

NEUROINFLAMAÇÃO NA INTERFACE ENTRE DEPRESSÃO E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS COMPARTILHADOS

NEUROINFLAMMATION AT THE INTERFACE BETWEEN DEPRESSION AND NEURODEGENERATIVE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW OF SHARED NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS

Emilly Vitória Nascimento da Silva¹, Celina Vitória Matias Oliveira¹, Eliz Natielly da Silva Cardoso¹,
Keyssiane Michelle Marques Santos¹, Renata Larissa Gomes Melo¹, Adriana de Lima Mendonça².

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Afya Centro Universitário de Maceió; 2. Professor do curso de Medicina da Faculdade Afya Centro Universitário de Maceió.
adriana.mendonca@afya.com.br

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A depressão e as doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, apresentam mecanismos fisiopatológicos convergentes, entre os quais se destaca a neuroinflamação. A ativação persistente de células gliais, a liberação de mediadores inflamatórios e as alterações na homeostase neuronal podem contribuir para o comprometimento da plasticidade sináptica e para a progressão da disfunção neuronal. **Objetivo:** Analisar os mecanismos neurobiológicos e as vias neuroinflamatórias compartilhadas na interface entre a depressão e as doenças neurodegenerativas. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, realizada nas bases PubMed e Scientific Electronic Library Online, incluindo estudos publicados entre janeiro de 2020 e agosto de 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram selecionados artigos originais e de revisão que abordassem mecanismos neuroinflamatórios compartilhados entre depressão e doenças neurodegenerativas em adultos. **Resultados:** A síntese das evidências identificou como principais mecanismos compartilhados a ativação persistente da micróglia e dos astrócitos, o aumento de citocinas pró-inflamatórias, a hiperativação da via da quinurenina, o estresse oxidativo, as alterações na integridade da barreira hematoencefálica e o comprometimento da neuroplasticidade e da função sináptica. Esses processos apresentaram interação dinâmica, favorecendo ciclos de inflamação persistente e disfunção neuronal. **Conclusão:** A neuroinflamação constitui um importante eixo de convergência entre a depressão e as doenças neurodegenerativas, podendo contribuir para a compreensão de mecanismos fisiopatológicos compartilhados e para a identificação de potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos. Entretanto, permanecem lacunas quanto à relação temporal e causal entre esses processos, evidenciando a necessidade de novos estudos longitudinais e translacionais.

Palavras-chave: Depressão. Neuroinflamação. Doenças Neurodegenerativas. Doença de Alzheimer. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Introduction: Depression and neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease and Parkinson's disease, present convergent pathophysiological mechanisms, among which neuroinflammation stands out. Persistent activation of glial cells, the release of inflammatory mediators, and alterations in neuronal homeostasis may contribute to impaired synaptic plasticity and the progression of neuronal dysfunction. **Objective:** To analyze the shared neurobiological mechanisms and neuroinflammatory pathways at the interface between depression and neurodegenerative diseases. **Method:** This is an integrative literature review with a descriptive and qualitative approach, conducted in the PubMed and Scientific Electronic Library Online databases, including studies published between January 2020 and August 2026, in Portuguese, English, or Spanish. Original and review articles addressing shared neuroinflammatory mechanisms between depression and neurodegenerative

diseases in adults were selected. **Results:** The synthesis of the evidence identified persistent activation of microglia and astrocytes, increased pro-inflammatory cytokines, hyperactivation of the kynurenine pathway, oxidative stress, alterations in blood-brain barrier integrity, and impairment of neuroplasticity and synaptic function as the main shared mechanisms. These processes showed dynamic interaction, favoring cycles of persistent inflammation and neuronal dysfunction. **Conclusion:** Neuroinflammation constitutes an important axis of convergence between depression and neurodegenerative diseases and may contribute to the understanding of shared pathophysiological mechanisms and to the identification of potential biomarkers and therapeutic targets. However, gaps remain regarding the temporal and causal relationship between these processes, highlighting the need for further longitudinal and translational studies.

Keywords: Depression. Neuroinflammation. Neurodegenerative Diseases. Alzheimer Disease. Parkinson Disease.

INTRODUÇÃO

A depressão e as doenças neurodegenerativas — como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson — constituem condições clínicas historicamente categorizadas em domínios distintos da psiquiatria e da neurologia. No entanto, evidências contemporâneas revelam uma intrincada sobreposição sintomatológica e fisiopatológica entre essas entidades, sugerindo uma etiologia convergente.¹ No centro dessa interface, a neuroinflamação de baixa intensidade emerge como um elemento mecanístico proeminente.² Caracterizada pela ativação crônica das células da glia (micróglia e astrócitos) e pela liberação desregulada de mediadores pró-inflamatórios, a neuroinflamação modula vias de sinalização que afetam diretamente a viabilidade neuronal, a plasticidade sináptica e o processamento cognitivo e afetivo.^{1,2}

Do ponto de vista social, os transtornos depressivos e as doenças neurodegenerativas figuram entre as principais causas de incapacidade, perda de autonomia e sobrecarga socioeconômica global nos sistemas de saúde.³ A presença de sintomas depressivos no decurso de enfermidades neurodegenerativas acelera o declínio cognitivo, reduz drasticamente a qualidade de vida dos pacientes e intensifica o desgaste dos cuidadores.^{1,3} Cientificamente, a mudança do paradigma "neurocentrado" para um modelo "neuroimune" representa uma revolução conceitual. O entendimento dos mecanismos inflamatórios centrais abre caminhos para superar as limitações dos psicofármacos monoaminérgicos convencionais e possibilita o desenvolvimento de estratégias imunomoduladoras com potencial modificador da doença.^{2,3}

Apesar dos avanços na identificação do papel da neuroinflamação em ambos os espectros clínicos, persiste uma lacuna crítica na literatura acerca de como essas vias sinalizadoras se interceptam de forma bidirecional. Especificamente, ainda não está totalmente elucidado quais cascatas imunológicas — como a hiperativação da via da quinurenina induzida por citocinas (TNF- α , IL-6), o estresse oxidativo e a quebra da integridade da barreira hematoencefálica — atuam como gatilhos primários ou como

marcadores secundários da transição da depressão para a neurodegeneração irreversível.^{2,4} A ausência de um mapeamento integrado desses mecanismos compartilhados limita o estabelecimento de biomarcadores precoces e alvos terapêuticos transversais.

Diante desse cenário, justifica-se esta revisão pela necessidade de sintetizar as evidências referentes aos substratos neurobiológicos subjacentes a essas condições. Importa ressaltar que o escopo desta investigação restringe-se ao mapeamento dos mecanismos fisiopatológicos compartilhados — e não à mensuração clínica direta de biomarcadores ou à avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas. Compreender tais vias mecanísticas é o alicerce necessário para que, em investigações futuras, sejam delineados novos alvos terapêuticos e marcadores diagnósticos. Portanto, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar os mecanismos neurobiológicos e as vias inflamatórias compartilhadas na interface entre a depressão e as doenças neurodegenerativas.

MÉTODO

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, desenvolvida a partir da busca, seleção, avaliação e síntese de evidências científicas relacionadas à questão norteadora. Essa abordagem permitiu integrar resultados provenientes de diferentes tipos de estudos, favorecendo uma compreensão ampla e crítica do fenômeno investigado, além de possibilitar a identificação de lacunas no conhecimento e de perspectivas para novas investigações.⁵

A revisão foi norteada pela seguinte questão: quais mecanismos neuroinflamatórios compartilhados entre a depressão e as doenças neurodegenerativas estão associados à disfunção neuronal em adultos? A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Scientific Electronic Library Online (SciELO), considerando estudos publicados entre janeiro de 2020 e agosto de 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Para a elaboração da estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), associados a termos livres e sinônimos. Foram empregados termos relacionados a depression, neuroinflammation, neurodegenerative diseases, Alzheimer disease, Parkinson disease, microglia, astrocytes, cytokines, blood-brain barrier, kynurenine pathway e oxidative stress, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.⁷ A estratégia foi adaptada às especificidades de cada base de dados, buscando ampliar a identificação de estudos relevantes.

Foram incluídos artigos científicos originais e de revisão, publicados no período estabelecido, que investigaram adultos e apresentaram relação direta com a questão

norteadora. Os estudos abordaram mecanismos neuroinflamatórios compartilhados entre a depressão e as doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, relacionados à disfunção neuronal. Foram priorizados trabalhos que investigaram a ativação microglial e astrocitária, citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, alterações da barreira hematoencefálica, disfunção da neurotransmissão, alterações da neuroplasticidade e participação da via da quinurenina.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos publicados fora do período estabelecido e trabalhos que não apresentaram relação direta com a questão norteadora. Também foram excluídos estudos sem acesso ao texto completo, relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, resumos de eventos e publicações que não apresentaram abordagem relacionada à interface entre depressão e doenças neurodegenerativas.

A seleção dos estudos foi realizada em etapas sucessivas, iniciando pela identificação dos artigos nas bases selecionadas e pela remoção das duplicatas. Posteriormente, foi realizada a triagem dos títulos e resumos, seguida da leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. Foram incluídos aqueles que atenderam integralmente aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Para a organização dos dados, foram extraídas informações referentes à autoria, ano de publicação, objetivo, desenho do estudo, população ou modelo experimental, doença neurodegenerativa investigada, mecanismos neuroinflamatórios avaliados e principais resultados. Os dados foram organizados e analisados qualitativamente, buscando identificar convergências e diferenças entre os mecanismos neuroinflamatórios associados à disfunção neuronal na depressão e nas doenças neurodegenerativas.

A síntese dos resultados foi organizada de acordo com os principais mecanismos neurobiológicos identificados, com destaque para neuroinflamação, ativação microglial e astrocitária, citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, alterações da barreira hematoencefálica, via da quinurenina e alterações da neuroplasticidade. Dessa forma, foi realizada uma análise integrada dos mecanismos compartilhados entre a depressão e os processos neurodegenerativos em adultos, especialmente na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi apresentado por meio do fluxograma PRISMA 2020, utilizado como instrumento de transparência na descrição do processo de seleção dos artigos, sem modificar a classificação metodológica do estudo como revisão integrativa da literatura.⁸

RESULTADOS

A busca e triagem dos estudos evidenciam que a interface entre a depressão e as doenças neurodegenerativas é mediada por uma complexa rede neuroinflamatória. No que tange ao papel imune, a neuroinflamação de baixa intensidade atua simultaneamente como gatilho, consequência e mecanismo de manutenção. A ativação crônica da micróglia e dos astrócitos estabelece um ciclo de retroalimentação (feedback loop): insultos iniciais provocam a ativação glial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (), que por sua vez perpetuam o estresse oxidativo e o dano neuronal.

Quanto à sobreposição dos mecanismos, os dados mostram que estes são parcialmente sobrepostos. Vias como a da quinurenina — que desvia o triptofano para metabólitos neurotóxicos como o ácido quinolínico — e o comprometimento da barreira hematoencefálica operam de forma transversal, enquanto a morte neuronal associada a proteinopatias confere especificidade às demências e síndromes parkinsonianas. Há também uma clara distinção clínica: enquanto a depressão primária (Transtorno Depressivo Maior) apresenta um perfil imunológico associado a estressores psicossociais e maior reversibilidade farmacológica convencional, os sintomas depressivos e a apatia na doença de Alzheimer ou de Parkinson decorrem da neurodegeneração regional de vias monoaminérgicas e de proteinopatias, o que limita a eficácia dos psicofármacos tradicionais.

Por fim, a literatura revela uma dicotomia marcante entre evidências pré-clínicas e clínicas. Modelos experimentais isolam cascatas moleculares e permitem inferências causais diretas, ao passo que os estudos clínicos humanos enfrentam alta heterogeneidade devido a comorbidades e vieses de envelhecimento. Consequentemente, embora esta revisão não tenha investigado diretamente biomarcadores clínicos ou ensaios terapêuticos, o mapeamento dessas bases mecanísticas sublinha que os componentes da ativação glial e da via da quinurenina constituem alvos fundamentais para futuras investigações voltadas ao diagnóstico e a estratégias imunomoduladoras.

CONCLUSÃO

A síntese das evidências demonstra que a neuroinflamação de baixa intensidade — marcada pela ativação microglial e astrocitária, liberação de citocinas pró-inflamatórias e hiperativação da via da quinurenina — constitui o principal elo fisiopatológico transversal entre a depressão e as doenças neurodegenerativas. Embora a literatura apresente heterogeneidade e desafios na definição temporal exata entre causa e consequência, o

mapeamento dessas vias neuroimunes supera a visão puramente neurocentrada e evidencia a complexidade da sobreposição entre ambos os espectros clínicos.

Dessa forma, as conclusões obtidas reforçam que, muito embora o escopo deste estudo tenha se concentrado nos mecanismos subjacentes e não na mensuração clínica direta, compreender tais bases é um passo fundamental para subsidiar o desenvolvimento futuro de biomarcadores diagnósticos e de novas estratégias imunomoduladoras. Persistem, contudo, lacunas quanto à cronologia precisa desses eventos em humanos, evidenciando a necessidade de investigações longitudinais que elucidem o real potencial translacional dessas interações na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer's disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2021 Mar;17(3):157-172. doi: 10.1038/s41582-020-00435-y
2. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020 Feb 5;105(3):413-434. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
3. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):151-171. doi: 10.1111/ejn.14720
4. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*. 2020 Jan;25(1):131-147. doi: 10.1038/s41380-019-0414-4
5. Kutcher AM, LeBaron VT. A simple guide for completing an integrative review using an example article. *J Prof Nurs*. 2022 May-Jun;40:13-19. doi: 10.1016/j.profnurs.2022.02.004
6. Younas A, Shahzad S, Inayat S. Data Analysis and Presentation in Integrative Reviews: A Narrative Review. *West J Nurs Res*. 2022 Dec;44(12):1124-1133. doi: 10.1177/01939459211030344
7. Leblanc V, Hamroun A, Bentegeac R, Le Guellec B, Lenain R, Chazard E. Added Value of Medical Subject Headings Terms in Search Strategies of Systematic Reviews: Comparative Study. *J Med Internet Res*. 2024 Nov 19;26:e53781. doi: 10.2196/53781
8. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre R. Recommendations of the PRISMA 2020 statement in Portuguese: updated guide for reporting systematic reviews. *Epidemiol Serv Saude*. 2022 Jul 18;31(2):e2022364. doi: 10.1590/SS2237-9622202200011