression exposed to NSAIDs: a pharmacovigilance study. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1065-72.
24. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Muller 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;11:680-4.
25. 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;26:607-11.
26. Hang X, Zhang Y, Li J, Li Z, Zhang Y, Ye X, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-inflammatory Agents on Major Depressive Disorder: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:691200.
27. Köhler O, Petersen L, Mors O, Gasse C. Inflammation and depression: combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and NSAIDs or paracetamol and psychiatric outcomes. *Brain Behav*. 2015;5:e00338.
28. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2016;18:89-101.
29. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30:1-16.

30. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009;24:27- 53.
31. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants (Basel).* 2023;12.
32. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:597-606.
33. Allison DJ, Sharma B, Timmons BW. The efficacy of anti-inflammatory treatment interventions on depression in individuals with major depressive disorder and high levels of inflammation: A systematic review of randomized clinical trials. *Physiol Behav.* 2019;207:104-12.
34. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun.* 2019;81:24-40.
35. Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2002;52.
36. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:574-84.
37. Mattsson N, Yaong M, Rosengren L, Blennow K, Mansson JE, Andersen O, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of prostaglandin E2 and 15-(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid in multiple sclerosis. *J Intern Med.* 2009;265:459-64.
38. Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:9262-7.
39. Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:1381-91.
40. Lin Y, Wei Q, Luo S, Ye X, Zheng F, Zheng L, et al. The risk of suicidal intention in severe mental illness: An ecological perspective. *Psychol Psychother.* 2023;96:1044-61.
41. Baune BT. Are Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs Clinically Suitable for the Treatment of Symptoms in Depression-Associated Inflammation? *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:303-19.