

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

**João Victor de Oliveira Rigaud
Tairane Monteiro Souza dos Santos**

João Victor de Oliveira Rigaud
Tairane Monteiro Souza dos Santos

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

Trabalho de Conclusão de Curso II, apresentando como critério parcial para obtenção do grau de Médico, tendo como docente responsável pelo componente curricular, Prof. Dr. Magno Mercês.

Orientador: Prof. Dr. Magno Mercês Weyll Pimentel

Salvador
2024

R141u Rigaud, João Victor de Oliveira.
Uso de anti-inflamatórios no tratamento de depressão: uma revisão sistemática [manuscrito] / João Victor de Oliveira Rigaud e Tairane Monteiro Souza dos Santos. - Salvador: Unidompedro, 2024.
45f.; il.; 28cm.

Orientador: Profº. Drº. Magno Mercês Weyll Pimentel
Monografia (graduação)-Unidompedro, 2024

1.Depressão. 2. Anti-inflamatório. I. Santos, Tairane Monteiro Souza dos. II. Unidompedro. III. Pimentel, Magno Mercês Weyll. IV Título.

CDU: 616.89

João Victor de Oliveira Rigaud

Tairane Monteiro Souza dos Santos

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

Folha de aprovação

Aprovado em _____ de _____ de 2024.

Prof. Dr. Magno Mercês Weyll Pimentel
Orientador/Presidente
UNIDOM/AFYA

Prof. Esp. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Avaliador Interno ou Externo
Instituição de vinculação

Prof. Esp. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Avaliador Interno ou Externo
Instituição de vinculação

Dedicamos este trabalho a todos aqueles que sofrem pela angústia, desânimo, e que pensam em desistir. Esta é uma semente para a “cura”.

Agradecemos a Deus pelo privilégio da vida, aos nossos familiares que tanto nos apoiam, aos amigos que toleraram os momentos de ausência e aos professores que nos ensinaram traduzir as nossas pulsões pela cura em palavras.

O artigo apresentado foi construído conforme as normas da *Brazilian Journal of Psychiatry*, disponível no anexo 1 e 2.

TITLE PAGE

Use of anti-inflammatory drugs in the treatment of depression: a systematic review.

JOÃO, V.O.R; TAIRANE, M.S.S.

Graduation in Medicine, Centro Universitário UNIDOMPEDRO/AFYA, Salvador, Brazil.

Corresponding author:

João Victor de Oliveira Rigaud

(71)99143-8081

Travessa Acalanto, Nº5, Cond. Alpha Residence, Casa 35. Jardim das Margaridas, Salvador-BA, Brazil. ZIP CODE 41502-135

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 agents

MAIN TEXT

INTRODUCTION

Depressive disorder is a large class of psychological disorders, all of which have in common the presentation of a sad, empty or irritable mood and its consequent somatic and cognitive dysfunctions¹. Diseases of this major syndrome are among the most frequent psychiatric disorders in the world², and are the third leading cause of the global burden of disease, occupying first place in the near future according to technical projections by the World Health Organization³.

The inflammatory hypothesis of depression can be naturally deduced since inflammation is classically described as a phenomenon of defense against internal or external aggressions that occurs with the activation of specific cascades and physiological upregulation of cytokines and inflammatory mediators⁴⁻¹⁰. But it's not just a deductive philosophy, since C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-6 seem to be reliable inflammatory markers in the peripheral blood of individuals with depression^{11, 12}, so new research has been able to outline an alternative to the pathophysiology of this disease¹³.

The current pharmacological treatment of depression includes, among other results, therapeutic failure¹⁴. It is therefore worth considering the refutability of the neurobiological theories that underlie the root of the disease, the same theories on which widely used drugs have been based and created. For this reason, we have come up with a proposal to instigate the inflammatory theory of depression as a theoretical basis for using less expensive, easily accessible drugs with fewer side effects, such as anti-inflammatory drugs - drugs that were initially developed to treat inflammatory processes and the acute and chronic pain that results from them¹⁵. This response could contribute to the successful treatment of around 300 million people diagnosed worldwide³, by identifying, for example, anti-inflammatory drugs as low-cost medicines, many of which are distributed free of charge by the health authorities.

MATERIALS AND METHODS

The study method adopted was a systematic review, in which the authors gathered, analyzed and synthesized findings from primary studies, based on available scientific evidence on the proposed topic. To do this, they followed six previously established stages, such as: developing the research question, searching the literature, selecting articles, extracting data, assessing the quality of the evidence, writing up and publishing the results¹⁶.

Research strategy and eligibility criteria

To make better use of the research question, the recommendations of the Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies (PRISMA)¹⁷ were adopted. In line with this, we also used the P.I.C.O strategy - already consolidated in scientific literature¹⁸, whose acronym represents a guiding acronym, where: P – Population: People diagnosed with depressive disorder; I – Intervention: Use of anti-inflammatory drugs; C – Comparison: Treatment with antidepressant drugs; O – Outcome: Reduction of symptomatic and late outcomes of depression¹⁹⁻²¹.

The search for publications related to the study was carried out between February and April 2024, in the National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Web of Science, Cochrane Library and Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (LILACS) databases, using the Boolean operator AND, the keywords depression, inflammation and anti-inflammatory agents defined and validated according to the descriptors in health sciences (DeCS) and the Medical Subject Headings (MeSH), in Portuguese, Spanish and English. Three individual search strategies were defined (one jointly for Web of Science and Cochrane Library, and others individually for PubMed and LILACS), combining terms according to keywords (Box 01). A manual search of the references cited in the selected articles was carried out to identify those with potential for inclusion in this study.

Box 1. Databases, search strategies and results.

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-Inflammatory Agents" OR ibuprofeno OR aspirina OR celecoxib) AND ("Desfechos de tratamento" OR "redução de sintomas" OR "marcadores inflamatórios" OR citocinas))	174

Source: Prepared by the authors. Survey data, 2024.

Data extraction and synthesis

Two researchers carried out the searches in the aforementioned databases and independently selected the data from the included studies. Any discrepancies were resolved by consensus between the authors involved.

Eligible articles were those published in Portuguese, Spanish and English, without a date limit, available electronically in full and open access (OpenAccess) in the above-mentioned databases and which dealt with the use of anti-inflammatory drugs for the treatment of depression. The exclusion criteria were defined as: dissertations and monographs, letters to the editor, opinion articles, reports of experiences and cases, abstracts in proceedings of events and book chapters. Duplicate articles were considered only once.

The critical analysis of the eligible studies was based on peer review, first of all of the titles, abstracts and objectives of the articles found, selecting the texts according to the inclusion criteria mentioned above for the full analysis. The Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ) classification of levels of scientific evidence was used for the included articles, which covers six levels, namely: level I, meta-analysis and systematic review; level II, randomized clinical trials; level III,

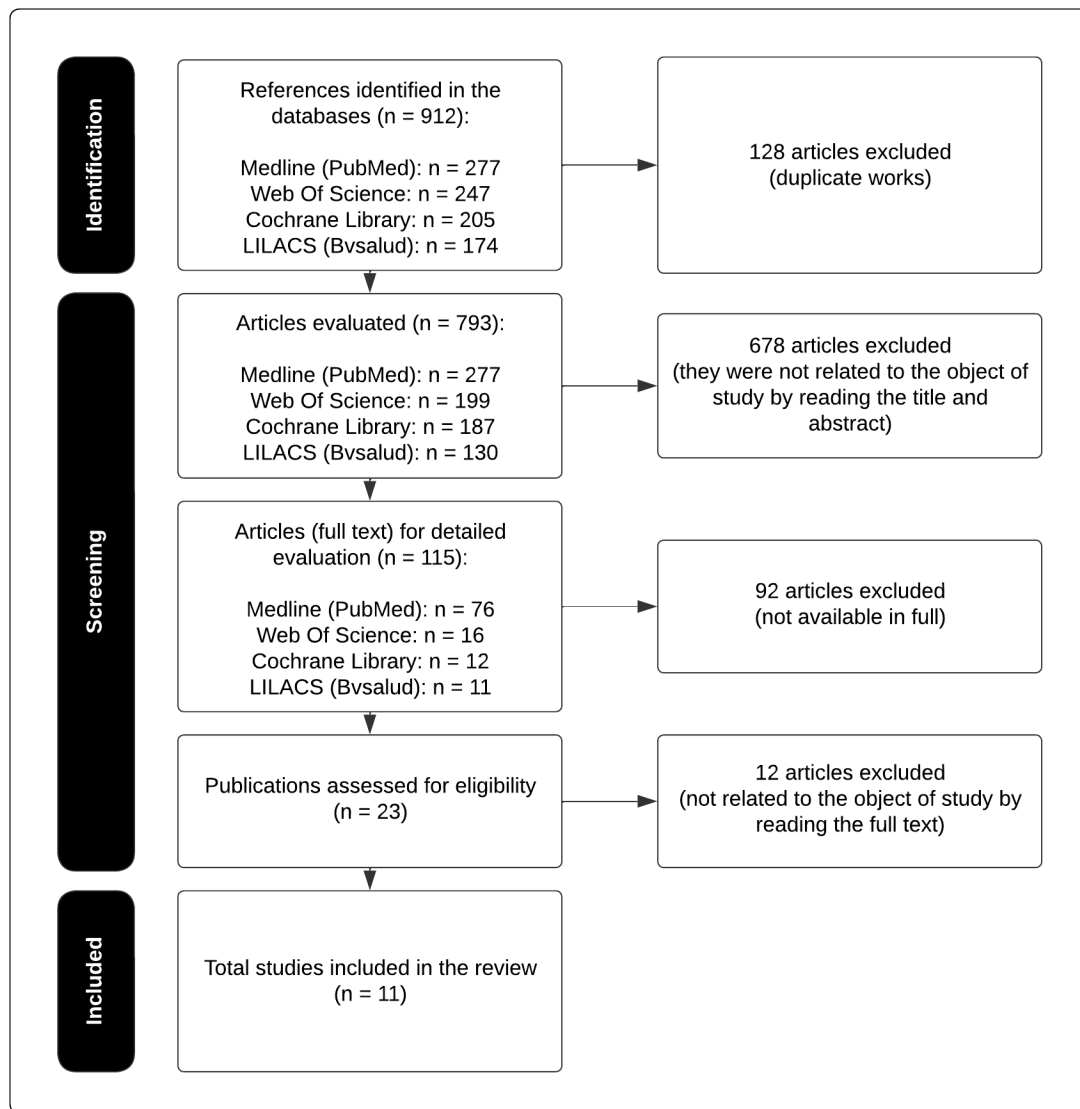
study with a quasi-experimental design such as a study without randomization with a single pre- and post-test group, time series or case-control; level IV, cohort and case-control studies; level V, case reports or data obtained in a systematic way, of verifiable quality or program evaluation data; level VI, evidence from descriptive or qualitative studies.²²

In this way, a summary table was drawn up containing information on the articles included, such as: year of publication, author and journal, type and country where the study was carried out, as well as the level of evidence, thematic considerations and summary of conclusions.

RESULTS

A total of 912 articles were found in the following databases: 31%(277) PubMed, 27%(247) Web of Science, 23%(205) Cochrane Library and 19%(174) LILACS. Based on the eligibility criteria and a detailed and careful analysis of the publications, 901 articles did not meet the criteria: 75.4% were not related to the object of study, 14% were duplicates and 10.6% were not available in full in OpenAccess. In view of the above, eleven articles were selected for this review, summarized in Figure 1.

Figure 1. Flowchart of the systematic review on the use of anti-inflammatory drugs in the treatment of depression ¹⁷.



Source: Prepared by the authors. Survey data, 2024.

Of the eleven eligible studies, 100% were in English and fully indexed in the Pubmed database. The years of publication were between 2006 and 2022. The search criteria did not include a time cut-off. The countries that conducted studies were Canada 18.3%(2), Denmark 18.3%(2), the United States 18.3%(2), Germany 9%(1), Australia 9%(1), Brazil 9%(1), Korea 9%(1), and Pakistan 9%(1).

There was a predominance of study designs, with a systematic or literature review accounting for 54.5%(6), one of which included a meta-analysis, an experimental study 9%(1), a cross-sectional study 18.3%(2), a randomized double-blind clinical trial 9%(1) and an in vitro study 9%(1).

In 45% of the selected papers, Major Depressive Disorder is the problem studied, while depression in Bipolar Disorder is cited in a minority of 9%(1), leaving 27%(3 papers) that use only the word “depression” to describe the disorder, and 18.3%(2 papers) that are directed towards tests with rats and that the materials and methods are drugs and chemical products. As for the use of the cyclooxygenase 2 (COX 2) inhibitor celecoxib as an adjuvant in the treatment of depression, it was cited by 90% of the articles, with 72%(8) reporting positive results, 9%(1) being contradictory and 9%(1) with negative outcomes. Other NSAIDs such as aspirin and ibuprofen were cited, but to a lesser extent. These studies are described in Box 2.

Box 2a. Characterization of the publications included in the systematic review.

Year of publication/ Author/ Journal	Type and parents of study/ Level of evidence	Thematic considerations	Summary of conclusions
2006 Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B et al. Mol Psychiatry	Clinical trial Germany II	To evaluate the effects of two medications in the treatment of major depression. To do this, a sample of 40 patients suffering from an acute depressive episode were randomly assigned to reboxetine and celecoxib or to reboxetine plus placebo.	Over 6 weeks, both groups of patients showed a significant improvement in their Hamilton Depression Scale scores. However, the celecoxib group showed significantly greater improvement compared to the group receiving only reboxetine. Additional treatment with celecoxib has significant positive effects on the therapeutic action of reboxetine in relation to depressive symptoms.
2007 Myint AM, Steinbusch HW, Goeghegan L, Luchtman D, Kim YK, Leonard BE Neuroimmunomodulation	Animal experiment The Netherlands IV	This study sought to analyze the association between immunological and behavioral changes in the blood and brain in chronic treatment with a COX-2 inhibitor in bulbectomized rats (OBX).	The results of this study supported the potential therapeutic role of the COX-2 inhibitor celecoxib. It is possible that the behavioral changes following chronic administration of celecoxib in OBX rats are associated with an attenuation of pro-inflammatory cytokines in the brain.
2011 Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF The Journal of Rheumatology	Literature review Canada V	The aim of this study is to provide an overview of recent evidence addressing the inflammatory theory of depression and the effects of different treatments, including the COX-2 inhibitor celecoxib.	Inflammation is associated with depression, with elevated levels of pro-inflammatory mediators in many patients. The COX-2 inhibitor celecoxib has been shown to improve cognition, suggesting that fighting pro-inflammatory cytokines may be a promising therapeutic approach for depression.
2015 Köhler O, Petersen L, Mors O, Gasse C. Brain Behav	Cross-sectional study Denmark IV	The aim was to investigate the treatment efficacy and safety aspects of concomitant use of SSRIs with NSAIDs or paracetamol. A random sample of 123,351 individuals was used.	The concomitant use of SSRIs and NSAIDs occurred frequently, and the efficacy and safety results varied between the individual NSAIDs. Low-dose acetylsalicylic acid in particular may represent an adjunctive antidepressant treatment option. The increased mortality risk of concomitant paracetamol use needs further investigation.
2016 Baune BT Current Topics in Behavioral Neurosciences	Literature review Australia V	The study evaluated the role of anti-inflammatory drugs in the treatment of depression, either as monotherapy or adjuvants, analyzing available clinical data and exploring their efficacy and safety in different phases of the illness, including relapse prevention.	Although meta-analyses support the use of NSAIDs in acute depression, the overall effect is skewed by celecoxib, with more robust evidence. The efficacy of non-COX-selective NSAIDs is limited, and data on aspirin is experimental, justifying caution in broad, preventive use.
2016 Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME Current Neuropsychopharmacology	Systematic review Denmark I	The study seeks to review the association between inflammation and depression, together with the current evidence on the use of anti-inflammatory treatment in depression. It also addresses the most effective duration of treatment and the identification of patients who potentially respond better to different anti-inflammatory treatment regimens.	It was observed that depression and inflammation have a bidirectional association, with anti-inflammatory agents such as NSAIDs, cytokine inhibitors, statins, fatty acids, pioglitazone and corticosteroids showing antidepressant effects. However, the inflammatory complexity, limited clinical evidence and potential adverse effects highlight the need for caution in clinical application.

Source: Prepared by the authors. Survey data, 2024.

Continued: **Box 2b.** Characterization of the publications included in the systematic review.

Year of publication/ Author/ Journal	Type and parents of study/ Level of evidence	Thematic considerations	Summary of conclusions
2016 Rosenblatt JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT et al. Bipolar Disorders	Systematic review and meta-analysis Canada I	This study sought, through a qualitative and quantitative review, to determine the general antidepressant effect of adjunct anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression. Completed and ongoing clinical trials of anti-inflammatory agents for bipolar disorder were used.	A moderate antidepressant effect was observed for adjunct anti-inflammatory agents compared to conventional therapy alone in the treatment of bipolar depression. However, the authors found limitations related to the small number of studies and their sample sizes.
2017 Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA et al. Journal of Psychopharmacology	Literature review Brazil V	The aim of the study is to discuss the pre-clinical and clinical trials that have provided support for treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in depressed patients with inflammatory comorbidities or a high immune profile, as well as evidence of the anti-inflammatory properties of standard antidepressants.	SSRIs have demonstrated an anti-inflammatory effect, reducing pro-inflammatory cytokines and depressive symptoms, with good tolerability. Imipramine also showed anti-inflammatory benefits, limiting neuroinflammation. Combining antidepressants with NSAIDs can be effective in refractory cases, with NSAIDs showing good results in inflammatory comorbidities.
2019 Allison DJ, Sharma B, Timmons BW Physiol Behav	Systematic review Canada I	Through randomized clinical trials, this study sought to analyze the use of anti-inflammatory treatment strategies in individuals with high concentrations of inflammatory mediators.	Among 51 studies, only one showed an initial increase and significant reduction in inflammation with exercise and meditation. Despite the growing interest in anti-inflammatory treatments for depression, few study populations with high baseline concentrations, and many do not induce significant changes, explaining the low efficacy observed.
2020 Shaikh NF Psychiatric	Retrospective cross-sectional USA III	We examined the association of prescribed NSAIDs with depression among adults with chronic inflammatory conditions in a nationally representative sample of the US civilian non-institutionalized population, using data on 10,713 adults with chronic inflammatory conditions.	In this study encompassing all adults (with and without depression) in the US, we did not observe a statistically significant association of prescribed NSAIDs with the presence of depression.
2022 Dawood S, Bano S, Badawy AA Bioscience Report	In vitro study Pakistan VI	The aim of this study was to test the effects of six anti-inflammatory drugs in the treatment of major depressive disorder (MDD), focusing on the kynurenine pathway and its impact on serotonin deficiency. Using in silico molecular docking, the study investigated the interaction of these drugs with key enzymes of the tryptophan handling pathway, such as TDO and IDO, aiming to understand the mechanisms underlying the antidepressant and anti-inflammatory effect of these drugs.	Of the six anti-inflammatory drugs tested, only salicylate strongly binds to tryptophan 2,3-dioxygenase and, apart from celecoxib, the others bind to indoleamine 2,3-dioxygenase. Inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase remains the main common property of antidepressants and induction of this is the most likely mechanism of deficient serotonin synthesis in MDD. Prevention of tryptophan 2,3-dioxygenase and increased availability of free Trp by salicylate may support the antidepressant effect of aspirin and distinguish it from other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Source: Prepared by the authors. Survey data, 2024.

DISCUSSION

The treatment of depression with anti-inflammatory drugs represents an emerging and potentially promising field in psychiatry, especially for patients with depression refractory to traditional antidepressants^{14, 23}. This review examined relevant studies on the efficacy of anti-inflammatory drugs, especially cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors such as celecoxib, in the adjuvant treatment of depression²⁴. Of the articles included, more than 70% reported beneficial effects of celecoxib associated with antidepressants, while a minority presented contradictory or negative results. These data reflect an advance in the understanding of the inflammation-depression interface, suggesting that a subgroup of patients may benefit from the anti-inflammatory approach in parallel to conventional antidepressant treatment²⁵⁻²⁸.

Depression is a multifactorial condition that involves complex interactions between genetic predispositions, neurobiology and external factors, including chronic inflammation, as demonstrated in several studies²⁹. The pathophysiological model linking inflammation and depression is based on the observation that patients with major depressive disorder often have high levels of inflammatory markers, such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and C-reactive protein (CRP)^{11, 12, 30}. These pro-inflammatory cytokines are known to interfere with neurotransmission, inhibiting the synthesis of serotonin and dopamine. This suggests that, in cases of chronic inflammation, the treatment of depression can be enhanced by reducing inflammatory processes, which corroborates the inflammatory hypothesis of depression^{29, 31, 32}.

Furthermore, while most of the studies reviewed indicated positive results, one study showed negative results, and another was contradictory in terms of the efficacy of anti-inflammatory drugs as adjuvants³³. This context highlights the importance of a personalized approach and the need to identify markers of inflammation that can better predict response to treatment. Authors suggest that CRP can be a useful indicator¹²; values above 3 mg/L could identify patients who are more likely to respond to anti-inflammatory drugs, justifying their inclusion in the treatment of depression^{30, 34}.

However, despite the promising data, it is important to recognize the limitations of the use of anti-inflammatory drugs. Adverse effects, such as an increased risk of cardiovascular and gastrointestinal events, have been pointed out in

some studies and may limit their clinical indication^{35, 36}. In addition, one study found that NSAIDs had no significant effects in animal models^{29, 37, 38}, suggesting that the effects of anti-inflammatory drugs may vary depending on the phenotype of depression and individual patient characteristics. This heterogeneity highlights the need for more in-depth studies to identify specific inflammatory biomarkers and subgroups of patients who would really benefit from this type of intervention³⁹. However, it is crucial to consider that, in cases of untreated depression, the consequences can be irreparable, such as suicide, which makes the suggestion of treatment even more relevant⁴⁰. Thus, although there are risks, it should be considered in the light of the potential benefit of avoiding tragic outcomes, such as worsening of the condition and loss of life.

Finally, the results obtained indicate that the integration of anti-inflammatory drugs into the treatment of depression still requires a cautious and careful approach⁴¹. It is essential to carry out more randomized clinical studies and experimental trials that can elucidate the conditions under which these agents are most effective and safe. The initial findings, however, suggest a new therapeutic perspective that could revolutionize the treatment of depression, especially for those who do not respond to conventional therapies²³. This line of research has significant implications not only for understanding the pathogenesis of depression, but also for developing innovative treatments that improve patients' quality of life.

CONCLUSION

This review on the use of anti-inflammatory drugs in the treatment of depression highlights a significant advance in the understanding of the interrelationship between inflammation and mental health. The data collected indicates that for a subgroup of patients, especially those with refractory depression, the inclusion of COX-2 inhibitors, such as celecoxib, can offer notable benefits. However, it is essential to approach this strategy with caution, considering the potential limitations and associated adverse effects. Due to its methodological limitations, this study also aims to instigate research to identify markers and the underlying cellular mechanisms to support the identification of relevant subgroups that would benefit from the proposed treatment or potentially new antidepressant drugs with an effect targeting inflammation.

DISCLOSURE

The authors declare that there are no conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JVOR was solely responsible for data curation, formal analysis and methodology. TMSS was solely responsible for validation and resources. Two authors jointly participated in conceptualization, research, visualization, writing - original draft and writing - revision and editing. All authors have read and approved the final version submitted and take public responsibility for all aspects of the work.

REFERENCES

Next session of this TCC.

TRADUÇÃO PARA O PORTUGÊS

PÁGINA DE TÍTULO

Uso de anti-inflamatórios no tratamento da depressão: uma revisão sistemática.

JOÃO, V.O.R; TAIRANE, M.S.S.

Graduação em Medicina, Centro Universitário UNIDOMPEDRO/AFYA, Salvador, Brasil.

Autor correspondente:

João Victor de Oliveira Rigaud

(71)99143-8081

Travessa Acalanto, Nº5, Cond. Alpha Residence, Casa 35. Jardim das Margaridas, Salvador-BA, Brasil. CEP 41502-135

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-chaves: *depression, inflammation and anti-inflammatory agents*

TEXTO PRINCIPAL

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 filosofia 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, as palavras-chaves *depression, inflammation and anti-inflammatory agents* definidas e validadas 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-Inflammatory 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.

Foram considerados elegíveis os artigos publicados em português, espanhol e inglês, sem limite de data, disponíveis eletronicamente na íntegra e em livre acesso (OpenAcess) 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.

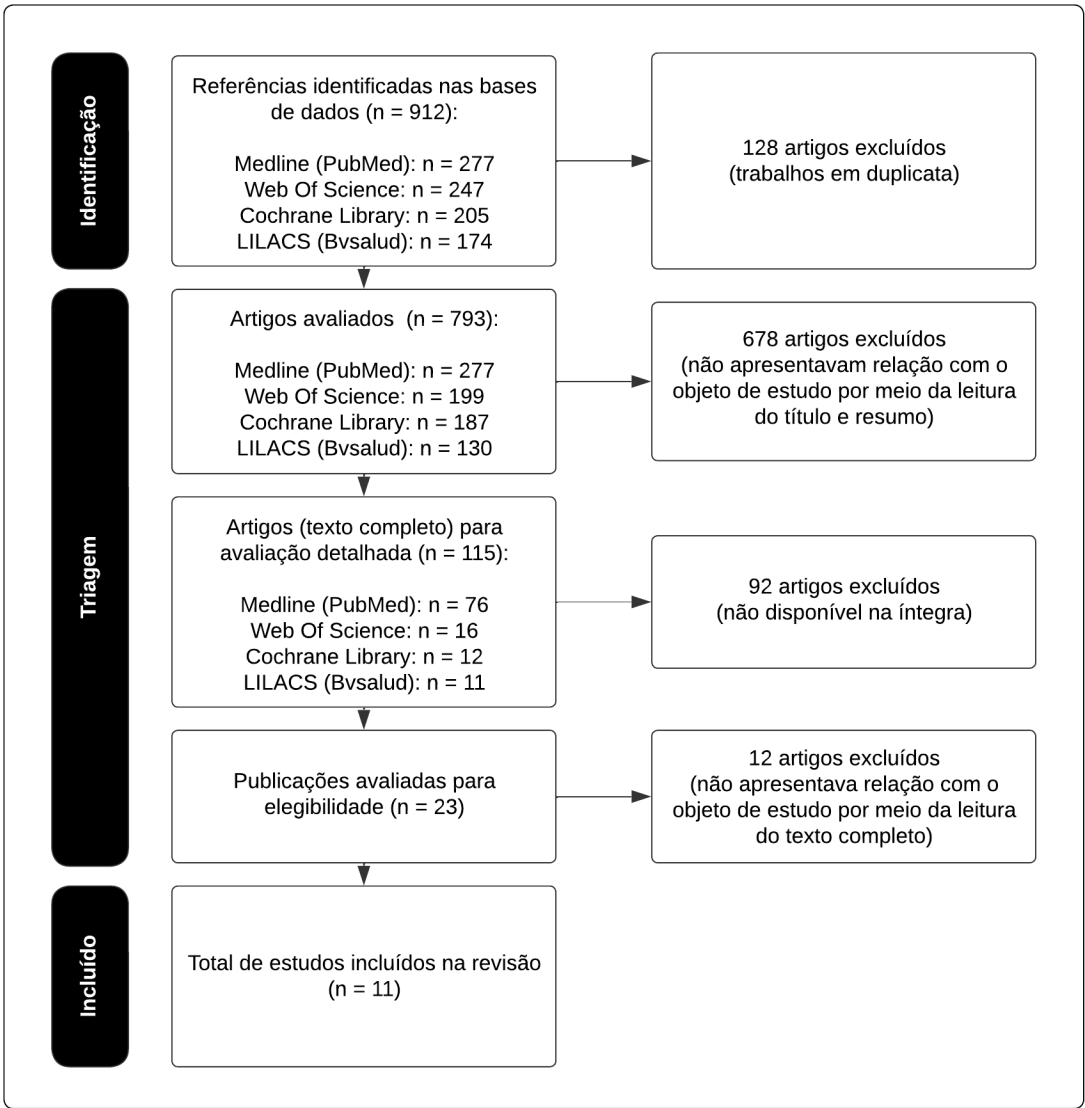
A análise crítica dos estudos elegíveis baseou-se na avaliação por pares, primeiramente dos títulos, resumos e objetivos dos artigos encontrados, realizando a seleção dos textos conforme os critérios de inclusão supracitados para a análise integral. Nesta, utilizou-se a classificação dos níveis de evidência 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 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 (OpenAccess). 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 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 reboxetina e celecoxib ou para reboxetina mais placebo.	Ao longo de 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 reboxetina. O tratamento adicional com celecoxib tem efeitos positivos significativos na ação terapêutica da reboxetina 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 bulbectomizados (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, Mors 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 Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME Current Neuropsychopharmacology	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 respondem 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 corticosteroides, 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.

Continuação: Quadro 1. 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 Rosenblatt JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg 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 encontraram limitações relacionadas ao pequeno número de estudos e tamanho das amostras dos mesmos.
2017 Kopschina Feltes P, Doorduyn 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 esteroides 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 DJ, 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 Shaikh NF Psychiatric	Transversal retrospectivo EUA III	Foi examinado 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, Badawy 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 quinurenina 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-dioxigenase e, além do celecoxib, os outros cinco se encaixam no indoleamina 2,3-dioxigenase. A inibição do triptofano 2,3-dioxigenase continua sendo a principal propriedade comum dos antidepressivos e a indução da mesma é o mecanismo mais provável de síntese defeituosa de serotonina no TDM. A inibição do triptofano 2,3-dioxigenase e o aumento da disponibilidade de Trp livre pelo salicilato podem sustentar o efeito antidepressivo da aspirina e distingui-la de outros anti-inflamatórios não esteroides.

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, 50% 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}.

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 revolucionar 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.

DIVULGAÇÃO

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

JVOR foi responsável solo pela curadoria de dados, análise formal e metodologia. TMSS foi responsável solo pela validação e recursos. Já dois autores em conjunto participaram da conceitualização, investigação, visualização, escrita – esboço original e escrita – revisão e edição. Todos os autores leram e aprovaram a versão final enviada e assumem a responsabilidade pública por todos os aspectos do trabalho.

REFERÊNCIAS

Próxima sessão deste TCC

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, Ceroveckí 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, Norberg 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. Antiinflamatórios 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.

ANEXO 01

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Aims and editorial policy

The **Brazilian Journal of Psychiatry** aims to publish original manuscripts in all areas of psychiatry, e.g., basic and clinical neuroscience, translational psychiatry, clinical studies (including clinical trials) and epidemiological studies. The journal is fully open access, and there are no article processing or publication fees. Submitted articles must be written in English.

These instructions are based on the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals, edited by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Copyright

All content of the journal, except where identified otherwise, is licensed under a Creative Commons attribution-type BY (CC-BY). This means that authors retain copyright and full publishing rights without restrictions. In other words, authors and any users can distribute, remix, adapt, and build upon the material in any medium or format. Please note that the original source should be cited, i.e., attribution should be given to the creator.

Manuscript preparation

Manuscripts are accepted for consideration by the **Brazilian Journal of Psychiatry** based on the understanding that they are original, are not being considered for publication elsewhere, and have not been published previously. The final version of the submitted manuscript should have been approved by all authors.

Contents published represent the opinions of the authors and do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board.

The manuscript file (main document) must be written in English, double-spaced throughout, and should contain the following sections in this order: title page, abstract, main manuscript text, acknowledgments, disclosure, data availability, author contributions, references, figure legends, and tables. Use 10-, 11-, or 12-point font size. Abbreviations should be avoided and limited to those considered "standard." All abbreviations should be spelled out at first mention in the text and also in table/figure legends. All units should be metric. Avoid Roman numerals. Generic names of drugs should be used.

Manuscript types and word limits

The table below shows the types of manuscript accepted for evaluation and the maximum number of words (from Introduction to end of Discussion), references and tables/figures allowed for each category.

Manuscript type	Main text words	Abstract words	References	Tables+boxes+figures
Original Articles	4000	Structured, 250	50	4
Review Articles	5000	Structured, 250	60	4
Brief Communications	1500	Structured, 250	15	2
Special Articles	5000	Unstructured, 250	60	6
Letters to the Editors	1500	No abstract	10	1
Editorials	900	No abstract	5	1

- **Original Articles:** These should describe fully, but as concisely as possible, the results of original research, containing all the relevant information for those who wish to reproduce the research or assess the results and conclusions. Original articles should have the following sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion. The last paragraph(s) of the Discussion section should address study limitations and concluding remarks, but without separate subtitles.
- **Clinical trials:** The **Brazilian Journal of Psychiatry** will only accept clinical trials that report results according to CONSORT guidelines and have been registered in a public registry that meets the World Health Organization (WHO) and ICMJE requirements. The clinical trial registration number should be informed at the end of the abstract.
- **Review Articles:** These should be systematic reviews and should include critical assessments of literature and data sources, critically reviewing and evaluating existing knowledge on a designated topic, in addition to commenting on studies by other authors. The search strategy and selection process should be described in detail, according to PRISMA or other appropriate guidelines. The main text may follow a structure similar to that of an original article, or may be adapted to better reflect the presentation of findings. Non-systematic reviews should be submitted in the Special Article category.
- **Brief Communications:** Original but shorter manuscripts addressing topics of interest in the field of psychiatry, with preliminary results or results of immediate relevance. The main text should use the same subtitles described for original articles above.
- **Special Articles:** Articles that address current topics relevant to clinical practice and are less comprehensive than review articles. These include non-systematic reviews and critical assessments of the literature, reviewing and evaluating existing knowledge on a designated topic. In this category, authors are free to decide upon the article's structure and to use the subtitles that better reflect the contents of their contribution.
- **Letters to the Editors:** Letters can contain reports of unusual cases, comments on relevant scientific topics, critiques of editorial policy, or opinions on the contents of the journal.
- **Editorials:** Critical and in-depth commentary invited by the editors or written by a person with known expertise in the topic.

Title page

Page 1 should contain a full title (max. 150 characters, specific, informative, attractive, no abbreviations), authors' names in the form that is wished for publication (first name + middle initials or names + last name), and authors' departments and institutions, including city and country. Please also include a running title with a maximum of 50 characters (letters and spaces) and inform of any previous presentations of the manuscript, if applicable (e.g., in abstract or preprint form). The full name, telephone number, e-mail address and full postal address of the corresponding author should be stated.

Abstract

Page 2 should present a 250-word abstract where applicable (check table above with requirements for each manuscript type). To ensure the quality and clarity of submissions, authors are required to follow these detailed instructions when preparing their abstracts. Ensure that the abstract is clear, concise, and jargon-free. Each section should be seamlessly connected to provide a coherent narrative. Structured abstracts should have the sections outlined below:

1. Objective: Start with 1-2 sentences that provide the background or context of the study, highlighting the problem being addressed. Then, clearly state the objective or hypothesis that the study intends to test or explore.

2. Methods: Briefly describe the study design (e.g., randomized controlled trial, cohort study, case-control study, etc.), including the setting and timeframe of the study. Subsequently, mention the study population, including how participants were selected or recruited. If applicable, succinctly describe the interventions used and the primary measurements or variables analyzed. Finally, provide a brief overview of the main statistical tests or methods used for data analysis.

3. Results: Summarize the main results of the study, including relevant data and statistical significance (e.g., p-values, confidence intervals). While detailed data cannot be included due to word limit constraints, ensure that the presented data supports the study's conclusions.

4. Conclusions: Clearly interpret the results, emphasizing their relevance and implications for the field. Also, briefly acknowledge any significant limitations of the study. Optionally, suggest areas for future research or how the findings could impact practice or policy

After the abstract, please indicate three to five keywords that reflect the core themes of the study and are in accordance with the Medical Subject Headings (MeSH). Avoid repeating words from the title.

If submitting a randomized clinical trial, inform the clinical trial registration number at the end of

the

abstract.

Main text

The main text of the manuscript should follow the specific instructions for each manuscript type as described above. For Original Articles, the Methods section must include information on ethics committee approval. Studies involving humans must provide details about informed consent procedures, and studies involving animals must describe compliance with institutional and national standards for the care and use of laboratory animals. Patient anonymity should be guaranteed.

Acknowledgments

Funding originating from non-commercial institutions (e.g., foundation or government grants), as well as individuals who have contributed to the study but do not qualify as authors, should be cited in the Acknowledgments section.

Disclosure

Potential conflicts of interest of any type (e.g., financial, commercial, political, academic, personal) covering the last 3 years should be disclosed for each author. A general statement should be included before the references, attesting to the existence (or non-existence) of any conflicts of interest concerning the publication of the article.

Author

contributions

Just before the References, please describe the specific contributions of each author using author initials and the terms proposed by the Contributor Roles Taxonomy (CRediT; short definitions to each role are available here).

Example: “ABC was responsible for conceptualization, methodology, formal analysis, and writing – original draft and review & editing. DEF and GHI participated in investigation, resources, and writing – review & editing. [...] All authors have read and approved the final version submitted and take public responsibility for all aspects of the work.”

Please note that the underlined segment should be true/confirmed and added after the individual contributions.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. An EndNote style file can be downloaded [here](#). Number references consecutively in the order that they appear in the text using superscript Arabic numerals; do not alphabetize. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the first citation of the relevant table/figure in the text, i.e., as though they were inserted where cited.

Please observe the style of the reference examples below. To include manuscripts accepted, but not yet published, inform the abbreviated title of the journal followed by “Forthcoming” and the expected year of publication. Journal titles should be abbreviated according to the [NLM](#) style. Personal communications, unpublished materials, manuscripts submitted but not yet accepted, and similar unpublished items should not be cited; if absolutely essential, bibliographic details should be described in the text in parentheses.

Examples:

- **Journal article:** Coelho FM, Pinheiro RT, Silva RA, Quevedo LA, Souza LD, Castelli RD, et al. Major depressive disorder during teenage pregnancy: socio-demographic, obstetric and psychosocial correlates. *Braz J Psychiatry*. 2013;35:51-6.
- List all authors when six or fewer. When there are seven or more, list only the first six authors and add “et al.”
- **Book:** Gabbard GO. Gabbard’s treatment of psychiatric disorders. 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2007.
- **Book chapter:** Kennedy SH, Rizvi SJ, Giacobbe P. The nature and treatment of therapy-resistant depression. In: Cryan JF, Leonard BE, editors. *Depression: from psychopathology to pharmacotherapy*. Basel: Karger; 2010. p. 243-53.
- **Theses and dissertations:** Trigeiro A. Central nervous system corticotropin releasing factor (CRF) systems contribute to increased anxiety-like behavior during opioid withdrawal: an analysis of neuroanatomical substrates [dissertation]. San Diego: University of California; 2011.
- **Electronic articles and web pages:** World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. 2017 [cited 2020 May 11]. https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

Illustrations (figures, tables, boxes)

Illustrations (figures, tables, or boxes) should clarify/complement rather than repeat the text; their number should be kept to a minimum. All illustrations should be submitted on separate pages at the end of the manuscript, following the order in which they appear in the text and numbered consecutively using Arabic numerals. Descriptive legends should be included for each illustration in the main text file, and any abbreviations or symbols used should be explained using these

footnotes: † ‡ § || ¶ †† ‡‡ etc. Asterisks should be reserved for the expression of significance levels: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Illustrations extracted from previously published works should be accompanied by written permission for reproduction from the current copyright holder at the time of submission.

Tables and boxes should preferably be submitted in Word format, appended to the end of the manuscript text file (after any figure legends), rather than uploaded as separate files. However, Excel files are also accepted. If using Excel, do not place tables on individual spreadsheets within the same file because only the first sheet will be visible in the converted PDF. In tables, each cell should contain only one item of data; subcategories should be in separate rows and cells (i.e., do not use Enter or spaces inside a cell). Tables containing data that could be described succinctly in 1-2 sentences should be converted to text. Large or detailed tables may be submitted separately as supplementary material (see details below).

Figures should be submitted in one of the following acceptable file formats: AI, BMP, DOC, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF, WMF, and XLS. Figures can be included in the manuscript, but preferably should be uploaded as separate files, with legends in the main file. If your manuscript is accepted, you may be asked to provide high-resolution, uncompressed TIF files for images, as well as open/editable versions of figures containing text, to facilitate copyediting (e.g., flowcharts made in Word or PowerPoint). Supporting figures may be submitted separately as supplementary material.

Supplementary material

Supporting materials (text, tables, figures) should preferably be submitted as a single Word document with pages numbered consecutively. Each element included in the supplementary material should be cited in the main text and numbered in order of citation (e.g., Supplementary Material S1, Table S1, Table S2, Figure S1, Figure S2, etc.). The first page of the document should list the number and title of each element included in the document. The editors may select material submitted for publication in the main body to be posted as supplementary material.

ANEXO 02

Tradução para o português

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Preparação de manuscritos

Os manuscritos são aceitos para consideração pelo **Brazilian Journal of Psychiatry** com base no entendimento de que são originais, não estão sendo considerados para publicação em outro lugar e não foram publicados anteriormente. A versão final do manuscrito enviado deveria ter sido aprovada por todos os autores.

Os conteúdos publicados representam as opiniões dos autores e não refletem necessariamente as opiniões do Conselho Editorial.

O arquivo do manuscrito (documento principal) deve ser escrito em inglês, com espaçamento duplo, e deve conter as seguintes seções nesta ordem: página de título, resumo, texto principal do manuscrito, agradecimentos, divulgação, disponibilidade de dados, contribuições do autor, referências, legendas de figuras e tabelas. Use o tamanho da fonte de 10, 11 ou 12 pontos. As abreviações devem ser evitadas e limitadas àqueles considerados "padrão". Todas as abreviações devem ser soletradas na primeira menção no texto e também nas legendas de tabela/figura. Todas as unidades devem ser métricas. Evite algarismos romanos. Nomes genéricos de medicamentos devem ser usados.

Tipos de manuscritos e limites de palavras

A tabela abaixo mostra os tipos de manuscrito aceitos para avaliação e o número máximo de palavras (da Introdução ao final da Discussão), referências e tabelas/figuras permitidas para cada categoria.

Tipo de manuscrito	Palavras-chave do texto	Palavras abstratas	Referências	Tabelas+caixas+figuras
Artigos Originais	4000	Estruturado, 250	50	4
Artigos de revisão	5000	Estruturado, 250	60	4
Comunicações Breves	1500	Estruturado, 250	15	2
Artigos Especiais	5000	Não estruturado, 250	60	6
Cartas aos Editores	1500	Sem resumo	10	1
Editoriais	900	Sem resumo	5	1

- **Artigos Originais:** Estes devem descrever completamente, mas da forma mais concisa possível, os resultados da pesquisa original, contendo todas as informações relevantes para aqueles que desejam reproduzir a pesquisa ou avaliar os resultados e conclusões. Os artigos originais devem ter as seguintes seções: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. O(s) último(s) parágrafo(s) da seção Discussão devem abordar as limitações de estudo e observações finais, mas sem legendas separadas.
- **Ensaio clínico:** O **Brazilian Journal of Psychiatry** só aceitará ensaios clínicos que relatem resultados de acordo com as diretrizes do CONSORT e tenham sido registrados em um registro público que atenda aos requisitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do ICMJE. O número de registro do ensaio clínico deve ser informado no final do resumo.
- **Artigos de Revisão:** Estas devem ser revisões sistemáticas e devem incluir avaliações críticas de literatura e fontes de dados, revisando criticamente e avaliando o conhecimento existente sobre um tópico designado, além de comentar estudos de outros autores. A estratégia de pesquisa e o processo de seleção devem ser descritos em detalhes, de acordo com o PRISMA ou outras diretrizes apropriadas. O texto principal pode seguir uma estrutura semelhante à de um artigo original ou pode ser adaptado para refletir melhor a apresentação das descobertas. Avaliações não sistemáticas devem ser enviadas na categoria Artigos Especiais.
- **Breves Comunicações:** Manuscritos originais, mas mais curtos, abordando tópicos de interesse no campo da psiquiatria, com resultados preliminares ou resultados de relevância imediata. O texto principal deve usar as mesmas legendas descritas para os artigos originais acima.
- **Artigos Especiais:** Artigos que abordam tópicos atuais relevantes para a prática clínica e são menos abrangentes do que artigos de revisão. Estes incluem revisões não sistemáticas e avaliações críticas da literatura, revisando e avaliando o conhecimento existente sobre um tópico designado. Nesta categoria, os autores são livres para decidir sobre a estrutura do artigo e usar as legendas que melhor refletem o conteúdo de sua contribuição.
- **Cartas aos Editores:** As cartas podem conter relatos de casos incomuns, comentários sobre tópicos científicos relevantes, críticas à política editorial ou opiniões sobre o conteúdo da revista.
- **Editoriais:** Comentários críticos e aprofundados convidados pelos editores ou escritos por uma pessoa com experiência conhecida no assunto.

Página de título

A página 1 deve conter um título completo (máx. 150 caracteres, específico, informativo, atraente, sem abreviações), nomes dos autores na forma desejada para publicação (primeiro

nome + iniciais do meio ou nomes + sobrenome) e departamentos e instituições dos autores, incluindo cidade e país. Inclua também um título em execução com no máximo 50 caracteres (letras e espaços) e informe sobre quaisquer apresentações anteriores do manuscrito, se aplicável (por exemplo, em forma de resumo ou pré-impressão). O nome completo, número de telefone, endereço de e-mail e endereço postal completo do autor correspondente devem ser declarados.

Resumo

A página 2 deve apresentar um resumo de 250 palavras, quando aplicável (verifique a tabela acima com os requisitos para cada tipo de manuscrito). Para garantir a qualidade e a clareza dos envios, os autores são obrigados a seguir estas instruções detalhadas ao preparar seus resumos. Certifique-se de que o resumo seja claro, conciso e livre de jargões. Cada seção deve estar perfeitamente conectada para fornecer uma narrativa coerente. Os resumos estruturados devem ter as seções descritas abaixo:

- 1. Objetivo:** Comece com 1-2 frases que forneçam o pano de fundo ou contexto do estudo, destacando o problema que está sendo abordado. Então, declare claramente o objetivo ou hipótese que o estudo pretende testar ou explorar.
- 2. Métodos:** Descreva brevemente o desenho do estudo (por exemplo, ensaio controlado randomizado, estudo de coorte, estudo de caso-controle, etc.), incluindo o cenário e o prazo do estudo. Em sete, mencione a população do estudo, incluindo como os participantes foram selecionados ou recrutados. Se aplicável, descreva sucintamente as intervenções utilizadas e as medições primárias ou variáveis analisadas. Por fim, forneça uma breve visão geral dos principais testes estatísticos ou métodos usados para análise de dados.
- 3. Resultados:** Resuma os principais resultados do estudo, incluindo dados relevantes e significância estatística (por exemplo, valores p, intervalos de confiança). Embora dados detalhados não possam ser incluídos devido a restrições de limite de palavras, certifique-se de que os dados apresentados apoiem as conclusões do estudo.
- 4. Conclusões:** Interprete claramente os resultados, enfatizando sua relevância e implicações para o campo. Além disso, reconheça brevemente quaisquer limitações significativas do estudo. Opcionalmente, sugira áreas para pesquisas futuras ou como as descobertas podem afetar a prática ou a política

Após o resumo, indique de três a cinco palavras-chave que reflitam os temas principais do estudo e estejam de acordo com os Títulos de Assuntos Médicos (MeSH). Evite repetir palavras do título.

Se estiver enviando um ensaio clínico randomizado, informe o número de registro do ensaio clínico no final do resumo.

Texto principal

O texto principal do manuscrito deve seguir as instruções específicas para cada tipo de manuscrito, conforme descrito acima. Para Artigos Originais, a seção Métodos deve incluir informações sobre a aprovação do comitê de ética. Estudos envolvendo humanos devem fornecer detalhes sobre os procedimentos de consentimento informado, e estudos envolvendo animais devem descrever a conformidade com os padrões institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório. O anonimato do paciente deve ser garantido.

Agradecimentos

O financiamento proveniente de instituições não comerciais (por exemplo, fundações ou subsídios governamentais), bem como indivíduos que contribuíram para o estudo, mas não se qualificam como autores, devem ser citados na seção Agradecimentos.

Divulgação

Potenciais conflitos de interesse de qualquer tipo (por exemplo, financeiro, comercial, político, acadêmico, pessoal) cobrindo os últimos 3 anos devem ser divulgados para cada autor. Uma declaração geral deve ser incluída antes das referências, atestando a existência (ou não existência) de quaisquer conflitos de interesse relativos à publicação do artigo.

Contribuições

do

autor

Pouco antes das Referências, descreva as contribuições específicas de cada autor usando as iniciais do autor e os termos propostos pela Taxonomy de Funções do Colaborador (CRediT; definições curtas para cada função estão disponíveis aqui).

Exemplo: “A ABC foi responsável pela conceituação, metodologia, análise formal e redação - rascunho original e revisão e edição. DEF e GHI participaram de investigação, recursos e redação - revisão e edição. [...] Todos os autores leram e aprovaram a versão final enviada e assumem a responsabilidade pública por todos os aspectos do trabalho.” Observe que o segmento sublinhado deve ser verdadeiro/confirmado e adicionado após as contribuições individuais.

Referências

Os autores são responsáveis pela precisão e integridade de suas referências e pela citação correta no texto. Um arquivo no estilo EndNote pode ser baixado aqui. Referências numéricas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto usando algarismos arábicos sobrescritos; não coloque em ordem alfabética. Referências citadas apenas em tabelas ou legendas de figuras devem ser numeradas de acordo com a primeira citação da tabela/figura relevante no texto, ou seja, como se tivessem sido inseridas quando citadas.

Por favor, observe o estilo dos exemplos de referência abaixo. Para incluir manuscritos aceitos, mas ainda não publicados, informe o título abreviado da revista seguido de "Próximos" e o ano esperado de publicação. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo NLM. Comunicações pessoais, materiais não publicados, manuscritos enviados, mas ainda não aceitos, e itens não publicados semelhantes não devem ser citados; se absolutamente essenciais, os detalhes bibliográficos devem ser descritos no texto entre parênteses.

Exemplos:

- **Artigo de jornal:** Coelho FM, Pinheiro RT, Silva RA, Quevedo LA, Souza LD, Castelli RD, et al. Transtorno depressivo maior durante a gravidez na adolescência: correlatos sociodemográficos, obstétricos e psicossociais. *Braz J Psiquiatria*. 2013;35:51-6.
- Liste todos os autores quando forem seis ou menos. Quando houver sete ou mais, liste apenas os seis primeiros autores e adicione "et al".
- **Livro:** Gabbard GO. O tratamento de distúrbios psiquiátricos de Gabbard. 4a ed. Arlington: Publicação Psiquiátrica Americana; 2007.
- **Capítulo do livro:** Kennedy SH, Rizvi SJ, Giacobbe P. A natureza e o tratamento da depressão resistente à terapia. Em: Cryan JF, Leonard BE, editores. *Depressão: da psicopatologia à farmacoterapia*. Basel: Karger; 2010. p. 243-53.
- **Teses e dissertações:** Trigeiro A. Os sistemas do fator de liberação de corticotropina (CRF) do sistema nervoso central contribuem para o aumento do comportamento semelhante à ansiedade durante a retirada de opioides: uma análise de substratos neuroanatômicos [dissertação]. San Diego: Universidade da Califórnia; 2011.
- **Artigos eletrônicos e páginas da web:** Organização Mundial da Saúde. Depressão e outros transtornos mentais comuns: estimativas de saúde global [Internet]. 2017 [citado em 11 de maio de 2020]. https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

Ilustrações (figuras, tabelas, caixas)

Ilustrações (figuras, tabelas ou caixas) devem esclarecer/complementar em vez de repetir o texto; seu número deve ser mantido ao mínimo. Todas as ilustrações devem ser enviadas em páginas separadas no final do manuscrito, seguindo a ordem em que aparecem no texto e numeradas consecutivamente usando algarismos arábicos. Legendas descritivas devem ser incluídas para cada ilustração no arquivo de texto principal, e quaisquer abreviações ou símbolos usados devem ser explicados usando estas notas de rodapé: † ‡ § || ¶ †† ‡‡ etc. Os asteriscos devem ser reservados para a expressão de níveis de significância: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Ilustrações extraídas de trabalhos publicados anteriormente devem ser acompanhadas de permissão por escrito para reprodução do atual detentor dos direitos autorais no momento do envio.

Tabelas e caixas devem ser preferencialmente enviadas no formato Word, anexadas ao final do arquivo de texto do manuscrito (após quaisquer legendas de figuras), em vez de serem carregadas como arquivos separados. No entanto, arquivos do Excel também são aceitos. Se estiver usando o Excel, não coloque tabelas em planilhas individuais dentro do mesmo arquivo, pois apenas a primeira planilha estará visível no PDF convertido. Nas tabelas, cada célula deve conter apenas um item de dados; subcategorias devem estar em linhas e células separadas (ou seja, não use Enter ou espaços dentro de uma célula). Tabelas contendo dados que podem ser descritos sucintamente em 1-2 frases devem ser convertidas em texto. Tabelas grandes ou detalhadas podem ser enviadas separadamente como material suplementar (veja os detalhes abaixo).

Os números devem ser enviados em um dos seguintes formatos de arquivo aceitáveis: AI, BMP, DOC, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF, WMF e XLS. As figuras podem ser incluídas no manuscrito, mas de preferência devem ser carregadas como arquivos separados, com legendas no arquivo principal. Se o seu manuscrito for aceito, você pode ser solicitado a fornecer arquivos TIF de alta resolução e não compactados para imagens, bem como versões abertas/editáveis de figuras contendo texto, para facilitar a edição de cópias (por exemplo, fluxogramas feitos em Word ou PowerPoint). Os números de apoio podem ser enviados separadamente como material suplementar.

Material

suplementar

Os materiais de apoio (texto, tabelas, figuras) devem ser preferencialmente enviados como um único documento do Word com páginas numeradas consecutivamente. Cada elemento incluído no material suplementar deve ser citado no texto principal e numerado em ordem de citação (por exemplo, Material Suplementar S1, Tabela S1, Tabela S2, Figura S1, Figura S2, etc.). A primeira página do documento deve listar o número e o título de cada elemento incluído no documento. Os editores podem selecionar material enviado para publicação no corpo principal para ser publicado como material suplementar.