

Disfunção neuroimune e depressão: Mecanismos moleculares envolvidos

Neuroimmune dysfunction and depression: Molecular mechanisms involved

Disfunción neuroinmune y depresión: Mecanismos moleculares implicados

Recebido: 25/02/2026 | Revisado: 04/03/2026 | Aceitado: 05/03/2026 | Publicado: 06/03/2026

Matheus Antônio dos Santos Araújo¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5847-9930>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: matheusantoniomed@gmail.com

Wilson Pinheiro Santos Neto¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3820-3025>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: medicina.wilson@gmail.com

Pedro Henrique Thomaz da Silva Nery¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7994-6947>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: pepetnery@gmail.com

João Vitor Almeida Santos¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3421-1201>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: joaovitor_aia@hotmail.com

Bernardo Moreira Fulgêncio¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7784-5071>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: bmoreirafulgencio@gmail.com

Othon Bruno Rodrigues Miranda¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8244-8812>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil.

E-mail: othonbruno19@gmail.com

Henrique Gomes Engelhardt Bitti¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7423-3024>

Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil

E-mail: henriquebiti123@gmail.com

Resumo

A depressão maior está associada à ativação de respostas imunoinflamatórias e à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), influenciando diretamente a neurotransmissão e a homeostase cerebral. Este estudo tem como objetivo descrever os mecanismos necessários para a avaliação diagnóstica da depressão maior e da disfunção neuroimune, explanando a influência do sistema imunológico na fisiopatologia do sistema nervoso central. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de consultas às bases PubMed, Scielo, Cochrane, UpToDate e Dynamed, incluindo publicações em português e inglês entre 2005 e 2024. Evidências demonstram que a ativação imune periférica pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, promover neuroinflamação e alterar a disponibilidade de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , desempenham papel central na disfunção neuronal, enquanto mediadores anti-inflamatórios apresentam potencial efeito neuroprotetor. Conclui-se que a interação entre sistema nervoso e sistema imunológico contribui significativamente para a fisiopatologia do transtorno depressivo maior, reforçando a importância da abordagem neuroimunológica no desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Depressão maior; Neuroinflamação; Sistema nervoso central; Resposta imunoinflamatória.

Abstract

Major depressive disorder is associated with activation of immunoinflammatory responses and dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, directly influencing neurotransmission and brain homeostasis. This study aims to describe the mechanisms necessary for the diagnostic evaluation of major depression and neuroimmune dysfunction, explaining the influence of the immune system on central nervous system pathophysiology. This narrative literature review was conducted through searches in PubMed, Scielo, Cochrane, UpToDate, and Dynamed databases, including publications in Portuguese and English between 2005 and 2024. Evidence indicates that

¹ Graduando em Medicina, Faculdade da Saúde e Ecologia Humana - Vespasiano – MG, Brasil.

peripheral immune activation may impair blood–brain barrier integrity, promote neuroinflammation, and alter neurotransmitter availability such as serotonin, dopamine, and norepinephrine. Pro-inflammatory cytokines play a central role in neuronal dysfunction, while anti-inflammatory mediators may exert neuroprotective effects. It is concluded that the interaction between the nervous and immune systems significantly contributes to the pathophysiology of major depressive disorder.

Keywords: Major depressive disorder; Neuroinflammation; Central nervous system; Immunoinflammatory response.

Resumen

El trastorno depresivo mayor está asociado con la activación de respuestas inmunoinflamatorias y la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, influyendo directamente en la neurotransmisión y la homeostasis cerebral. Este estudio tiene como objetivo describir los mecanismos necesarios para la evaluación diagnóstica de la depresión mayor y la disfunción neuroinmune, explicando la influencia del sistema inmunológico en la fisiopatología del sistema nervioso central. Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante búsquedas en PubMed, Scielo, Cochrane, UpToDate y Dynamed, incluyendo publicaciones entre 2005 y 2024. La evidencia indica que la activación inmune periférica compromete la barrera hematoencefálica y favorece la neuroinflamación. Se concluye que la interacción neuroinmune desempeña un papel central en la fisiopatología de la depresión.

Palabras clave: Depresión mayor; Neuroinflamación; Sistema nervioso central; Respuesta inmunoinflamatoria.

1. Introdução

Vilela e Juruena (2014) afirmam que a depressão é caracterizada por humor deprimido, perda de interesse ou prazer, redução de energia e aumento da fadigabilidade. Trata-se de um transtorno de elevada prevalência e impacto funcional, associado a alterações neuroendócrinas e imunológicas.

Estudos indicam que pacientes expostos ao estresse crônico apresentam ativação das respostas imunoinflamatórias e do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), mecanismo amplamente discutido por Juruena, Cleare e Pariante (2004). A desregulação desse eixo promove alterações na secreção de glicocorticoides, afetando a modulação inflamatória e a neurotransmissão.

A interação bidirecional entre sistema nervoso e sistema imune, descrita por Alves e Palermo-Neto (2007), constitui a base da psiconeuroimunologia, área que investiga os mecanismos moleculares dessa comunicação.

O objetivo deste estudo é descrever os mecanismos necessários para a avaliação diagnóstica correta de depressão maior e disfunção neuroimune, explanando a influência do sistema imunológico na fisiopatologia do sistema nervoso central.

2. Método

Fez-se uma pesquisa documental de fonte indireta em artigos científicos da literatura, conforme orientações metodológicas de (Snyder, 2019; Risemberg et al., 2023) os quais afirmam que a literatura em uma fonte importante para a pesquisa e obtenção de informações e formação do conhecimento em um determinado tema. O estudo também se caracterizando como sendo um estudo qualitativo (Pereira et al., 2018; Gil, 2017) por não envolver números, nem porcentagens, nem formulas matemáticas ou estatísticas. Também é uma pesquisa do tipo revisão narrativa da literatura (Fernandes, Vieira & Castelhana, 2023; Rother, 2007).

A busca foi realizada nas bases PubMed, Scielo, Cochrane, UpToDate e Dynamed, incluindo publicações em português e inglês entre 2005 e 2024, utilizando os descritores: “major depressive disorder”, “neuroinflammation”, “HPA axis” e “immune system”, o que possibilitou encontrarmos os artigos os quais fizeram parte deste estudo.

3. Resultados e Discussão

Vilela e Juruena (2014) afirmam que há controvérsia na literatura estudada quanto à atividade do eixo HPA na depressão, mas observa-se que, na maioria dos estudos, houve alteração na atividade dele, estando essa aumentada, desregulada ou diminuída.

Com já apresentamos anteriormente, esta depressão é caracterizada por humor deprimido, perda de interesse ou prazer, redução de energia e aumento da fadigabilidade (*Ibidem*, 2014). Trata-se de um transtorno de elevada prevalência e impacto funcional, associado a alterações neuroendócrinas e imunológicas.

A ativação do eixo HPA promove liberação de glicocorticoides, que modulam a resposta imune e a expressão de citocinas inflamatórias, conforme discutido por Vandewalle et al. (2017) e Sink et al. (2025). Embora os glicocorticoides apresentem efeito anti-inflamatório agudo, sua exposição crônica pode gerar resistência aos receptores e favorecer estado pró-inflamatório.

De acordo com Tian et al. (2022), Vanderwalle et al. (2018) e Vilela e Jurueña (2014), citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α interferem na neurotransmissão ao reduzir a disponibilidade de serotonina e dopamina, além de comprometer a plasticidade sináptica. O aumento dessas citocinas também contribui para a ruptura da barreira hematoencefálica, permitindo infiltração de mediadores inflamatórios no sistema nervoso central.

A literatura por meio de Karg et al. (2011), Radulovic et al. (2017), Tian et al. (2022) demonstra ainda que a microglia hiperativada libera espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, perpetuando o ciclo neuroinflamatório. Paralelamente, mediadores anti-inflamatórios como IL-10 exercem papel regulador, sendo seus níveis frequentemente reduzidos em indivíduos com transtorno depressivo maior.

Esses achados corroboram a hipótese de que a depressão não deve ser compreendida apenas sob perspectiva monoaminérgica, mas como condição multifatorial envolvendo mecanismos neuroendócrinos e imunológicos integrados e, há evidências demonstrando a participação ativa do sistema imunológico na fisiopatologia da depressão maior.

4. Considerações Finais

Pode-se concluir com esta revisão narrativa que há evidências consistentes na literatura demonstrando a participação ativa do sistema imunológico na fisiopatologia da depressão maior. A desregulação do eixo HPA, a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e a ruptura da barreira hematoencefálica constituem mecanismos centrais na disfunção neuroimune. A compreensão integrada desses processos amplia as perspectivas terapêuticas, sugerindo que intervenções direcionadas à modulação inflamatória podem representar estratégia complementar no tratamento do transtorno depressivo maior.

Referências

- Alves, G. J. & Palermo-Neto, J. (2007). Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo. 29(4). <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000052>.
- DYNAMED. (2026). *Transtorno Depressivo Maior (TDM)*. In: Ipswich, M. A.: *EBSCO Information Services*. <https://www.dynamed.com/condition/major-depressive-disorder-mdd>.
- Fenandes, J. M. B., Vieira, L. T. & Castelhana, M. V. C. (2023). Revisão narrativa enquanto metodologia científica significativa: reflexões técnico-formativas. *REDES – Revista Educacional da Sucesso*. 3(1), 1-7. ISSN: 2763-6704.
- Gil, A. C. (2017). *Como elaborar um projeto de pesquisa*. Editora Atlas.
- Jurueña, M. F., Cleare, A. J. & Pariante, C. M. (2004). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Braz. J. Psychiatry*. 26 (3). <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000300009>.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K. & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, Chicago. 68(5), 444–54. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189>.
- Medeiros, A. C. & Maynard, D. D. C. (2019). *A influência intestinal no desenvolvimento de processos depressivos e o uso de probióticos como tratamento*. Monografia (Graduação) – Centro Universitário de Brasília. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13492/1/21605773.pdf>.
- Pereira et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [Free ebook]. Editora da UFSM.
- Radulovic, J., Jovasevic, V. & Meyer, M. A. A. (2017). Neurobiological mechanisms of state-dependent learning. *Current Opinion in Neurobiolog.* 45, 92–8. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.013>.

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática vs. Revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 20(2), 5-6.

Sink, K. M., Holden, K. F. & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*, Chicago. 293(5), 596–608. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.596>.

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*. 104, 333-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0148296319304564>.

Risemberg, R. I. C., Wakin, M., & Shitsuka, R. (2026). A importância da metodologia científica no desenvolvimento de artigos científicos. *E-Acadêmica*, 7(1), e0171675. <https://doi.org/10.52076/eacad-v7i1.675>.

Tian, H., Hu, Z., Xu, J. & Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*. 3(3), e156. <https://doi.org/10.1002/mco2.156>.

Vandewalle, J., Luypaert, A., Bosscher, K. D. & Libert, C. (2018). Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 29(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.10.010>.

Vilela, L. H. M. & Jurueña, M. F. (2014). Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. *J. bras. psiquiatr*. 63 (3). <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000031>.