Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Associação entre marcadores inflamatórios sistêmicos e gravidade do transtorno depressivo maior

Association between systemic inflammatory markers and severity of major depressive disorder

Asociación entre marcadores inflamatorios sistémicos y gravedad del trastorno depresivo mayor

Guilherme Cazeli Vencio[1], Júlia Gabriela Ribeiro Costa[2], Fernanda Raquel Martins Abreu[3], Cássio Antônio Egídio Morais[3], Guilherme Fernandes Justino da Costa[4], Vinícius Sarabion Vilela Pereira[5], João Pedro Gonçalves Costa[6], Isadora Castro Moraes Mendes[7], Alana Queiroz Leão[7], Fernando Martins Castanheira Junior[7].

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação entre níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos e a gravidade dos sintomas em pacientes adultos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior**. Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através das bases PubMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódico CAPES, usando os descritores: “Depressive Disorder, Major”, “Inflammation Mediators” e “Depression”, e obtendo o truncamento de pesquisa: (Depressive Disorder, Major) AND (Inflammation Mediators) AND (Depression). Foram encontrados 1.731 artigos, filtrados conforme critérios de inclusão (idiomas português, inglês e espanhol; período de 2021 a 2026; artigos completos) e exclusão (artigos duplicados, resumos, fora do escopo). **Resultados:** O transtorno depressivo maior está associado a um estado de inflamação sistêmica de baixo grau, com elevação de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrios imunológicos. Esses processos influenciam diretamente vias neurobiológicas, como o metabolismo do triptofano e a neurotransmissão serotoninérgica, contribuindo para a gravidade dos sintomas. Além disso, a inflamação se relaciona a alterações estruturais e funcionais cerebrais e ao aumento do risco cardiometabólico, reforçando seu papel central na fisiopatologia do TDM. **Conclusão:** A inflamação sistêmica desempenha papel central na fisiopatologia e na gravidade do transtorno depressivo maior. Sua compreensão amplia possibilidades de estratificação de risco e de abordagens terapêuticas mais direcionadas.

Palavras-chave: Associação, Mediadores da inflamação, Transtorno depressivo maior.

ABSTRACT

Objective: To analyze the association between levels of systemic inflammatory markers and symptom severity in adult patients diagnosed with Major Depressive Disorder. **Methods:** This is an integrative literature review

[1] Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros – GO.
[2] Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Trindade – GO.
[3] Universidade Federal e Goiás (UFG), Goiânia – GO.
[4] Universidad Privada Abierta Latinoamericana (UPAL), Bolívia.
[5] Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Juiz de Fora – MG.
[6] Universidade Paranaense (UNIPAR), Maringá – PR.
[7] Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis – GO.

SUBMETIDO EM: 4/2026 | **ACEITO EM: 5/2026** | **PUBLICADO EM: 6/2026**

conducted using the PubMed, Virtual Health Library (VHL), and CAPES Periodicals databases, using the descriptors: “Depressive Disorder, Major”, “Inflammation Mediators”, and “Depression”, and truncating the search to: (Depressive Disorder, Major) AND (Inflammation Mediators) AND (Depression). 1,731 articles were found, filtered according to inclusion criteria (Portuguese, English, and Spanish languages; period from 2021 to 2026; full articles) and exclusion criteria (duplicate articles, abstracts, out of scope). **Results:** Major depressive disorder is associated with a state of low-grade systemic inflammation, with elevated pro-inflammatory cytokines and immunological imbalances. These processes directly influence neurobiological pathways, such as tryptophan metabolism and serotonergic neurotransmission, contributing to the severity of symptoms. Furthermore, inflammation is related to structural and functional brain alterations and an increased cardiometabolic risk, reinforcing its central role in the pathophysiology of major depressive disorder (MDD). **Conclusion:** Systemic inflammation plays a central role in the pathophysiology and severity of major depressive disorder. Understanding it broadens the possibilities for risk stratification and more targeted therapeutic approaches.

Keywords: Association, Mediators of inflammation, Major depressive disorder.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la asociación entre los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos y la gravedad de los síntomas en pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo mayor. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica integradora utilizando las bases de datos PubMed, Virtual Health Library (VHL) y CAPES Periodicals, empleando los descriptores: “Depressive Disorder, Major”, “Inflammation Mediators” y “Depression”, y truncando la búsqueda a: (Depressive Disorder, Major) AND (Inflammation Mediators) AND (Depression). Se encontraron 1731 artículos, filtrados según los criterios de inclusión (idiomas portugués, inglés y español; periodo de 2021 a 2026; artículos completos) y los criterios de exclusión (artículos duplicados, resúmenes, fuera de alcance). **Resultados:** El trastorno depresivo mayor se asocia con un estado de inflamación sistémica de bajo grado, con citocinas proinflamatorias elevadas y desequilibrios inmunológicos. Estos procesos influyen directamente en las vías neurobiológicas, como el metabolismo del triptófano y la neurotransmisión serotoninérgica, contribuyendo a la gravedad de los síntomas. Además, la inflamación se relaciona con alteraciones estructurales y funcionales del cerebro y un mayor riesgo cardiometabólico, lo que refuerza su papel central en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor (TDM). **Conclusión:** La inflamación sistémica desempeña un papel fundamental en la fisiopatología y la gravedad del trastorno depresivo mayor. Su comprensión amplía las posibilidades de estratificación del riesgo y de enfoques terapéuticos más específicos.

Palabras clave: Asociación, Mediadores de la inflamación, Trastorno depresivo mayor.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e incapacitantes em nível mundial, sendo amplamente reconhecido como um importante problema de saúde pública. Caracteriza-se por sintomas persistentes de humor deprimido, anedonia, alterações cognitivas e prejuízos significativos no funcionamento social, ocupacional e interpessoal. Além do impacto expressivo na qualidade de vida dos indivíduos afetados, o TDM também está associado ao aumento da morbimortalidade, incluindo maior risco de suicídio e de desenvolvimento de doenças clínicas associadas. A complexidade do transtorno reflete sua natureza multifatorial, envolvendo interações entre fatores biológicos, psicológicos e sociais. Nesse contexto, avanços recentes na pesquisa em neurociência têm ampliado a compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na depressão, incluindo alterações na neurotransmissão, nos sistemas neuroendócrinos e em diferentes biomarcadores associados à regulação do humor e do comportamento (BARTLETT EA, et al., 2022).

Historicamente, a fisiopatologia do TDM foi amplamente explicada pela hipótese das monoaminas, segundo a qual alterações na neurotransmissão de serotonina, noradrenalina e dopamina estariam diretamente relacionadas ao desenvolvimento dos sintomas depressivos. Essa hipótese contribuiu significativamente para o desenvolvimento de diversas abordagens farmacológicas, especialmente os antidepressivos que atuam modulando a disponibilidade dessas monoaminas no sistema nervoso central. No

entanto, apesar de sua relevância histórica, esse modelo não é capaz de explicar completamente a heterogeneidade clínica do transtorno, as variações individuais na resposta terapêutica e a presença de múltiplos mecanismos biológicos envolvidos na depressão. Evidências mais recentes sugerem que a fisiopatologia do TDM envolve interações complexas entre diferentes sistemas neurobiológicos, incluindo alterações na sinalização neuronal, na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e em processos neuroinflamatórios que podem influenciar a função cerebral e o comportamento (HIDESE S, et al., 2022).

Nas últimas décadas, evidências crescentes têm apontado para a participação do sistema imunológico na fisiopatologia da depressão, originando a chamada hipótese inflamatória do TDM. De acordo com essa perspectiva, pacientes com depressão frequentemente apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos, sugerindo a presença de um estado pró-inflamatório crônico associado ao transtorno. Entre os biomarcadores mais investigados destacam-se a proteína C reativa (PCR), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), moléculas que desempenham papel central na resposta inflamatória e que podem influenciar diretamente processos neurobiológicos relacionados à regulação do humor, da cognição e da motivação. Além desses mediadores clássicos, estudos também têm identificado alterações em outras citocinas e quimiocinas, como adiponectina, interleucina-8, MIP-1β e MCP-2, indicando que a inflamação sistêmica pode atuar como um importante modulador da fisiopatologia da depressão (ISLAM S, et al., 2022).

Além de sua possível participação no surgimento do transtorno, a inflamação sistêmica também tem sido associada à intensidade e à gravidade dos sintomas depressivos. Evidências sugerem que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podem estar relacionados a manifestações clínicas mais severas, pior evolução clínica e menor resposta a tratamentos antidepressivos. Esses efeitos podem ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo interferência na neurotransmissão monoaminérgica, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e comprometimento da neuroplasticidade cerebral. Estudos recentes também indicam que processos inflamatórios periféricos podem influenciar a estrutura e a conectividade cerebral, promovendo alterações microestruturais em regiões envolvidas na regulação emocional, além de interagir com vias de sinalização imunológica e hormonal relacionadas à resposta ao estresse (LANGHEINA M, et al., 2022).

Outro aspecto relevante refere-se ao potencial dos biomarcadores inflamatórios como indicadores da atividade e da progressão do transtorno. Investigações contemporâneas têm explorado a relação entre perfis inflamatórios sistêmicos e diferentes manifestações clínicas do TDM, sugerindo que determinados marcadores podem refletir subtipos biológicos da doença ou mesmo indicar maior gravidade dos sintomas depressivos. Nesse contexto, a compreensão das interações entre inflamação sistêmica, função cerebral e comportamento emocional tem se mostrado um campo promissor para o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais precisas, capazes de integrar dados clínicos e biomoleculares na avaliação dos pacientes com depressão (AKTER M, et al., 2024).

Apesar do crescente número de estudos investigando a relação entre marcadores inflamatórios e o Transtorno Depressivo Maior, os resultados disponíveis na literatura ainda apresentam considerável heterogeneidade, decorrente de diferenças metodológicas, populacionais e nos biomarcadores analisados. Nesse cenário, torna-se fundamental consolidar e analisar criticamente as evidências existentes para compreender de forma mais clara o papel da inflamação sistêmica na fisiopatologia e na expressão clínica da depressão. A identificação de biomarcadores inflamatórios associados à gravidade dos sintomas pode contribuir não apenas para o aprimoramento do entendimento do transtorno, mas também para o desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada voltadas ao diagnóstico, prognóstico e tratamento do TDM (SAVITZ J, et al., 2025). Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a associação entre níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos e a gravidade dos sintomas em pacientes adultos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior.

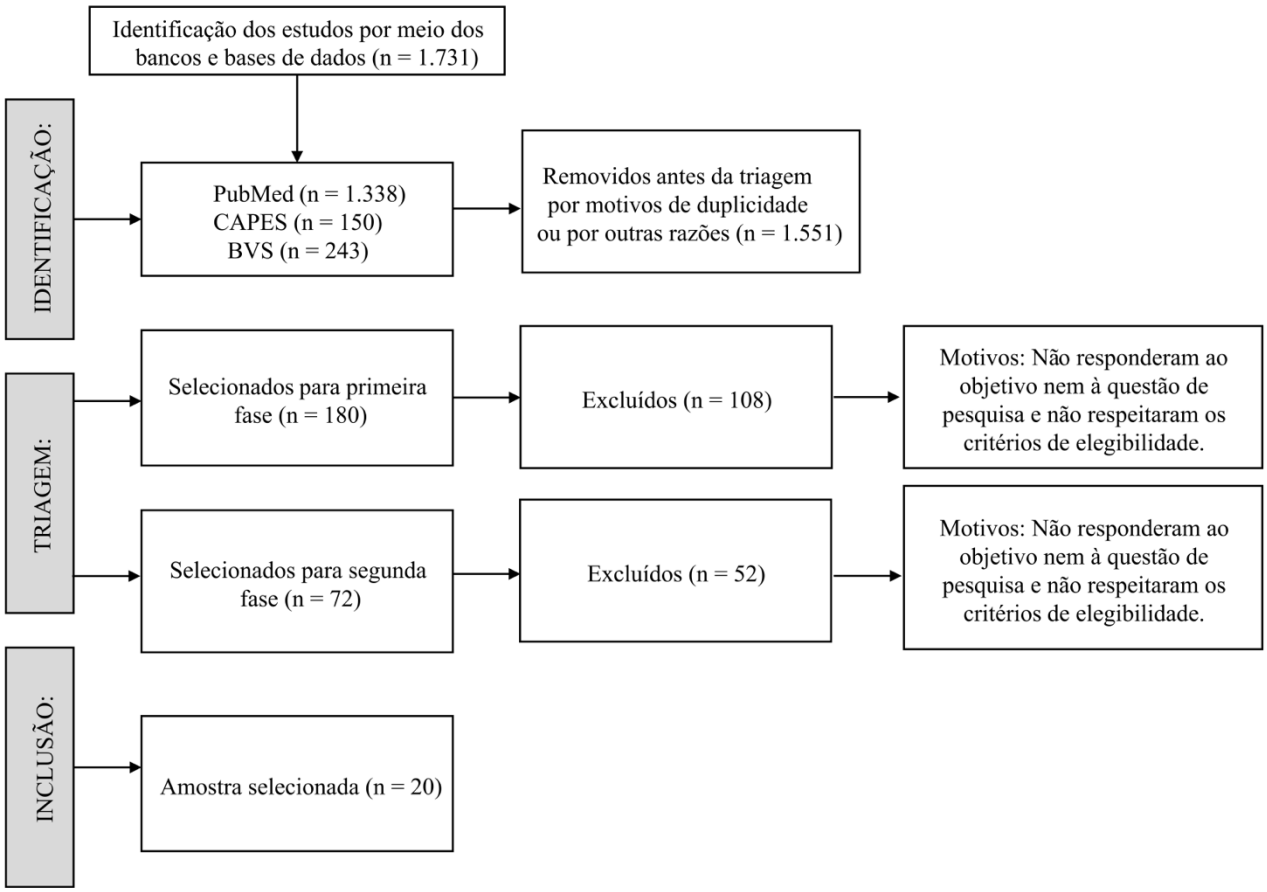
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PICO, cujo acrônimo significa: Paciente ou Problema (P), Intervenção (I), Comparação (C), e “Outcomes” (O) –

(desfecho), utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Em adultos com Transtorno Depressivo Maior, níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos estão associados a maior gravidade dos sintomas depressivos quando comparados a níveis normais ou reduzidos desses marcadores?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a pesquisa refere-se a pacientes adultos, com Transtorno Depressivo Maior, submetidos à quantificação de marcadores inflamatórios e eventual associação com gravidade dos sintomas. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC), Periódico CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: “Depressive Disorder, Major”, “Inflammation Mediators” e “Depression”. Desta busca foram encontrados 1.338 artigos no PubMed, 150 artigos no CAPES e 243 artigos na BVS que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2021 a 2026 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que não eram artigos de tese, doutorados e mestrados e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após extensa análise dos títulos e resumos, foram selecionados 20 artigos, levando em consideração a sua relevância ao tema. Essa busca foi representada de acordo com a **Figura 1**.

Figura 1 - Métodos utilizados para a busca e seleção de estudos a serem revisados.



Fonte: Morais CAE, et al., 2026.

RESULTADOS

Na presente revisão integrativa da literatura, analisaram-se 20 artigos. Dentre eles, identificaram-se 8 estudos experimentais, 3 estudos observacionais, 3 artigos originais, 3 ensaios clínicos, 2 estudos prospectivos e 1 estudo de coorte, que atenderam aos critérios de inclusão preliminarmente estabelecidos e vão ao encontro do objetivo de pesquisa: compreender os mecanismos neuroinflamatórios, gliais,

imunológicos, serotoninérgicos e imunometabólicos relacionados ao transtorno depressivo maior. De modo geral, os estudos evidenciaram que a depressão maior se associa a alterações em vias inflamatórias, ativação microglial e astrocitária, desregulação de mediadores lipídicos pró-resolução, alterações em vias do triptofano-cinurenina, disfunções de sinalização neurônio-glia e repercussões sistêmicas, incluindo prejuízos cognitivos, alterações imunorregulatórias e maior risco de complicações vasculares. Para melhor compreensão dos resultados, foi construída a **Quadro 1**, que apresenta os autores de cada artigo, seu desenho de estudo, seu respectivo título e seus principais achados.

Quadro 1 - Artigos incluídos na análise da Revisão Integrativa de Literatura, separados por autor/ano, desenho de estudo, título e principais achados.

N	Autores/Ano	Principais achados
1	Al-Kachak A, et al. (2024)	Estudo experimental. Demonstrou que modificações epigenéticas mediadas por serotonina participam da regulação da expressão gênica e dos comportamentos relacionados ao estresse e à resposta antidepressiva.
2	Arteaga-Henriquez G, et al. (2021)	Estudo observacional. Evidenciou associação entre alterações da via do triptofano-cinurenina e o estado inflamatório de monócitos em pacientes com depressão maior.
3	Barde S, et al. (2024)	Artigo original. Identificou alterações na expressão de neuropeptídeos e receptores em regiões cerebrais relacionadas ao humor, destacando o envolvimento do locus coeruleus.
4	Borsini A, et al. (2021)	Estudo experimental. Mostrou efeito neuroprotetor e anti-inflamatório de metabólitos derivados de ômega-3, com relevância para neurogênese hipocampal e depressão maior.
5	Cai Y, et al. (2023)	Estudo observacional. Sugeriu que níveis séricos mais elevados de IL-8 podem estar relacionados à melhora de determinados domínios cognitivos em pacientes tratados com ISRS.
6	Chen X, et al. (2025)	Estudo experimental. Demonstrou que o estresse favorece alterações comportamentais ao promover fagocitose microglial por redução de Dkk3 neuronal.
7	Dawood S, et al. (2022)	Artigo original. Reforçou a relação entre inflamação, deficiência serotoninérgica e via da cinurenina, sugerindo interação molecular de fármacos com enzimas-chave dessa via e associação com o transtorno depressivo maior.
8	Fang Y, et al. (2022)	Estudo experimental. Demonstrou que a fluoxetina reduz a reatividade astrocitária A1, apontando mecanismo glial na ação antidepressiva.
9	Garés-Caballer M, et al. (2022)	Estudo prospectivo. Indicou que biomarcadores imunoinflamatórios podem predizer cognição e funcionamento social, incluindo em pacientes com depressão maior.
10	González-Arias C, et al. (2023)	Estudo experimental. Evidenciou disfunção da comunicação neurônio serotoninérgico-astrócito em estados depressivos, reforçando o papel da glia na fisiopatologia da depressão.
11	Huang J, et al. (2023)	Estudo experimental. Demonstrou efeito antidepressivo e ansiolítico das células estromais mesenquimais mediado por um eixo periférico pulmão-vago-cérebro.
12	Klaus F, et al. (2021)	Estudo observacional. Identificou aumento de TRAIL como marcador inflamatório compartilhado e alterações de CCL20 com padrão diferencial entre transtornos.
13	Koloi A, et al. (2025)	Artigo original. Discutiu mediadores imunometabólicos compartilhados entre depressão maior e doença cardiovascular aterosclerótica, ampliando a compreensão da comorbidade.
14	Lamon-Fava S, et al. (2023)	Ensaio clínico. Demonstrou que melhor resposta clínica ao EPA esteve associada a maiores concentrações plasmáticas de mediadores lipídicos pró-resolução.
15	Lengvenyte A, et al. (2025)	Ensaio clínico. Mostrou assinaturas imunes celulares e solúveis distintas em pacientes com depressão maior, especialmente quando associada a tentativa recente de suicídio.
16	Li G, et al. (2025)	Estudo de coorte. Evidenciou associação entre depressão/sintomas depressivos e maior risco de complicações vasculares em diabéticos tipo 2, parcialmente mediada por biomarcadores metabólicos.
17	Do Sacramento PM, et al. (2022)	Ensaio clínico. Sugeriu que a depressão maior intensifica desequilíbrios imunorregulatórios pró-inflamatórios, com aumento de Th17 e redução de Treg regulatórias.
18	Qiu T, et al. (2023)	Estudo prospectivo. Demonstrou alterações em Maresin-1 e citocinas em adolescentes com primeiro episódio de depressão maior sem uso prévio de medicação.
19	Riga MS, et al. (2024)	Estudo experimental. Mostrou que alterações em Scn1a no córtex pré-frontal podem produzir prejuízo cognitivo e comportamento depressivo, sugerindo base neurobiológica específica.
20	Yu H, et al. (2023)	Estudo experimental. Mostrou que alterações em Scn1a no córtex pré-frontal podem produzir prejuízo cognitivo e comportamento depressivo, sugerindo base neurobiológica específica.

Fonte: Costa JGR, et al., 2026.

DISCUSSÃO

Fatores relacionados à associação entre marcadores inflamatórios sistêmicos e gravidade do transtorno depressivo maior

A análise dos estudos incluídos evidencia, de forma consistente e robusta, que o transtorno depressivo maior (TDM) está associado a um estado de inflamação sistêmica de baixo grau, caracterizado por alterações amplas e interdependentes em múltiplos mediadores imunológicos. Dessa forma, de acordo com Klaus F, et al. (2021) e Garés-Caballer M, et al. (2022), indivíduos com TDM apresentam aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1β (IL-1β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), além de modificações em quimiocinas e proteínas inflamatórias circulantes. Esse perfil inflamatório sugere uma ativação persistente do sistema imune inato, capaz de influenciar diretamente a sinalização neuroquímica e a comunicação entre sistemas periféricos e centrais. Esses achados sustentam a hipótese inflamatória da depressão, segundo a qual a ativação do sistema imune exerce influência direta sobre vias neurobiológicas relacionadas ao humor, cognição e comportamento. Nesse contexto, Arteaga-Henriquez G, et al. (2021) destacam que alterações no metabolismo do triptofano, mediadas pela resposta inflamatória, estabelecem uma importante interface entre imunidade e neurotransmissão serotoninérgica, contribuindo para a fisiopatologia do TDM e reforçando a conexão entre processos metabólicos e disfunção neural.

Outro aspecto relevante refere-se ao desequilíbrio entre subpopulações celulares do sistema imune, evidenciando que a inflamação no TDM não é apenas bioquímica, mas também celular. Conforme demonstrado por Do Sacramento PM, et al. (2022), indivíduos com TDM apresentam aumento de células Th17 e redução de células T reguladoras (Treg), configurando um ambiente pró-inflamatório persistente e com menor capacidade de autorregulação imunológica. Esse desbalanço imunológico favorece a amplificação da resposta inflamatória, perpetua o estado de ativação imune e pode contribuir diretamente para a manutenção e progressão dos sintomas depressivos.

De forma complementar, Lengvenyte A, et al. (2025) evidenciam alterações em diferentes populações celulares periféricas, incluindo linfócitos, monócitos e a razão neutrófilo-linfócito, reforçando que o TDM envolve uma disfunção imunológica sistêmica complexa, dinâmica e multifatorial, que reflete a interação contínua entre imunidade, metabolismo e sistema nervoso central.

A relação entre inflamação e gravidade clínica da depressão também se mostra consistente e clinicamente relevante na literatura. Garés-Caballer M, et al. (2022) demonstram que níveis elevados de citocinas inflamatórias estão associados a maior intensidade dos sintomas depressivos, pior desempenho cognitivo e comprometimento do funcionamento social, sugerindo que a inflamação não apenas acompanha, mas modula diretamente a expressão clínica do transtorno.

Nesse sentido, Qiu T, et al. (2023) apontam que há correlação significativa entre marcadores inflamatórios e escores clínicos de depressão, reforçando a hipótese de que a inflamação atua como um modulador ativo da severidade do TDM. Além disso, os autores destacam que a persistência do quadro clínico não depende apenas da ativação inflamatória, mas também de falhas nos mecanismos de resolução da inflamação, evidenciando um desequilíbrio entre processos pró-inflamatórios e pró-resolução, o que contribui para a cronificação do transtorno.

Adicionalmente, a associação entre TDM e comorbidades cardiometabólicas reforça o papel central da inflamação como mecanismo integrador entre diferentes sistemas orgânicos. De acordo com Li G, et al. (2025) e Koloi A, et al. (2025), indivíduos com depressão apresentam maior risco de eventos cardiovasculares e alterações metabólicas, sendo esse risco parcialmente mediado por biomarcadores inflamatórios e disfunções metabólicas associadas, como resistência à insulina e dislipidemia. Esse cenário evidencia que o TDM deve ser compreendido dentro de um contexto sistêmico mais amplo, no qual a inflamação atua como elo comum entre alterações psíquicas e doenças orgânicas. Assim, os marcadores inflamatórios emergem não apenas como indicadores fisiopatológicos, mas também como potenciais ferramentas prognósticas e de estratificação de risco, contribuindo para a avaliação da evolução clínica, identificação de subgrupos de pacientes e direcionamento de abordagens terapêuticas mais precisas e individualizadas no TDM.

Fatores neurobiológicos e imunometabólicos relacionados à interação entre inflamação sistêmica e fisiopatologia do transtorno depressivo maior

A interação entre inflamação sistêmica e fisiopatologia do TDM envolve mecanismos neurobiológicos complexos, dinâmicos e profundamente interdependentes, nos quais há uma integração contínua entre sistemas imunológico, metabólico e nervoso central. Um dos principais eixos dessa relação é a modulação do metabolismo do triptofano. Conforme descrito por Dawood S, et al. (2022), a ativação inflamatória promove o desvio desse metabolismo para a via da quinurenina, reduzindo a disponibilidade de serotonina e contribuindo para alterações neuroquímicas associadas à depressão. Além disso, metabólitos dessa via, como o ácido quinolínico, exercem efeitos excitotóxicos sobre receptores glutamatérgicos, especialmente do tipo NMDA, enquanto outros, como o ácido quinurênico, apresentam efeitos moduladores, evidenciando um desequilíbrio neuroquímico que impacta diretamente a excitabilidade neuronal, a plasticidade sináptica e a regulação emocional. Esse desbalanço entre sistemas serotoninérgico e glutamatérgico reforça o papel central da inflamação na desorganização dos circuitos neurais envolvidos no humor.

No âmbito epigenético, a serotonina também desempenha papel relevante na modulação da expressão gênica. De acordo com Yu H, et al. (2023), a serotonilação de histonas evidencia que esse neurotransmissor pode atuar diretamente sobre mecanismos transcricionais relacionados à plasticidade neuronal e à resposta ao estresse, contribuindo para alterações moleculares persistentes associadas ao TDM. Esses achados sugerem que a inflamação pode induzir modificações duradouras na expressão gênica, perpetuando a vulnerabilidade ao transtorno mesmo após a resolução de fatores desencadeantes iniciais. Esse fenômeno ajuda a explicar a recorrência dos episódios depressivos, a cronificação do quadro e a heterogeneidade na resposta terapêutica, indicando que o TDM envolve não apenas alterações funcionais transitórias, mas também reprogramações moleculares estáveis e cumulativas ao longo do tempo. A neuroinflamação central constitui outro eixo fundamental nesse processo.

Chen X, et al. (2025) demonstram que a ativação microglial excessiva leva à liberação sustentada de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e mediadores neurotóxicos, resultando em perda de conexões sinápticas e em alterações estruturais em regiões cerebrais críticas, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Esses processos impactam diretamente a plasticidade neural, a neurogênese e o funcionamento dos circuitos envolvidos na regulação do humor, memória e cognição, contribuindo para déficits cognitivos frequentemente observados no TDM.

Além disso, a disfunção na comunicação entre neurônios e astrócitos representa um componente central da fisiopatologia do TDM, evidenciando que a depressão deve ser compreendida como uma doença do sistema neuroglial. González-Arias C, et al. (2023) destacam que alterações na sinalização de cálcio astroglial e na resposta à serotonina comprometem a regulação da atividade sináptica, a captação de neurotransmissores e a homeostase do microambiente neuronal. Paralelamente, Fang Y, et al. (2022) evidenciam que a formação de astrócitos reativos induzidos por inflamação amplifica a liberação de mediadores inflamatórios, favorece a neurotoxicidade e contribui para a disfunção sináptica progressiva. Esse ambiente neuroinflamatório compromete a integridade das redes neurais, reduz a conectividade funcional e favorece a persistência dos sintomas depressivos.

Paralelamente, Riga MS, et al. (2024) e Barde S, et al. (2024) demonstram que alterações em neuropeptídeos e em circuitos cerebrais — incluindo córtex pré-frontal, sistema límbico e hipocampo — reforçam a integração entre sistemas imunológico e nervoso, consolidando o TDM como uma condição multifatorial que resulta da interação entre processos inflamatórios, neuroquímicos e estruturais. Esses circuitos, fundamentais para a regulação emocional, resposta ao estresse, tomada de decisão e processamento de recompensas, mostram-se particularmente vulneráveis aos efeitos da inflamação crônica, o que contribui para sintomas como anedonia, humor deprimido e disfunção cognitiva. Dessa forma, a literatura evidencia que a inflamação sistêmica não atua de forma isolada, mas como um modulador central de múltiplas vias biológicas, promovendo um ciclo contínuo de disfunção neural que sustenta o desenvolvimento, a persistência e a gravidade do transtorno depressivo maior.

Fatores relacionados às implicações terapêuticas e potenciais alvos anti-inflamatórios no tratamento do transtorno depressivo maior

A crescente compreensão do papel da inflamação na fisiopatologia do TDM tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas a esse eixo. De acordo com Borsini A, et al. (2021), metabólitos derivados de ácidos graxos ômega-3, como EPA e DHA, apresentam propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, sendo capazes de modular respostas inflamatórias e favorecer a neurogênese. Nesse sentido, Lamon-Fava S, et al. (2023) demonstram que o aumento de metabólitos como o 18-HEPE está associado à redução da inflamação sistêmica e à melhora dos sintomas depressivos, destacando o potencial desses compostos como intervenções terapêuticas.

Os mediadores lipídicos pró-resolução também desempenham papel central na regulação da inflamação crônica. Conforme descrito por Lamon-Fava S, et al. (2023), compostos como resolvinas, protectinas e maresinas promovem a resolução ativa da inflamação, restaurando a homeostase em células imunes e neurais. A deficiência desses mediadores pode contribuir para a persistência do estado inflamatório observado no TDM, reforçando a relevância de abordagens terapêuticas voltadas para essa via. A modulação glial emerge como outro alvo promissor. Fang Y, et al. (2022) demonstram que antidepressivos como a fluoxetina são capazes de reduzir a ativação de astrócitos reativos e modular a inflamação cerebral, evidenciando que seus efeitos vão além da modulação serotoninérgica. De forma complementar, Cai Y, et al. (2023) destacam que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) apresentam propriedades imunomoduladoras, influenciando a produção de citocinas e contribuindo para a melhora cognitiva.

No campo das terapias inovadoras, Huang J, et al. (2023) apontam que o uso de células-tronco mesenquimais apresenta resultados promissores ao modular circuitos neuronais e ativar vias serotoninérgicas por meio da interação entre sistemas periféricos e centrais. Essas abordagens ampliam o espectro terapêutico ao integrar mecanismos imunológicos e neurobiológicos. Por fim, biomarcadores inflamatórios assumem papel central na medicina personalizada. Cai Y, et al. (2023) destacam a interleucina-8 como potencial marcador para estratificação de pacientes e otimização terapêutica, permitindo a identificação de subgrupos com diferentes perfis inflamatórios e respostas ao tratamento. Dessa forma, a integração entre inflamação, neurobiologia e terapêutica aponta para uma abordagem mais individualizada e potencialmente mais eficaz no manejo do TDM.

Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos epigenéticos amplia de forma significativa a interpretação da interface entre inflamação, neurotransmissão e plasticidade neuronal no TDM. De acordo com Al-Kachak A, et al. (2024), modificações epigenéticas mediadas pela serotonina desempenham papel fundamental na regulação da expressão gênica associada ao estresse e à resposta antidepressiva, evidenciando que esse neurotransmissor atua não apenas como modulador sináptico, mas também como regulador direto de processos transcricionais. Esses achados sugerem que a inflamação sistêmica, ao interferir na disponibilidade e na dinâmica serotoninérgica, pode induzir alterações epigenéticas duradouras, contribuindo para a manutenção do fenótipo depressivo. Dessa forma, a interação entre inflamação, serotonina e epigenética reforça a hipótese de que o TDM envolve não apenas alterações funcionais transitórias, mas também reprogramações moleculares persistentes, o que ajuda a explicar a variabilidade na resposta terapêutica e a recorrência do transtorno.

Em síntese, os achados desta revisão reforçam que o transtorno depressivo maior deve ser compreendido como uma condição sistêmica, na qual a inflamação de baixo grau atua como eixo central integrador entre alterações imunológicas, neurobiológicas e metabólicas. A consistência das evidências que associam marcadores inflamatórios à gravidade clínica do TDM sustenta seu potencial como ferramentas prognósticas e como alvos terapêuticos, especialmente no contexto de uma medicina mais personalizada. No entanto, persistem lacunas relevantes, incluindo a heterogeneidade metodológica entre os estudos, a ausência de padronização nos biomarcadores avaliados e a dificuldade em estabelecer relações causais definitivas entre inflamação e depressão. Além disso, a variabilidade individual na resposta inflamatória sugere a existência de subtipos biológicos de TDM, ainda pouco definidos na prática clínica. Diante disso, futuros estudos devem priorizar delineamentos longitudinais, integração de dados multiômicos e validação de painéis biomarcadores

que permitam estratificação mais precisa dos pacientes. Sob a perspectiva clínica, a incorporação da avaliação inflamatória no manejo do TDM pode representar um avanço significativo na identificação de indivíduos de maior risco, na escolha de estratégias terapêuticas mais direcionadas e, consequentemente, na melhoria dos desfechos clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados apresentados, conclui-se que o transtorno depressivo maior deve ser compreendido como uma condição sistêmica complexa, na qual a inflamação de baixo grau atua como eixo central integrador entre alterações imunológicas, neurobiológicas e metabólicas. A evidência consistente de elevação de citocinas pró-inflamatórias, desequilíbrios em subpopulações celulares e alterações em vias metabólicas, como a do triptofano-quinurenina, reforça que a ativação imune não apenas acompanha, mas participa ativamente da fisiopatologia e da gravidade clínica do transtorno. Além disso, mecanismos como neuroinflamação, disfunção glial, alterações epigenéticas mediadas pela serotonina e remodelamento de circuitos cerebrais sustentam a persistência e a recorrência dos sintomas, evidenciando que o TDM resulta de uma interação dinâmica entre sistemas periféricos e centrais. A associação com comorbidades cardiometabólicas amplia ainda mais sua relevância clínica, posicionando os marcadores inflamatórios como potenciais ferramentas prognósticas e de estratificação de risco. Nesse contexto, abordagens terapêuticas que integrem a modulação inflamatória — incluindo intervenções nutricionais, farmacológicas e inovadoras — emergem como estratégias promissoras para otimizar os desfechos clínicos. Contudo, a heterogeneidade dos achados e a ausência de padronização dos biomarcadores ainda limitam sua aplicabilidade imediata, reforçando a necessidade de estudos futuros que integrem dados multiômicos e permitam a definição de subtipos biológicos do TDM. Assim, a incorporação da dimensão inflamatória na prática clínica representa um passo fundamental para uma medicina mais personalizada, com potencial de transformar a abordagem diagnóstica e terapêutica do transtorno depressivo maior.

REFERÊNCIAS

1. AKTER M, et al. Evaluation of serum MIP-1β and MCP-2 levels in major depressive disorder: A case-control study. PloS One, 2024; 19(6): e0305734.
2. AL-KACHAK A, et al. Histone serotonylation in dorsal raphe nucleus contributes to stress- and antidepressant-mediated gene expression and behavior. Nature Communications, 2024; 15(1): 5042.
3. ARTEAGA-HENRIQUEZ G, et al. Activation and deactivation steps in the tryptophan breakdown pathway in major depressive disorder: A link to the monocyte inflammatory state of patients. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2021; 107(110226): 110226.
4. BARDE S, et al. Substance P, NPY, CCK and their receptors in five brain regions in major depressive disorder with transcriptomic analysis of locus coeruleus neurons. European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 2024; 78(1): 54–63.
5. BARTLETT EA, et al. Serotonin transporter binding in major depressive disorder: impact of serotonin system anatomy. Molecular Psychiatry, 2022; 27(8): 3417–3424.
6. BORSINI A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. Molecular Psychiatry, 2021; 26(11): 6773–6788.
7. CAI Y, et al. Association between increased serum interleukin-8 levels and improved cognition in major depressive patients with SSRIs. BMC Psychiatry, 2023; 23(1): 122.
8. CHEN X, et al. Stress induces behavioral disorders by promoting microglial phagocytosis via decreasing neuronal Dkk3. Molecular Psychiatry, 2025; 30(12): 5731–5748.
9. DAWOOD S, et al. Inflammation and serotonin deficiency in major depressive disorder: molecular docking of antidepressant and anti-inflammatory drugs to tryptophan and indoleamine 2,3-dioxygenases. Bioscience Reports, 2022; 42(5).

10. DO SACRAMENTO PM, et al. Major depression favors the expansion of Th17-like cells and decrease the proportion of CD39+Treg cell subsets in response to myelin antigen in multiple sclerosis patients. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022; 79(6): 298.
11. FANG Y, et al. Fluoxetine inhibited the activation of A1 reactive astrocyte in a mouse model of major depressive disorder through astrocytic 5-HT2BR/β-arrestin2 pathway. Journal of Neuroinflammation, 2022; 19(1): 23.
12. GARÉS-CABALLER M, et al. Immune-inflammatory biomarkers predict cognition and social functioning in patients with type 2 diabetes mellitus, major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: A 1-year follow-up study. Frontiers in Neurology, 2022; 13(1): 883927.
13. GONZÁLEZ-ARIAS C, et al. Dysfunctional serotonergic neuron-astrocyte signaling in depressive-like states. Molecular Psychiatry, 2023; 28(9): 3856–3873.
14. HIDESE S, et al. Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study. Neuropsychopharmacology Reports, 2023; 43(1): 57–68.
15. HUANG J, et al. Mesenchymal stromal cells alleviate depressive and anxiety-like behaviors via a lung vagal-to-brain axis in male mice. Nature Communications, 2023; 14(1): 7406.
16. ISLAM S, et al. Altered serum adiponectin and interleukin-8 levels are associated in the pathophysiology of major depressive disorder: A case-control study. PloS One, 2022; 17(11): e0276619.
17. KLAUS F, et al. Common and disorder-specific upregulation of the inflammatory markers TRAIL and CCL20 in depression and schizophrenia. Scientific Reports, 2021; 11(1): 19204.
18. KOLOI A, et al. Immunometabolic pathways: Investigating mediators of major depressive disorder and atherosclerotic cardiovascular disease comorbidity. Biological Psychiatry Global Open Science, 2025; 5(5): 100528.
19. LAMON-FAVA S, et al. Clinical response to EPA supplementation in patients with major depressive disorder is associated with higher plasma concentrations of pro-resolving lipid mediators. Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2023; 48(6): 929–935.
20. LANGHEIN M, et al. Association between peripheral inflammation and free-water imaging in Major Depressive Disorder before and after ketamine treatment - A pilot study. Journal of Affective Disorders, 2022; 314(1): 78–85.
21. LENGVENYTE A, et al. Integrating cellular and soluble immune signatures of major depression with and without recent suicide attempts. Translational Psychiatry, 2025; 15(1): 377.
22. LI G, et al. Association between major depressive disorder or depressive symptoms and the risk of vascular complications among patients with type 2 diabetes, and the mediating role of metabolic biomarkers: an analysis of the UK Biobank cohort. EClinicalMedicine, 2025; 79(102982): 102982.
23. QIU T, et al. Prospective study on Maresin-1 and cytokine levels in medication-naïve adolescents with first-episode major depressive disorder. Frontiers in Psychiatry, 2023; 14(1): 1132791.
24. RIGA MS, et al. Scn1a haploinsufficiency in the prefrontal cortex leads to cognitive impairment and depressive phenotype. Brain: A Journal of Neurology, 2024; 147(12): 4169–4184.
25. SAVITZ J, et al. Nuclear factor kappa-B cell (NF-κB), interferon regulatory Factor, and glucocorticoid receptor pathway activation in major depressive Disorder: The role of cytomegalovirus infection. Brain, Behavior, and Immunity, 2025; 123(1): 1052–1060.
26. YU H, et al. Lipopolysaccharide preconditioning restricts microglial overactivation and alleviates inflammation-induced depressive-like behavior in mice. Brain Sciences, 2023; 13(4): 549.