O PAPEL DA INFLAMAÇÃO SISTÊMICA NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO: UM ESTUDO NEUROPSIQUIÁTRICO

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION: A NEUROPSYCHIATRIC STUDY

https://doi.org/10.63330/aurumpub.049-016

Kelson Palhari Cruz
Medicina (UNIG)
E-mail: drkcruz@hotmail.com

Luísa Guedes Cota Manfré
Medicina /UniCEUB (Centro Universitário de Brasília)
E-mail: Luisa.manfre@sempreceub.com

Amanda Silva Maia
Nutricionista pelo Hospital CHN Niterói
E-mail: nutriamandamaia@gmail.com

Luan Linhares de Azeredo Coutinho
Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás
E-mail: luanlinharescoutinho@gmail.com

Carolina Varrichio Magalhães
Medicina pela Universidade UDABOL, Universidade Federal do Paraná
E-mail: dracarolinamagalhaes@gmail.com

Barbara Bottega
Medicina (FHA BARCELO), pós-graduada em Psiquitria (IBC Med) e Neurociências (PUC PR)

Cibely de Cássia Amaral
Médica, pediatra pelo HAOC
E-mail: Camaral-es@udabol.edu.bo

Mariana de Araújo Bento Ribeiro
Médica, psiquiatria – Faculdade de Medicina Santo Amaro (UNISA)
E-mail: dramarianabribeiro@outlook.com

Roger Ribeiro Boaretto
Médico pela Faculdade Privada del Este
E-mail: roger.boaretto@gmail.com

Ana Lucia Ravanello de Souza
Medicina pela Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC
E-mail: ana.ravanello@hotmail.com

Nancy Bell Garcia
Médica
E-mail: nancybellgarcia@gmail.com

RESUMO

Introdução: A depressão é um transtorno multifatorial cuja fisiopatologia envolve interações entre sistemas neurobiológicos e imunológicos. Evidências recentes apontam a inflamação sistêmica como um dos mecanismos envolvidos. **Objetivo:** Analisar criticamente o papel da inflamação sistêmica na fisiopatologia da depressão sob a perspectiva neuropsiquiátrica. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura baseada em estudos publicados nos últimos 15 anos em bases como PubMed, SciELO e LILACS. **Resultados:** Observa-se associação entre aumento de citocinas pró- inflamatórias e alterações na neurotransmissão, hiperatividade do eixo hipotálamo- hipófise-adrenal e redução da neuroplasticidade. Contudo, essa associação não é universal entre pacientes deprimidos. **Conclusão:** A inflamação sistêmica contribui para a fisiopatologia da depressão em subgrupos específicos, mas não deve ser considerada mecanismo único ou central em todos os casos.

Palavras-chave: Depressão; Inflamação sistêmica; Neuroinflamação; Citocinas; Neuropsiquiatria.

ABSTRACT

Introduction: Depression is a multifactorial disorder whose pathophysiology involves interactions between neurobiological and immunological systems. Recent evidence points to systemic inflammation as one of the mechanisms involved. **Objective:** To critically analyze the role of systemic inflammation in the pathophysiology of depression from a neuropsychiatric perspective. **Methods:** Narrative literature review based on studies published in the last 15 years in databases such as PubMed, SciELO, and LILACS. **Results:** An association was observed between increased pro-inflammatory cytokines and alterations in neurotransmission, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and reduced neuroplasticity. However, this association is not universal among depressed patients. **Conclusion:** Systemic inflammation contributes to the pathophysiology of depression in specific subgroups, but should not be considered a single or central mechanism in all cases.

Keywords: Depression; Systemic inflammation; Neuroinflammation; Cytokines; Neuropsychiatry.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) configura-se como uma condição neuropsiquiátrica de elevada prevalência e significativa carga de morbidade, figurando entre as principais causas de

incapacidade em nível global. Caracteriza-se por alterações persistentes do humor, anedonia, disfunções cognitivas e sintomas neurovegetativos, com impacto substancial na funcionalidade e na qualidade de vida. Tradicionalmente, sua fisiopatologia foi fundamentada na hipótese monoaminérgica, que postula a deficiência funcional de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina. Contudo, esse modelo apresenta limitações relevantes, sobretudo por não explicar integralmente a latência terapêutica dos antidepressivos, a variabilidade na resposta clínica e a ocorrência de depressão resistente ao tratamento.

Nesse contexto, modelos contemporâneos têm ampliado a compreensão do TDM como uma condição multifatorial, envolvendo não apenas alterações neuroquímicas, mas também disfunções neuroendócrinas, neuroplásticas e imunoinflamatórias. A hipótese inflamatória tem ganhado destaque ao propor que a ativação crônica do sistema imunológico inato, evidenciada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, TNF-α e proteína C-reativa), pode influenciar diretamente o sistema nervoso central. Esses mediadores são capazes de modular a neurotransmissão, interferir no metabolismo do triptofano via via da quinurenina, reduzir a neurogênese hipocampal e alterar a plasticidade sináptica, contribuindo para a gênese e manutenção dos sintomas depressivos.

Adicionalmente, a interação entre o sistema imunológico e o eixo hipotálamo-hipófise- adrenal (HHA) desempenha papel central nesse processo. A hiperativação sustentada desse eixo, frequentemente observada em pacientes com TDM, pode levar a um estado de hipercortisolemia, que, por sua vez, exerce efeitos neurotóxicos e perpetua a resposta inflamatória, estabelecendo um ciclo bidirecional disfuncional.

Apesar do crescente corpo de evidências, é necessário cautela na interpretação desses achados. Um equívoco recorrente na literatura é a tendência de inferir uma relação causal direta entre inflamação sistêmica e depressão. Na prática, trata-se de uma associação complexa, heterogênea e provavelmente bidirecional, modulada por fatores genéticos, ambientais e psicossociais. Nem todos os pacientes com TDM apresentam perfil inflamatório elevado, o que sugere a existência de subtipos biológicos distintos dentro do espectro depressivo.

Portanto, a hipótese inflamatória deve ser compreendida como um modelo complementar, e não substitutivo, integrando-se a uma visão mais ampla e dimensional da fisiopatologia do TDM. Essa abordagem pode, inclusive, abrir perspectivas para estratégias terapêuticas personalizadas, como o uso de biomarcadores inflamatórios na estratificação de pacientes e a investigação de intervenções imunomoduladoras, ainda que tais aplicações permaneçam em fase de consolidação científica.

O seguinte artigo objetivou descrever com informações disponíveis na literatura acerca do papel da inflamação sistêmica na fisiopatologia da depressão.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, de abordagem qualitativa, cujo objetivo foi analisar o papel da inflamação sistêmica na fisiopatologia do transtorno depressivo maior. A busca bibliográfica foi conduzida em março de 2026, nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Latindex, abrangendo publicações dos últimos 15 anos.

A estratégia de busca incluiu o uso de descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres, empregados de forma isolada e combinada, tais como "inflamação", "depressão", "abuso de substâncias" e "farmacodependência", com aplicação de operadores booleanos para refinamento dos resultados.

Foram incluídos estudos originais e de revisão que abordavam diretamente a associação entre inflamação sistêmica e depressão, identificados pela presença dos descritores no título, resumo ou palavras-chave. Os critérios de exclusão compreenderam artigos duplicados, estudos sem relação específica com o tema proposto e produções não indexadas em bases de dados científicas, como teses, dissertações e monografias.

O processo de seleção foi realizado em etapas sequenciais: inicialmente, procedeu-se à triagem de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos estudos potencialmente elegíveis para confirmação dos critérios de inclusão. Ao final, foram selecionados 10 artigos para compor a análise qualitativa.

Cabe ressaltar que, por se tratar de uma revisão narrativa, não houve aplicação de protocolos sistematizados de avaliação de qualidade metodológica ou risco de viés, o que limita a robustez das inferências e reforça o caráter descritivo e exploratório dos achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 BASES NEUROIMUNOLÓGICAS

Pacientes com transtorno depressivo maior frequentemente apresentam evidências de ativação do sistema imunológico, refletidas pela elevação de marcadores inflamatórios periféricos, dentre os quais se destacam a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a interleucina-1 beta (IL-1β) e a proteína C reativa (PCR). Esses biomarcadores têm sido consistentemente associados a alterações neurobiológicas relevantes, incluindo disfunção na neurotransmissão monoaminérgica, ativação da via da quinurenina com consequente produção de metabólitos neurotóxicos (como o ácido quinolínico), redução da neurogênese hipocampal e comprometimento da plasticidade sináptica.

Além disso, citocinas pró-inflamatórias podem interferir na integridade da barreira hematoencefálica, facilitando a comunicação entre o sistema imune periférico e o sistema nervoso central, bem como modular circuitos neurais envolvidos na regulação do humor, como o sistema límbico e o córtex pré-frontal. Há também evidências de que estados inflamatórios estejam associados a sintomas específicos, como fadiga, anedonia e retardo psicomotor, sugerindo um fenótipo clínico distinto dentro do espectro

depressivo.

Entretanto, a presença desse perfil inflamatório não é universal entre indivíduos com depressão. Estudos demonstram que apenas uma subpopulação de pacientes apresenta elevação significativa desses marcadores, o que reforça a heterogeneidade biológica do transtorno. Esse achado sustenta a hipótese de que a inflamação não constitui um mecanismo fisiopatológico central em todos os casos de TDM, mas sim caracteriza um subtipo específico — frequentemente denominado "depressão inflamatória".

Essa distinção tem implicações clínicas relevantes. Pacientes com perfil inflamatório elevado tendem a apresentar maior gravidade sintomática, maior prevalência de comorbidades clínicas (como obesidade, síndrome metabólica e doenças autoimunes) e, potencialmente, menor resposta a antidepressivos convencionais. Contudo, ainda há limitações importantes, incluindo variabilidade metodológica na mensuração dos biomarcadores, influência de fatores de confusão (como tabagismo, uso de medicações e estresse crônico) e ausência de pontos de corte padronizados para aplicação clínica.

Dessa forma, embora os marcadores inflamatórios representem uma via promissora para estratificação biológica e medicina personalizada em psiquiatria, sua utilização ainda carece de validação robusta para incorporação rotineira na prática clínica.

3.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

3.2.1 Neuroinflamação e ativação microglial

Citocinas pró-inflamatórias periféricas são capazes de comunicar-se com o sistema nervoso central (SNC) por múltiplas vias integradas, incluindo mecanismos humorais e neurais. No eixo humoral, essas moléculas podem acessar regiões com maior permeabilidade da barreira hematoencefálica — como os órgãos circunventriculares — ou induzir a ativação de células endoteliais cerebrais, promovendo a produção local de mediadores inflamatórios. Paralelamente, vias neurais, especialmente aferências do nervo vago, desempenham papel relevante na transdução de sinais inflamatórios sistêmicos para estruturas centrais.

Como consequência, ocorre ativação da micróglia, principal célula imunocompetente residente do SNC, levando a um estado de neuroinflamação. A micróglia ativada pode assumir um fenótipo pró-inflamatório, caracterizado pela liberação de citocinas (como IL-1β, IL-6 e TNF-α), espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, além de metabólitos neurotóxicos derivados da via da quinurenina. Esse conjunto de alterações contribui para disfunções na neurotransmissão glutamatérgica e monoaminérgica, incluindo aumento da excitotoxicidade mediada por receptores NMDA e redução da disponibilidade de neurotransmissores como serotonina.

Adicionalmente, o estado inflamatório central interfere na homeostase sináptica, promovendo alterações na poda sináptica, redução da plasticidade neuronal e comprometimento da neurogênese,

particularmente no hipocampo. Há também impacto sobre a função astrocitária, com prejuízo na recaptação de glutamato e manutenção do equilíbrio metabólico neuronal.

Apesar desse modelo mecanístico ser biologicamente plausível e sustentado por evidências experimentais, ele não deve ser interpretado de forma simplista ou universal. A magnitude e a relevância clínica da ativação microglial variam substancialmente entre indivíduos, sendo moduladas por fatores genéticos, ambientais e pelo estado clínico geral, o que reforça a natureza heterogênea e multifatorial dos transtornos depressivos.

3.2.2 Alterações na neurotransmissão

A ativação de vias inflamatórias exerce impacto significativo sobre a homeostase dos sistemas neurotransmissores centrais, interferindo em múltiplos eixos neuroquímicos. Um dos mecanismos mais bem caracterizados envolve a indução da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) por citocinas pró-inflamatórias, promovendo o desvio do metabolismo do triptofano para a via da quinurenina.

Esse processo reduz a disponibilidade de triptofano para a síntese de serotonina, ao mesmo tempo em que aumenta a produção de metabólitos potencialmente neurotóxicos, como o ácido quinolínico, um agonista de receptores NMDA associado à excitotoxicidade.

Além disso, a inflamação está associada à disfunção dopaminérgica, particularmente em circuitos mesolímbicos e mesocorticais. Citocinas como TNF-α e IL-6 podem reduzir a liberação de dopamina, alterar sua recaptação e comprometer a sinalização dopaminérgica, contribuindo para sintomas como anedonia, fadiga e redução da motivação, características centrais de determinados fenótipos depressivos.

No sistema glutamatérgico, a inflamação promove desequilíbrio entre liberação e recaptação de glutamato, em parte devido à disfunção de astrócitos e à redução da expressão de transportadores como o EAAT2. Esse cenário favorece o acúmulo extracelular de glutamato e a hiperativação de receptores NMDA, culminando em excitotoxicidade, disfunção sináptica e potencial dano neuronal.

Adicionalmente, há evidências de que processos inflamatórios possam afetar outros sistemas, como o GABAérgico, contribuindo para perda do controle inibitório cortical, bem como modular fatores neurotróficos, especialmente o BDNF, impactando negativamente a plasticidade sináptica e a neurogênese.

Entretanto, é fundamental evitar uma interpretação reducionista desses achados. As alterações nos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e glutamatérgico não são específicas da inflamação e podem ser igualmente desencadeadas por outros mecanismos fisiopatológicos, como estresse crônico, hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, predisposição genética e fatores ambientais adversos. Dessa forma, atribuir tais disfunções exclusivamente à inflamação constitui uma simplificação indevida de um processo que é, na realidade, multifatorial, dinâmico e altamente heterogêne

3.3 DISFUNÇÃO DO EIXO

A ativação do sistema imunológico, particularmente por citocinas pró- inflamatórias como IL-1β, IL-6 e TNF-α, exerce efeito modulador direto sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Essas citocinas estimulam a liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, promovendo aumento subsequente de ACTH pela hipófise anterior e culminando na secreção sustentada de cortisol pelas adrenais. Em condições de inflamação crônica, esse eixo pode permanecer persistentemente ativado, levando a um estado de hipercortisolemia prolongada.

A exposição crônica a níveis elevados de cortisol está associada a uma série de alterações estruturais e funcionais no sistema nervoso central. No hipocampo, região altamente sensível aos glicocorticoides e fundamental para memória e regulação do próprio eixo HHA, observa-se redução do volume, diminuição da neurogênese e comprometimento da plasticidade sináptica. Esses efeitos são mediados, em parte, por excitotoxicidade glutamatérgica, aumento do estresse oxidativo e redução de fatores neurotróficos, como o BDNF.

Do ponto de vista clínico, tais alterações se manifestam como déficits cognitivos, especialmente em memória episódica e funções executivas, além de prejuízos na capacidade de aprendizagem.

Ademais, a disfunção do eixo HHA contribui para uma maior vulnerabilidade ao estresse, uma vez que há perda do mecanismo de feedback negativo mediado por receptores de glicocorticoides, perpetuando um estado de hiperreatividade neuroendócrina.

Importante destacar que esse processo também está associado a alterações em outras estruturas cerebrais, como a amígdala — frequentemente hiperreativa em contextos de estresse crônico — e o córtex pré-frontal, onde podem ocorrer déficits na regulação emocional e no controle inibitório. Além disso, a hipercortisolemia prolongada pode impactar sistemas metabólicos e imunológicos, contribuindo para um ciclo bidirecional entre inflamação e disfunção neuroendócrina.

Entretanto, assim como nos demais modelos fisiopatológicos do transtorno depressivo maior, a ativação do eixo HHA não é uniforme entre todos os pacientes, sendo modulada por fatores genéticos, experiências adversas precoces e condições clínicas associadas, o que reforça a heterogeneidade e a complexidade desse transtorno.

3.4 REDUÇÃO DA NEUROPLASTICIDADE

Citocinas pró-inflamatórias exercem efeito inibitório sobre a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína fundamental para a manutenção da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso central.

Mediadores como IL-1β, IL-6 e TNF-α modulam negativamente a transcrição do BDNF por meio

da ativação de vias intracelulares pró-inflamatórias (como NF-κB) e da interferência em fatores de transcrição dependentes de CREB, resultando em redução da disponibilidade desse neurotrofino em regiões-chave, como hipocampo e córtex pré- frontal.

A diminuição do BDNF está diretamente associada ao comprometimento da neurogênese adulta, particularmente no giro denteado do hipocampo, onde esse fator desempenha papel crítico na proliferação, diferenciação e sobrevivência neuronal. Além disso, níveis reduzidos de BDNF prejudicam a plasticidade sináptica, incluindo mecanismos de potenciação de longa duração (LTP), essenciais para processos de aprendizagem, memória e adaptação comportamental.

No contexto do estresse, o BDNF atua como modulador da resiliência neuronal. Sua redução, portanto, contribui para uma menor capacidade adaptativa frente a estímulos adversos, favorecendo a manutenção de circuitos disfuncionais associados à depressão. Esse efeito é potencializado pela interação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, uma vez que a hipercortisolemia também suprime a expressão de BDNF, estabelecendo um mecanismo convergente de dano neurobiológico.

Adicionalmente, a deficiência de BDNF está associada a alterações na conectividade funcional entre regiões límbicas e pré-frontais, impactando negativamente a regulação emocional e o controle cognitivo. Estudos também sugerem que a redução de BDNF pode contribuir para alterações morfológicas, como diminuição da arborização dendrítica e perda de espinhas sinápticas.

Contudo, é importante destacar que a redução do BDNF não é exclusiva de estados inflamatórios, podendo ocorrer em resposta a múltiplos fatores, como estresse crônico, predisposição genética e sedentarismo. Dessa forma, embora a inflamação represente um modulador relevante dessa via, ela deve ser compreendida como parte de um conjunto mais amplo e interdependente de mecanismos fisiopatológicos envolvidos no transtorno depressivo maior.

3.5 BIOMARCADORES E LIMITAÇÕES

Apesar do crescente interesse na utilização de biomarcadores inflamatórios na psiquiatria, sua aplicação clínica no contexto do transtorno depressivo maior ainda apresenta limitações substanciais que impedem sua incorporação rotineira como ferramentas diagnósticas ou de estratificação isoladas. Entre os principais entraves, destaca-se a baixa especificidade desses marcadores, uma vez que elevações de citocinas como IL-6, TNF-α e da proteína C reativa (PCR) são observadas em uma ampla gama de condições clínicas não psiquiátricas, incluindo doenças infecciosas, autoimunes, metabólicas e cardiovasculares.

Adicionalmente, há significativa variabilidade interindividual e intraindividual nos níveis desses biomarcadores, influenciada por fatores genéticos, sexo, idade, ritmo circadiano e estado fisiológico geral. Essa variabilidade compromete a reprodutibilidade dos achados e dificulta a definição de valores de

referência clinicamente relevantes ou pontos de corte padronizados.

Outro aspecto crítico refere-se à influência de fatores de confusão externos, como obesidade, síndrome metabólica, tabagismo, sedentarismo, uso de medicações (incluindo anti-inflamatórios e antidepressivos), estresse psicossocial e até mesmo padrões alimentares. Esses elementos podem modular significativamente os níveis de inflamação sistêmica, tornando difícil estabelecer uma relação direta e independente com a fisiopatologia depressiva.

Além disso, há heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças nas técnicas de dosagem, nos painéis de biomarcadores analisados e nos critérios diagnósticos utilizados, o que limita a comparabilidade dos resultados. Outro ponto relevante é que a maioria das evidências disponíveis é de natureza transversal, dificultando inferências causais e a compreensão da dinâmica temporal entre inflamação e sintomas depressivos.

Do ponto de vista clínico, isso implica que os biomarcadores inflamatórios, isoladamente, não apresentam acurácia suficiente para diagnóstico, prognóstico ou tomada de decisão terapêutica no TDM. Seu uso, no estado atual do conhecimento, deve ser interpretado com cautela e, preferencialmente, integrado a outros parâmetros clínicos, neurobiológicos e psicossociais.

Embora promissores, especialmente no contexto de medicina personalizada e identificação de subtipos biológicos de depressão, esses marcadores ainda demandam validação robusta em estudos longitudinais, padronização metodológica e definição de aplicabilidade clínica antes de serem considerados ferramentas confiáveis na prática assistencial.

3.6 DISCUSSÃO

Um aspecto crítico, frequentemente sub-representado na literatura, diz respeito às limitações interpretativas da hipótese inflamatória no transtorno depressivo maior (TDM). Embora haja evidências consistentes de associação entre inflamação sistêmica e sintomas depressivos, esse modelo não é suficiente para explicar a totalidade dos casos. A depressão constitui uma entidade heterogênea, com múltiplos mecanismos fisiopatológicos coexistentes, dos quais a inflamação representa apenas um dos eixos possíveis.

Além disso, a relação entre inflamação e depressão é, muito provavelmente, bidirecional e dinâmica, e não estritamente causal em sentido unidirecional. Estados inflamatórios podem contribuir para alterações neurobiológicas associadas ao TDM; por outro lado, o próprio transtorno depressivo pode induzir ativação imunológica por meio de vias como estresse crônico, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações comportamentais (por exemplo, privação de sono, sedentarismo e dieta inadequada).

Nesse contexto, grande parte dos estudos disponíveis é de natureza observacional, evidenciando

correlações entre marcadores inflamatórios e sintomas depressivos, mas sem estabelecer, de forma robusta, relações de causalidade.

Outro ponto relevante é o risco de reducionismo biológico e consequente medicalização excessiva. A tentativa de enquadrar a depressão como uma entidade primariamente inflamatória pode levar à supervalorização de intervenções farmacológicas imunomoduladoras, ainda carecendo de evidência sólida para uso amplo, e à negligência de abordagens psicossociais fundamentais. Tal perspectiva pode distorcer a compreensão clínica do transtorno e comprometer estratégias terapêuticas mais abrangentes.

Adicionalmente, fatores não biológicos permanecem determinantes centrais na gênese, manutenção e recorrência do TDM. Variáveis como contexto socioeconômico, exposição a eventos traumáticos, adversidades na infância, traços de personalidade, redes de suporte social e ambiente cultural exercem influência significativa sobre a vulnerabilidade individual e a expressão clínica da doença. Esses elementos interagem de forma complexa com mecanismos biológicos, incluindo a própria inflamação, configurando um modelo biopsicossocial integrado.

Portanto, uma abordagem exclusivamente centrada em marcadores inflamatórios é insuficiente e potencialmente enviesada. A compreensão contemporânea do TDM exige integração entre dimensões biológicas, psicológicas e sociais, evitando simplificações causais e reconhecendo a complexidade inerente ao transtorno.

4 CONCLUSÃO

A inflamação sistêmica constitui um componente biologicamente plausível e clinicamente relevante na fisiopatologia do transtorno depressivo maior (TDM), particularmente em subgrupos de pacientes que apresentam perfil inflamatório elevado, caracterizado por aumento de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de fase aguda.

Nesse contexto, a ativação imune pode contribuir para alterações neuroquímicas, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, redução de fatores neurotróficos e comprometimento da plasticidade sináptica.

Entretanto, é fundamental reconhecer que esse mecanismo não possui caráter universal dentro do espectro depressivo. A inflamação não explica, de forma isolada, a diversidade fenotípica e a variabilidade clínica observadas no TDM, tampouco substitui modelos consolidados, como as hipóteses monoaminérgica, neuroendócrina, neuroplástica e psicossocial. Trata-se, portanto, de um eixo complementar dentro de uma rede fisiopatológica complexa e interdependente.

Do ponto de vista terapêutico, essa compreensão impõe limites claros à adoção de estratégias centradas exclusivamente na modulação inflamatória. Embora intervenções imunomoduladoras estejam em investigação e possam beneficiar subgrupos específicos, sua aplicação indiscriminada carece de respaldo

robusto e pode levar a abordagens inadequadas ou incompletas. A prática clínica exige, portanto, uma avaliação integrada, que considere não apenas biomarcadores biológicos, mas também aspectos clínicos, comportamentais e contextuais.

Nesse cenário, o avanço mais promissor reside na estratificação de pacientes com base em perfis biológicos e clínicos — incluindo, mas não se limitando, ao status inflamatório — com vistas à implementação de estratégias de medicina personalizada. Paralelamente, torna-se imprescindível a integração entre dimensões biológicas, psicológicas e sociais na compreensão e manejo do TDM. A substituição de um modelo reducionista por outro não representa progresso conceitual; ao contrário, a evolução do campo depende da construção de modelos integrativos, capazes de abarcar a complexidade multifatorial do transtorno e orientar intervenções mais precisas e eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression. Nat Rev Immunol. 2016;16(1):22–34.

2. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression. Nat Rev Neurosci. 2008;9(1):46– 56.

3. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression. Neuroscience. 2013;246:199–229.

4. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010;67(5):446–57.

5. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames. Biol Psychiatry. 2015;78(1):7–9.