

CAPÍTULO 4

BASES NEUROBIOLÓGICAS DA DEPRESSÃO MAIOR: DA NEUROINFLAMAÇÃO AO TRATAMENTO PERSONALIZADO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.842162512064>

Data de aceite: 20/06/2025

Lucas Fernandes Linhares

Aluno do 12º período do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes

Amanda Fernandes Linhares

Aluna do 5º período do Curso de Medicina da IDOMED

RESUMO: A depressão maior é uma condição psiquiátrica multifatorial, caracterizada por alterações neuroendócrinas, inflamatórias, genéticas e de neuroplasticidade. Este capítulo revisa os principais mecanismos fisiopatológicos associados ao transtorno depressivo maior (TDM), com ênfase na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), na neuroinflamação mediada por citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) e na redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). São abordados biomarcadores emergentes (PCR-us, PET com traçadores inflamatórios e genótipos CYP), além de estratégias terapêuticas baseadas em mecanismos moleculares, incluindo cetamina, anti-inflamatórios e psicodélicos. O texto também apresenta ensaios clínicos recentes que exploram a medicina de precisão na psiquiatria, com

foco em subtipos biológicos de depressão. Conclui-se que a incorporação de dados biomoleculares à prática clínica pode transformar o manejo da depressão, promovendo tratamentos mais eficazes e personalizados.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão maior; Neuroinflamação; BDNF; Farmacogenética; Psiquiatria personalizada; Biomarcadores; Cetamina; Psilocibina.

NEUROBIOLOGICAL BASIS OF MAJOR DEPRESSION: FROM NEUROINFLAMMATION TO PERSONALIZED TREATMENT

ABSTRACT: Major depressive disorder (MDD) is a multifactorial psychiatric condition characterized by neuroendocrine, inflammatory, genetic, and neuroplastic alterations. This chapter reviews the main pathophysiological mechanisms associated with MDD, emphasizing the hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, neuroinflammation mediated by pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β), and decreased brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Emerging biomarkers (high-sensitivity CRP, PET with microglial tracers, and CYP genotypes) are discussed,

along with treatment strategies based on molecular mechanisms, including ketamine, anti-inflammatories, and psychedelics. The text also presents recent clinical trials exploring precision psychiatry, focusing on biological subtypes of depression. It is concluded that integrating biomolecular data into clinical practice may transform depression management, enabling more effective and individualized interventions.

KEYWORDS: Major depression; Neuroinflammation; BDNF; Pharmacogenetics; Precision psychiatry; Biomarkers; Ketamine; Psilocybin.

1. INTRODUÇÃO

A depressão maior, ou transtorno depressivo maior (TDM), é uma condição psiquiátrica prevalente, multifatorial, e com impacto funcional e social significativo. Segundo a OMS (2021), é responsável por mais de 50 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade no mundo. Apesar do uso disseminado de antidepressivos, cerca de 30% dos pacientes apresentam resposta parcial ou ausência de resposta, evidenciando a necessidade de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

A psiquiatria translacional tem buscado integrar conhecimentos da neurobiologia, imunologia e farmacogenômica para personalizar o manejo da depressão. Este capítulo revisa os principais mecanismos moleculares implicados na depressão, os biomarcadores em pesquisa e as novas estratégias terapêuticas em desenvolvimento.

2. FISIOPATOLOGIA ATUAL DA DEPRESSÃO MAIOR

2.1 Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)

A ativação crônica do eixo HHA, com hipercortisolemia sustentada, leva à neurotoxicidade em regiões como o hipocampo, contribuindo para sintomatologia afetiva e cognitiva (CARVALHO, 2020).

2.2 Neuroinflamação

Pacientes com TDM apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α . Essas citocinas afetam a neurotransmissão, reduzem a disponibilidade de triptofano e aumentam a produção de quinurenina (via neurotóxica), modificando o funcionamento neuronal (MILLER; RAISON, 2016).

2.3 Redução de BDNF

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é reduzido em pacientes com depressão, particularmente no hipocampo e córtex pré-frontal. Isso contribui para a perda de plasticidade sináptica e neurogênese.

2.4 Alterações na neurotransmissão

Além da clássica deficiência serotoninérgica, há envolvimento dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico. A hiperatividade dos receptores NMDA tem sido associada à anedonia e ao humor deprimido, sendo alvo de novos agentes como a cetamina.

3. BIOMARCADORES EM ESTUDO

3.1 Biomarcadores inflamatórios

- **PCR-ultrassensível (PCR-us)**: valores ≥ 3 mg/L indicam fenótipo inflamatório.
- **IL-6, IL-1 β , TNF- α** associados a pior resposta terapêutica e sintomas somáticos.

3.2 Neuroimagem funcional

- **fMRI**: alterações na conectividade do córtex pré-frontal e cingulado anterior.
- **PET com [11C]-PK11195**: aumento da ativação microglial em pacientes deprimidos.

3.3 Genética e epigenética

- Polimorfismos no gene do transportador de serotonina (5-HTTLPR) e no gene BDNF (Val66Met) afetam a resposta a antidepressivos.
- Genótipos de CYP2D6 e CYP2C19 influenciam o metabolismo de ISRS e IRSN.

4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICAS

A avaliação de biomarcadores ainda não é rotina clínica, mas pode auxiliar em casos de depressão resistente ou com sintomas sistêmicos inespecíficos. A genotipagem farmacogenética, embora disponível, deve ser utilizada com critério, após falhas terapêuticas múltiplas.

5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA BASEADA EM MECANISMOS

5.1 ISRS

- **Sertralina**: 50 a 200 mg/dia, VO
- **Escitalopram**: 10 a 20 mg/dia, VO

Primeira linha para TDM leve a moderado.

5.2 IRSN

- **Desvenlafaxina:** 50 a 100 mg/dia, VO
- Útil em sintomas somáticos e dor associada.

5.3 Antidepressivos multimodais

- **Vortioxetina:** 10 a 20 mg/dia, VO
- É eficaz em sintomas cognitivos.

5.4 Moduladores glutamatérgicos

- **Cetamina intranasal:** 56–84 mg, 2x/semana
- Aprovada para depressão resistente.
- CONTRAINDICADA EM HISTÓRIA DE PSICOSE OU HIPERTENSÃO GRAVE

5.5 Terapias anti-inflamatórias (off-label)

- **Celecoxibe:** 200 mg/dia, VO
- CONTRAINDICADO EM IRC, ÚLCERA GÁSTRICA OU USO DE AAS

6. PSIQUIATRIA PERSONALIZADA E FARMACOGENÉTICA

Testes farmacogenéticos como o **GeneSight** avaliam variações em CYP2D6, CYP2C19 e outros genes, podendo orientar a escolha e posologia de antidepressivos. A medicina de precisão também envolve a estratificação por biomarcadores inflamatórios.

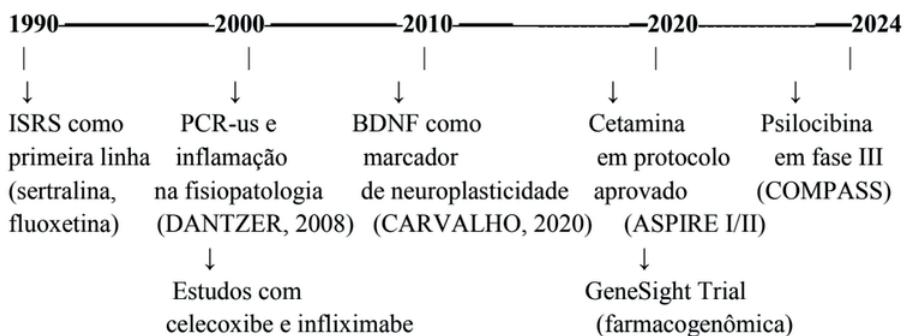
7. ESTUDOS CLÍNICOS RECENTES

Estudo	Intervenção	População	Biomarca-dor/Critério	Status	Observa-ção
PREDICT (NCT03051307)	Celecoxibe 200 mg/dia, VO	TDM com PCR-us maior ou igual a 3mg/L	PCR-us inflamatória	Finalizado	Resultados aguardando publicação
INFLAMDD (NCT04130751)	Infliximabe IV	Depressão resistente + inflamação	IL-6, TNF- α	Em anda- mento	Uso experi- mental, não aprovado
COMPASS Pathways (NCT03775200)	Psilocibina VO 25 mg	Depressão resistente	Avaliação clínica	Em anda- mento	Terapia psicodélica com suporte

UFRN – Ayahuasca (REBEC RBR-3z8ydr)	Dimetiltriptamina (DMT)	TDM leve-moderado	Sem biomarcador	Finalizado (fase piloto)	Resultado positivos 7 dias
ASPIRE I/II (NCT03039192/03097133)	Esketamina intranasal 84 mg	TDM + risco suicida	Avaliação clínica	Finalizado	Aprovado pela FDA e ANVISA
GUIDE Trial (NCT02109939)	Farmacogenética (GeneSight)	TDM não responsivo	CYP2D6 / CYP2C19	Finalizado	Maior resposta com tratamento guiado
KETEM (NCT04270430)	Cetamina IV + psicoterapia	Depressão resistente	Avaliação clínica	Em recrutamento	Foco em manutenção do efeito

Tabela – Resumo dos principais estudos clínicos

8. LINHA DO TEMPO DOS AVANÇOS TRANSLACIONAIS (1990–2024)



1990 – ISRS como primeira linha (fluoxetina, sertralina)

2000 – Identificação do papel da PCR-us e inflamação na fisiopatologia (DANTZER, 2008)

2010 – BDNF como marcador de neuroplasticidade (CARVALHO, 2020)

2015 – Uso clínico da cetamina para depressão resistente

2020 – Cetamina em protocolo aprovado (ASPIRE I/II)

2023–2024 – Psilocibina em fase III (COMPASS)

9. PONTOS-CHAVE

A depressão envolve alterações no eixo HHA, neuroinflamação e neuroplasticidade

Biomarcadores inflamatórios e genéticos têm potencial para guiar tratamento

Cetamina e psilocibina representam novas abordagens para casos resistentes

Antidepressivos devem ser escolhidos com base no perfil clínico e, futuramente, biológico

A medicina de precisão é uma realidade emergente na psiquiatria moderna

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3. ed. Washington, DC: APA, 2023.

CARVALHO, L. A. **Inflammation in Depression: The Role of the HPA Axis.** *_Current Topics in Behavioral Neurosciences_, Springer*, v. 44, p. 67–82, 2020.

DANTZER, R. et al. **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.** *_Nature Reviews Neuroscience_, Londres*, v. 9, p. 46–56, 2008.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. **The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.** *_Nature Reviews Immunology_, Londres*, v. 16, p. 22–34, 2016.

WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY. Guidelines for the biological treatment of unipolar depressive disorders. WFSBP, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Genebra: WHO, 2021.

CLINICALTRIALS.GOV. U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov>. Acesso em: 01 jun. 2024.