



ANÁLISE DOS BIOMARCADORES NEUROINFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

1 Maycon Marwin da Silva, 2 Arthur Oliveira Silva Amaro, 3 Maria Rute de Souza Luna, 4 Raphael Alle Marie, 5 Fernanda Machado Nogueira Castro, 6 Jéssica Barbosa de Souza, 7 Fernanda Alves Quinaud, 8 Anderson Nascimento de Andrade, 9 Willian Lucas da Silva Coelho, 10 Katarina Anunciada de Moura, 11 Thaylini Querino dos Santos Conceição Borges, 12 Luís Eduardo Gomes Braga.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1p841-853>

Artigo recebido em 18 de Novembro e publicado em 24 de Janeiro de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: A depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição caracterizada pela ausência de resposta a pelo menos dois antidepressivos adequados, associada a alterações neuroinflamatórias e disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Biomarcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), têm papel relevante na fisiopatologia dessa condição. **Objetivo:** Realizar uma análise integrativa sobre biomarcadores neuroinflamatórios associados à DRT, discutindo mecanismos biológicos, intervenções terapêuticas e suas implicações clínicas. **Metodologia:** Foi conduzida uma revisão integrativa utilizando as bases PubMed e BVS, com os descritores "Biomarkers", "Depressive Disorder" e "Treatment-Resistant". Os critérios de inclusão consideraram artigos completos e livres, publicados entre 2000 e 2025, em português, inglês ou espanhol. Após a triagem, 15 artigos foram selecionados para análise. **Resultados e Discussão:** Os estudos destacaram níveis elevados de IL-6, TNF- α e PCR em pacientes com DRT, associados à disfunção do HHA e persistência dos sintomas. A cetamina mostrou eficácia ao modular a plasticidade sináptica e reduzir rapidamente os sintomas depressivos, embora os efeitos sejam transitórios. Além disso, biomarcadores eletrofisiológicos, como padrões de conectividade neural, oferecem insights adicionais para o manejo da DRT. A heterogeneidade metodológica, no entanto, dificulta a padronização dos resultados. **Conclusão:** Os biomarcadores neuroinflamatórios são fundamentais para compreender a DRT, mas limitações metodológicas impedem sua ampla aplicação clínica. Estudos futuros devem priorizar abordagens personalizadas, combinando terapias biológicas, psicossociais e comportamentais para otimizar os desfechos em pacientes com DRT.

Palavras-chave: Biomarcadores, Transtorno Depressivo Resistente ao Tratamento, Tratamento.

ANALYSIS OF NEUROINFLAMMATORY BIOMARKERS ASSOCIATED WITH TREATMENT RESISTANCE IN DEPRESSION

ABSTRACT

Introduction: Treatment-resistant depression (TRD) is a condition characterized by the absence of response to at least two adequate antidepressants, associated with neuroinflammatory alterations and dysfunctions in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Inflammatory biomarkers, such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), play a relevant role in the pathophysiology of this condition. **Objective:** To perform an integrative analysis on neuroinflammatory biomarkers associated with TRD, discussing biological mechanisms, therapeutic interventions and their clinical implications. **Methodology:** An integrative review was conducted using the PubMed and BVS databases, with the descriptors "Biomarkers", "Depressive Disorder" and "Treatment-Resistant". The inclusion criteria considered complete and free articles, published between 2000 and 2025, in Portuguese, English or Spanish. After screening, 15 articles were selected for analysis. **Results and Discussion:** Studies have highlighted elevated levels of IL-6, TNF- α , and CRP in patients with ESRD, associated with HPA dysfunction and persistent symptoms. Ketamine has shown efficacy in modulating synaptic plasticity and rapidly reducing depressive symptoms, although the effects are transient. Furthermore, electrophysiological biomarkers, such as neural connectivity patterns, offer additional insights for the management of ESRD. **Methodological heterogeneity**, however, makes it difficult to standardize results. **Conclusion:** Neuroinflammatory biomarkers are fundamental to understanding ESRD, but methodological limitations prevent their widespread clinical application. Future studies should prioritize personalized approaches, combining biological, psychosocial, and behavioral therapies to optimize outcomes in patients with ESRD.

Keywords: Biomarkers, Depressive Disorder, Treatment-Resistant

Instituição afiliada – Centro Universitário Maurício de Nassau, Centro Universitário do Pará, Faculdade Metropolitana de Manaus, Faculdade Metropolitana de Manaus, Centro Universitário Aparício Carvalho, Instituição De Educação Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora, Universidade Estadual do Ceará, Associação Caruaruense de Ensino Superior - Centro Universitário Tabosa de Almeida, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Universidade Federal Fluminense, Fundação Educacional Severino Sombra

Autor correspondente: Maycon Marwin da Silva smaycon36@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, afetando milhões de pessoas e acarretando prejuízos significativos à saúde pública e à economia global. Estima-se que aproximadamente 300 milhões de indivíduos sofram dessa condição, a qual é caracterizada por episódios recorrentes de alterações emocionais, cognitivas e comportamentais que afetam drasticamente a qualidade de vida (Borbély et al., 2022; Vignapiano et al., 2023).

Dentro do espectro dos transtornos depressivos, a depressão resistente ao tratamento (DRT) emerge como um desafio clínico e científico de alta relevância. Essa condição é caracterizada pela falta de resposta adequada a pelo menos dois tratamentos antidepressivos administrados de forma adequada, tanto em dosagem quanto em duração. Apesar dos avanços terapêuticos, uma parcela considerável dos pacientes com depressão permanece incapaz de alcançar a remissão (Borbély et al., 2022; Akil et al., 2018)

A heterogeneidade da depressão, tanto em termos de manifestações clínicas quanto de mecanismos subjacentes, contribui para as dificuldades no tratamento. Essa complexidade reflete-se na ausência de biomarcadores objetivos e confiáveis que possibilitem a estratificação de subgrupos de pacientes e a personalização das intervenções terapêuticas (O'connor et al., 2023).

Os biomarcadores neuroinflamatórios têm se destacado como potenciais mediadores da resistência ao tratamento em pacientes com depressão. Estudos recentes sugerem que alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR), estão intimamente relacionadas à desregulação da neuroplasticidade e à disfunção de circuitos neurais (Kraus et al., 2019; Borbély et al., 2022).

Além disso, a ativação persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), frequentemente associada ao estresse crônico, desempenha um papel crítico na perpetuação dos sintomas depressivos e na resistência ao tratamento. Evidências indicam que a disfunção desse eixo está associada a níveis elevados de cortisol, amplificando os processos neuroinflamatórios e dificultando a resposta terapêutica



(Kajumba *et al.*, 2024).

Apesar das evidências promissoras, a aplicação clínica dos biomarcadores neuroinflamatórios enfrenta desafios significativos. A variabilidade nas metodologias de mensuração, a ausência de padronização nos critérios diagnósticos e a falta de replicabilidade de resultados limitam a integração desses marcadores em abordagens clínicas (O'Connor *et al.*, 2023).

Dada a relevância clínica da DRT, diversas estratégias terapêuticas emergentes têm sido propostas. Intervenções farmacológicas inovadoras, como o uso de antagonistas de receptores NMDA (ex.: cetamina), e não farmacológicas, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva, têm mostrado efeitos positivos na modulação da neuroplasticidade e na redução da inflamação (Borbély *et al.*, 2022; Vignapiano *et al.*, 2023).

Adicionalmente, tecnologias digitais, como dispositivos vestíveis e ferramentas baseadas em inteligência artificial, têm se mostrado promissoras na identificação e monitoramento de biomarcadores associados à depressão. Essas tecnologias oferecem novas oportunidades para a coleta contínua e precisa de dados em ambientes reais, facilitando uma abordagem mais personalizada no manejo da condição (Kajumba *et al.*, 2024).

No entanto, lacunas importantes permanecem na literatura, especialmente em relação à validação desses biomarcadores em estudos clínicos de larga escala e à investigação de intervenções combinadas que possam abordar a multifatorialidade da DRT. A integração de dados moleculares, clínicos e digitais representa um caminho promissor para avançar no campo.

Assim, este artigo tem como objetivo principal realizar uma análise integrativa dos biomarcadores neuroinflamatórios associados à resistência ao tratamento da depressão. Busca-se compreender os mecanismos biológicos subjacentes, identificar os biomarcadores mais promissores e discutir suas implicações clínicas, contribuindo para o avanço de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas para essa população.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura para reunir estudos sobre o tema. A pesquisa incluiu 9 artigos da base Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Para isso, foram utilizados os descritores selecionados na plataforma DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings, sendo estes Biomarkers, Depressive Disorder e Treatment-Resistant com o uso do operador booleano “AND” 386 artigos foram encontrados e selecionados conforme os critérios de inclusão adotados: artigos completos e de livre acesso, publicados nos últimos 25 anos (2000-2025) e em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos incompletos, sem livre acesso ou fora do período e idiomas especificados.

Tabela 1: Descritores utilizados.

DeCS	Mesh
Biomarcadores	Biomarkers
Transtorno Depressivo Resistente Ao Tratamento	Depressive Disorder
Tratamento	Treatment Resistant

Fonte: Mesh Terms e DeCS (2025).

A seleção dos artigos foi conduzida a partir de uma identificação inicial com base na metodologia estabelecida. Primeiramente, foram considerados todos os artigos disponíveis após a aplicação dos filtros. Em seguida, iniciou-se o processo de triagem, que envolveu a exclusão de artigos que não atendiam ao tema do estudo após a leitura de seus títulos e resumos. Os artigos que passaram por essa primeira etapa foram então lidos e avaliados na íntegra para uma triagem mais detalhada. Somente aqueles que se adequaram completamente aos critérios de inclusão definidos foram selecionados para fazer parte da pesquisa.

A presente pesquisa esteve de acordo com os preceitos éticos das normas internacionais da Declaração de Helsinque, do Código de Nuremberg e da resolução de no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Outrossim, por terem sido utilizados dados secundários disponíveis, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a condução dos procedimentos metodológicos, foram selecionados 15 artigos disponíveis nas bases de dados PubMed e BVS. A aplicação dos filtros de busca, conforme descrito na tabela 2, resultou em 67 artigos encontrados. Após a análise dos resumos e a exclusão de artigos com base nos critérios estabelecidos, 15 artigos foram escolhidos para revisão completa.

Tabela 2: Estratégia utilizada para realização das buscas nas bases de dados.

Base de dados	Expressões de busca	Estudos encontrados	Estudos selecionados	Estudos incluídos na revisão
BVS	(Biomarkers AND Depressive Disorder AND Treatment-Resistant)	74	19	9
PubMed	(Biomarkers) AND (Depressive Disorder) AND (Treatment-Resistant)	312	20	6

Fonte: Elaboração do autor (2025).

Diversos estudos analisados destacaram a relação entre citocinas pró-inflamatórias e a persistência dos sintomas depressivos, especialmente em casos refratários às intervenções convencionais. O sIL-6R (receptor solúvel da interleucina-6) emergiu como um biomarcador promissor, com níveis significativamente mais altos em pacientes com RTD comparados aos pacientes em remissão. Além disso, o sIL-6R demonstrou ser preditivo da severidade dos sintomas e do fracasso terapêutico, sugerindo uma conexão direta com a via de sinalização trans-inflamatória mediada por IL-6 (Shadli et al., 2024; Yamasaki et al., 2020).

Adicionalmente, observou-se que a neuroinflamação, mediada pela ativação microglial e citocinas como TNF- α , IL-6 e sIL-6R, contribui para a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Essa disfunção resulta em níveis elevados de



cortisol e resistência à glicocorticoides, perpetuando a ativação inflamatória e contribuindo para a persistência dos sintomas depressivos. Esses mecanismos destacam a relação bidirecional entre processos inflamatórios sistêmicos e alterações neuropsiquiátricas (Murphy *et al.*, 2023)

No campo terapêutico, a cetamina demonstrou ser uma intervenção eficaz para RTD, particularmente em pacientes com disfunções inflamatórias associadas. Em ensaios clínicos, a cetamina promoveu uma modulação significativa na plasticidade sináptica e na liberação de fatores neurotróficos, como o BDNF. A rápida redução dos sintomas depressivos foi associada à normalização das redes glutamatérgicas e inflamatórias. No entanto, os efeitos foram transitórios, destacando a necessidade de estratégias complementares para prolongar os benefícios terapêuticos (Yamasaki *et al.*, 2020).

Ainda, estudos sugerem que biomarcadores neurofisiológicos, como a complexidade neural medida por EEG, podem complementar a análise inflamatória, oferecendo insights sobre a dinâmica de redes corticais em resposta a terapias inovadoras. Alterações nos padrões de conectividade neural foram observadas em pacientes tratados com cetamina, reforçando a importância de integrar biomarcadores biológicos e neurofisiológicos para uma abordagem mais robusta e personalizada (Shadli *et al.*, 2024).

Os dados recentes reforçam a relevância de biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), na estratificação de pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT). Um estudo mostrou que pacientes com DRT apresentam níveis significativamente elevados de PCR em comparação com controles saudáveis, mesmo após ajuste por fatores como índice de massa corporal (IMC) (Haroon *et al.*, 2018).

Este aumento foi associado a sintomas vegetativos, ansiedade e traumas infantis, sugerindo que a inflamação periférica contribui para uma fenotipagem distinta em subgrupos de pacientes. Esses achados ressaltam a importância de intervenções específicas para vias inflamatórias no manejo da DRT (Chamberlain *et al.*, 2018).

Além disso, os efeitos rápidos e duradouros da cetamina em pacientes com



DRT têm sido amplamente estudados, com foco em biomarcadores eletrofisiológicos e neurotróficos. A administração de cetamina mostrou um aumento significativo na potência de oscilações gama, um marcador de potenciação sináptica e plasticidade neural (Fiori et al., 2017).

Estudos longitudinais observaram que o aumento na potência gama após a administração de cetamina está correlacionado com melhorias significativas nos sintomas depressivos, sugerindo o potencial de biomarcadores eletrofisiológicos no monitoramento da resposta terapêutica (Gilbert et al., 2020).

No âmbito molecular, a cetamina também demonstrou aumentar os níveis de BDNF em pacientes respondedores. Esse aumento foi consistente em análises longitudinais, destacando seu papel como mediador da plasticidade sináptica e da resposta antidepressiva. Em contraste, pacientes não respondedores não apresentaram alterações significativas nos níveis de BDNF, corroborando sua utilidade como biomarcador preditivo em estratégias terapêuticas inovadoras (Medeiros et al., 2022).

O papel dos receptores NMDA no fortalecimento das sinapses também foi explorado em estudos recentes. A potenciação de longo prazo (LTP) foi observada após a administração de cetamina, especialmente no córtex visual, reforçando a relação entre a modulação do glutamato e a resposta antidepressiva. Esses achados apontam para o impacto neurofisiológico do tratamento, embora mais investigações sejam necessárias para consolidar sua aplicabilidade clínica (A gururajan et al., 2016).

Outra via de destaque é a interleucina-6 (IL-6), que desempenha papel central na síntese de PCR e está relacionada diretamente à resistência ao tratamento. Estratégias terapêuticas voltadas para a modulação da via IL-6 podem reduzir níveis inflamatórios sistêmicos e melhorar a resposta antidepressiva em pacientes refratários, conforme demonstrado em modelos experimentais que combinam intervenções farmacológicas tradicionais com anti-inflamatórios (Gilbert et al., 2020; Chamberlain et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados destacam o papel central de biomarcadores como interleucina-6



(IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR) na fisiopatologia da depressão resistente, além de apontarem para intervenções terapêuticas emergentes, como o uso de cetamina e terapias não farmacológicas, que demonstram potencial na modulação da neuroinflamação e na melhora dos desfechos clínicos.

Apesar das contribuições desta revisão, algumas lacunas e limitações da literatura dificultaram uma compreensão mais ampla e precisa sobre o tema. A heterogeneidade metodológica dos estudos analisados, incluindo diferenças nas técnicas de mensuração de biomarcadores e na definição de resistência ao tratamento, representa um desafio significativo para a replicabilidade e aplicação prática dos resultados. Além disso, a ausência de padronização nos critérios de inclusão e exclusão dos participantes dos estudos analisados limita a generalização dos achados. Esses aspectos reforçam a necessidade de estudos futuros mais bem delineados e com maior uniformidade metodológica.

Outro ponto relevante é a complexidade multifatorial da depressão resistente ao tratamento, que vai além dos biomarcadores neuroinflamatórios, incluindo interações com fatores genéticos, psicossociais e ambientais. Apesar dos avanços, a integração de diferentes abordagens terapêuticas e a personalização dos tratamentos com base em perfis inflamatórios ainda são incipientes, sugerindo que novas estratégias de pesquisa e intervenção devam explorar combinações de terapias biológicas, psicossociais e comportamentais para abordar as diversas dimensões da doença.

Portanto, estudos futuros devem priorizar a padronização de metodologias, a identificação de subgrupos de pacientes com base em perfis biomoleculares e a investigação de intervenções terapêuticas combinadas que possam ser eficazes em populações resistentes ao tratamento. Além disso, é crucial que essas pesquisas sejam acompanhadas de análises translacionais que conectem achados laboratoriais à prática clínica, promovendo uma psiquiatria de precisão que otimize os cuidados oferecidos e melhore a qualidade de vida de pacientes com depressão resistente.

REFERÊNCIAS

A GURURAJAN, *et al.* MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 6, n. 8, p. 862-870, 2 ago. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.131>.

AKIL, Huda *et al.* Treatment resistant depression: a multi-scale, systems biology approach. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 84, n. 8, p. 272-288, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>.

BORBÉLY, Éva *et al.* Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 179, n. 6, p. 1146-1186, 26 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15753>.

CHAMBERLAIN, Samuel R. *et al.* Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. **British Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 214, n. 1, p. 11-19, 16 maio 2018. Royal College of Psychiatrists. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2018.66>.

FIORI, Laura M *et al.* Investigation of miR-1202, miR-135a, and miR-16 in Major Depressive Disorder and Antidepressant Response. **International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 619-623, 6 jun. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyx034>.

GILBERT, Jessica R. *et al.* Electrophysiological biomarkers of antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression: gamma power and long-term potentiation. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 189, p. 172-188, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172856>.

HAROON, Ebrahim *et al.* Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder.



Psychoneuroendocrinology, [S.L.], v. 95, p. 43-49, set. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.026>.

VIGNAPIANO, Annarita *et al.* A narrative review of digital biomarkers in the management of major depressive disorder and treatment-resistant forms. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 1-9, 23 nov. 2023. Frontiers Media SA.
<http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2023.1321345>.

KAJUMBA, Mayanja M. *et al.* Treatment-resistant depression: molecular mechanisms and management. **Molecular Biomedicine**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 100-120, 17 out. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>.

KRAUS, Christoph *et al.* Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 172-183, 3 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>.

MEDEIROS, Gustavo C. *et al.* Blood-based biomarkers of antidepressant response to ketamine and esketamine: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 3658-3669, 27 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01652-1>.

MURPHY, Nicholas *et al.* Neural complexity EEG biomarkers of rapid and post-rapid ketamine effects in late-life treatment-resistant depression: a randomized control trial. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 48, n. 11, p. 1586-1593, 19 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-023-01586-4>.

O'CONNOR, Shane J. *et al.* Predictors and Risk Factors of Treatment-Resistant Depression. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [S.L.], v. 85, n. 1, p. 1-13, 13 nov. 2023. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.23r14885>.



SHADLI, Shabah M *et al.* Is lack of goal-conflict-specific rhythmicity a biomarker for treatment resistance in generalised anxiety but not social anxiety or major depression? **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 38, n. 9, p. 789-797, set. 2024. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/02698811241275627>.

YAMASAKI, Katsuhiko *et al.* Serum level of soluble interleukin 6 receptor is a useful biomarker for identification of treatment-resistant major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology Reports**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 130-137, 12 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/npr2.12100>.