

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 11

DOI

10.59290/2900105744

NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

JÚLIA MACHADO DA FROTA¹
NATHÁLIA CAETANI CARVALHO²

¹Discente - Especialização em Terapia Cognitivo Comportamental da Wainer Psicologia.

²Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior; Transtornos de Humor.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), é um distúrbio psiquiátrico caracterizado por, pelo menos, duas semanas de humor deprimido, anedonia, alterações no apetite ou peso, distúrbios do sono, fadiga, baixa autoestima, dificuldades cognitivas e, em casos graves, ideação suicida (SPRING *et al.*, 2024; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Segundo a literatura especializada, o TDM configura-se como um transtorno multifatorial, envolvendo aspectos genéticos, ambientais e alterações em múltiplos sistemas neurobiológicos (YIN *et al.*, 2023 *apud* ZHANG *et al.*, 2023).

Em relação à neurobiologia da doença, ao encontro do que propõem os autores Zhang *et al.* (2023) e Li *et al.* (2022), um dos principais eixos envolvidos na gênese e na manutenção do TDM é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), responsável por mediar a resposta ao estresse.

Em pacientes com depressão, observam-se níveis elevados e sustentados de cortisol, o que reflete em uma hiperatividade desse eixo. Essa disfunção está associada à neurotoxicidade, principalmente na região do hipocampo, e à regulação emocional prejudicada, aumentando os sintomas depressivos (JIAO *et al.*, 2024 *apud* YU *et al.*, 2024).

Outro aspecto importante na fisiopatologia da doença é a diminuição dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na circulação periférica e em estruturas cerebrais como hipocampo e córtex pré-frontal, uma proteína responsável por processos de plasticidade sináptica, neurogênese e manutenção da saúde neuronal (ZHANG *et al.*, 2023 *apud* WANG *et al.*, 2023).

O BDNF é essencial para adaptação neural diante de eventos estressores, auxiliando na regulação de processos de aprendizado, memória

e comportamento emocional (BARBOSA NETO *et al.*, 2021).

Além disso, os níveis de BDNF tendem a se normalizar com intervenções, como a terapia medicamentosa, o que reforça sua relevância como possível marcador biológico do TDM (NETO *et al.*, 2022).

Além disso, alterações no funcionamento da rede de modo padrão (*Default Mode Network* - DMN) também têm sido consideradas na neurobiologia do TDM.

Essa rede compreende as regiões do córtex pré-frontal medial, córtex cingulado posterior e precuneus e está relacionada a processos introspectivos, autorreferenciais e a regulação do pensamento (LI *et al.*, 2022).

Disfunções na DMN podem contribuir para padrões de pensamentos ruminativos e de autorreferência negativa, agravando sintomas depressivos e dificultando a recuperação dos pacientes (LEE *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2023).

Por fim, os resultados encontrados a partir da revisão foram divididos de forma a responder os objetivos específicos do estudo, sendo eles, verificar como a literatura específica da área descreve alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no Transtorno Depressivo Maior, compreender o papel dos níveis de fator neurotrófico no cérebro no Transtorno Depressivo Maior, e por fim, checar o papel da Rede de Modo Padrão no cérebro com a presença do Transtorno Depressivo Maior.

METODOLOGIA

O presente capítulo foi elaborado a partir de uma Revisão Narrativa acerca da literatura especializada da área. Ao encontro do que propõem Paré & Kitsiou (2017), revisões narrativas de literatura são amplamente utilizadas nas ciências da saúde e ciências sociais, tendo o objetivo de fornecer informações de determinada

área de pesquisa para sintetizar, discutir, identificar lacunas e propor direções para futuras pesquisas.

Esse tipo de estudo, torna-se interessante principalmente em contextos nos quais os estudos previamente realizados são heterogêneos em métodos, objetivos e resultados, permitindo a elaboração de um agrupamento das principais informações relevantes para a pergunta ou o tema de pesquisa (PARÉ & KITSIOU, 2017).

Além disso, como etapas para a elaboração da revisão de forma qualificada, foi realizada uma seleção prévia do tema de pesquisa, a busca por artigos e estudos qualificados metodologicamente, uma leitura e análise dos materiais selecionados e, por fim, a escrita do presente capítulo considerando as principais informações essenciais na descrição dos objetivos de pesquisa (SNYDER, 2019).

Também, como bases de dados na obtenção dos principais materiais para a elaboração do capítulo, foram utilizadas as bases *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Google Acadêmico*, *Portal BVS* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*.

Ainda, foi dada prioridade para a seleção de pesquisas experimentais, revisões e teses publicadas nos últimos cinco anos. Como palavras-chave nas buscas foram eleitas: transtorno depressivo maior, neurobiologia do transtorno depressivo maior, neurobiologia e transtornos de humor. Após as etapas de seleção dos materiais, foram escolhidas 18 publicações para leitura e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no Transtorno Depressivo Maior

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é um sistema de resposta ao estresse responsá-

vel pela liberação dos glicocorticoides, especialmente o cortisol, hormônio que auxilia no equilíbrio da homeostase fisiológica e emocional (HANTSOO *et al.*, 2023).

Essa via neuroendócrina é ativada por meio de estímulos estressores que, através de uma cascata de sinalização, produzem cortisol pela glândula adrenal, o qual exerce um mecanismo de feedback negativo sobre o próprio eixo (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

Na patologia do Transtorno Depressivo Maior, existe uma desregulação deste eixo, sendo descrita na literatura como uma hiperatividade persistente do eixo HPA, com uma liberação exacerbada e sustentada de cortisol, o que compromete as funções neuroendócrinas e neuronais (CUI *et al.*, 2024).

A ativação contínua do HPA em pacientes com TDM, está associada com processos de neurodegeneração, prejuízos cognitivos, aumento da neuroinflamação e disfunções sinápticas (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

O processo de ativação do eixo ocorre a partir da liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) o qual leva a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (HANTSOO *et al.*, 2023).

No TDM, esse ciclo é mantido de forma hiper funcional, o que gera uma sobrecarga dos receptores corticoides no cérebro, especialmente nas regiões do hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, áreas envolvidas na regulação do humor e comportamento (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

De acordo com o estudo clínico realizado por Georgiou *et al.* (2025), níveis basais de ACTH e CRH se correlacionam negativamente com a duração de episódios depressivos, sugerindo que a cronicidade da doença pode estar

associada à desregulação persistente do eixo HPA.

Além disso, dados desse mesmo estudo mostram que indivíduos com início precoce da depressão tendem a apresentar maior hiperatividade do eixo, indicando possível vulnerabilidade neuroendócrina acumulativa ao longo da vida.

A literatura especializada da área demonstra que a retroalimentação negativa do eixo HPA torna-se ineficiente na depressão maior, devido à resistência dos receptores glicocorticoides, o que compromete a supressão do cortisol circulante e resulta na ativação prolongada do eixo (CUI *et al.*, 2024).

Esse desequilíbrio hormonal, está relacionado a processos de toxicidade neuronal, com prejuízos diretos na neurogênese e na integridade sináptica, sobretudo no hipocampo, o que contribui diretamente para a sintomatologia depressiva (NASCIMENTO & FERRADOZA, 2023).

Estudos também demonstram que o cortisol pode afetar diretamente a expressão genética por meio da ligação aos receptores mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR), os quais modulam transcrições associadas ao metabolismo energético, regulação imunológica e estabilidade emocional (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

A ativação excessiva desses receptores, principalmente os GRs, gera respostas desadaptativas e inflamatórias o que agrava a progressão do quadro depressivo (HANTSOO *et al.*, 2023).

De acordo com o estudo clínico randomizado e duplo-cego conduzido por Pala *et al.* (2024), adolescentes com Transtorno Depressivo Maior foram submetidos a uma intervenção osteopática de harmonização simpática, com o objetivo de avaliar a resposta do eixo HPA.

Nesse estudo, intervenções terapêuticas com foco em mecanismos autonômicos foram capazes de alterar a atividade do eixo HPA, isso resultou em níveis aumentados de cortisol salivar após a aplicação da técnica, o que sugere a possibilidade de modulação externa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Por fim, destaca-se que a atuação do cortisol e do eixo HPA no TDM ocorre de forma conjunta com outras vias fisiopatológicas como os sistemas monoaminérgico, glutamatérgico e GABAérgico, apresentando um panorama multifatorial da neurobiologia do transtorno (CUI, *et al.*, 2024).

Alterações nos níveis de Fator Neurotrófico do Cérebro (BDNF) no Transtorno Depressivo Maior

Em análise aos estudos sobre alterações nos níveis de fator neurotrófico do cérebro (BDNF) no Transtorno Depressivo Maior (TDM), a literatura aponta que pacientes com TDM apresentaram níveis significativamente mais altos de metilação do gene BDNF no córtex pré-frontal e no hipocampo.

Essa metilação elevada em áreas relacionadas à regulação do humor e memória é acompanhada por uma redução na expressão do BDNF.

Ainda, os autores apontam para uma menor probabilidade de remissão clínica com o uso de antidepressivos quando na presença dos altos níveis de metilação (LI *et al.*, 2021).

Para além, em um estudo caso-controle realizado em Bangladesh, pesquisadores avaliaram e apontaram para níveis significativamente mais baixos de BDNF em pacientes com TDM sem tratamento, quando comparados aos controles.

Também, aqueles pacientes que utilizavam antidepressivos, apresentaram níveis intermediários de BDNF, não sendo significativamente diferentes dos indivíduos saudáveis.

Com isso, foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de BDNF e a gravidade dos sintomas depressivos, apontando para uma relação importante entre a redução dos níveis de BDNF e o Transtorno Depressivo Maior (EMON *et al.*, 2020).

Um estudo realizado por Lee *et al.* (2020), ao examinar adolescentes com Transtorno Depressivo Maior submetidos ao tratamento com fluoxetina, concluiu que uma queda precoce nos níveis séricos de BDNF logo após o início do tratamento foi associada a uma melhor resposta terapêutica em sequência.

Com isso, o estudo aponta para um caminho oposto a limitar a elevação dos níveis de BDNF como um indicador absoluto, mas sim, indica que a dinâmica do BDNF pode ser um marcador preditivo da resposta ao tratamento para o TDM.

A rede de modo padrão (DMN) no Transtorno Depressivo Maior

Acerca do papel da Rede de Modo Padrão na compreensão do Transtorno Depressivo Maior, estudo que utilizaram ressonância magnética funcional em estado de repouso para a investigação de alterações na conectividade da Rede de Modo Padrão (DMN) em pacientes com Transtorno Depressivo Maior Crônico, evidenciaram uma redução significativa na conectividade funcional da DMN nesses indivíduos. Regiões como o córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado posterior foram apontadas como principais estruturas com alterações (YAN *et al.*, 2019).

Também, estudos experimentais que avaliaram o impacto do tratamento medicamentoso na conectividade funcional da DMN em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), apontam para uma resposta positiva ao uso de escitalopram no aumento na conectividade funcional entre a rede frontoparietal e a

porção posterior da DMN, ao passo que, os pacientes que não responderam ao medicamento apresentaram conectividade reduzida.

Com isso, é possível entender que a modulação da conectividade funcional da DMN pode ser um caminho importante na eficácia de medicamentos antidepressivos, bem como, os padrões de conectividade podem funcionar como pontos de avaliação do quadro e suas respectivas respostas aos tratamentos (CHEN *et al.*, 2016).

Ao encontro desses apontamentos acerca da redução de conectividade funcional da DMN no TDM, Cheng *et al.* (2021) a partir de uma meta-análise focada nos subsistemas da DMN encontraram também resultados de uma redução leve, porém significativa, na conectividade do núcleo central da DMN em pacientes que apresentavam humor deprimido.

Resultados acerca da ruminação, sendo um aspecto importante de quadros de depressão, ser diretamente relacionada com as variações na conectividade funcional dos subsistemas da DMN não foram similares em todos os estudos.

Também, uma meta-análise realizada por Yan *et al.* (2019), aponta para alterações significativas tanto dentro, como entre redes, nos pacientes com TDM quando comparados com grupos controle sem o quadro.

Os achados entre redes mostraram um aumento de conectividade na rede frontoparietal (DMN - FPN) e da rede límbica (LN - DMN), redução na conectividade DMN - rede somatomotora e LN - FPN, uma conectividade variada entre a rede de atenção ventral (VAN) e a rede de atenção dorsal (DAN).

A coerência e consistência dos achados reforçam a importância dos estudos sobre a Rede de Modo Padrão (DMN) para uma compreensão profunda da neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior.

A partir disso, é possível compreender de forma mais aprimorada os mecanismos neurobiológicos envolvidos na depressão e, também, como é possível utilizar a caracterização do funcionamento da DMN nos indivíduos para um maior entendimento de quadros deprimidos.

CONCLUSÃO

Neste capítulo, objetivou-se revisar a partir da literatura específica da área, os materiais científicos acerca da Neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior.

A revisão dos dados e informações descritas pelos autores teve como resultados encontrados uma desregulação do eixo HPA no Transtorno Depressivo Maior, maior metilação do gene BDNF no córtex pré-frontal com direta redução

da expressão do mesmo e, ainda, redução da conectividade funcional da DMN em pacientes com TDM.

Com isso, o capítulo aponta para a importância dos estudos e análises da neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior na compreensão desse quadro clínico, bem como, para maior entendimento e assertividade em tratamentos farmacológicos.

No entanto, é importante salientar que o presente estudo possui limitações por se tratar de um recorte temático acerca do tema, para maior aprofundamento sobre a neurobiologia do TDM, sugere-se a realização de pesquisas mais específicas, com métodos quantitativos e qualitativos para caracterizações qualificadas.

Bem como, é importante a continuidade de exploração acerca da temática, dados os achados aqui descritos e as lacunas a serem preenchidas na compreensão dessa relação de fatores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, G. *et al.* Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in the default mode network of major depressive disorder patients. *Psychological Medicine*, v. 46, n. 3, p. 529–538, 2016. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002303>.
- CHENG, W. *et al.* Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: meta-analytic evidence and relationship with trait rumination. *NeuroImage: Clinical*, v. 30, p. 102570, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102570>.
- CUI, L. *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, p. 30, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>.
- EMON, M. P. Z. *et al.* Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case–control study with or without antidepressant therapy. *BMC Research Notes*, v. 13, p. 83, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-04952-3>.
- GEORGIOU, P. *et al.* Associations between hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis hormone levels, major depression features and antidepressant effects of ketamine. *Journal of Affective Disorders*, v. 373, p. 126–132, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.12.036>.
- HANTSOO, L. *et al.* The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1295261, 2023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>.
- JIAO, W. *et al.* The immunological perspective of major depressive disorder: unveiling the interactions between central and peripheral immune mechanisms. *Journal of Neuroinflammation*, v. 22, n. 1, p. 112, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03312-3>.
- KNEZEVIC, E. *et al.* The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*, v. 12, n. 2726, 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>.
- KUPFER, D. J. *et al.* Neurobiology of mood disorders: from the bench to the clinic. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 16, p. 833592, 2022. DOI: 10.3389/fncel.2022.833592.
- LEE, B. H. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor levels and their early changes during fluoxetine treatment predict clinical and cognitive outcomes in adolescents with major depressive disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 15, p. 947192, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.947192>.
- LI, L. *et al.* DNA methylations of brain-derived neurotrophic factor exon VI are associated with major depressive disorder and antidepressant-induced remission in females. *Journal of Affective Disorders*, v. 295, p. 101–107, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.016>.
- MANZANO-GARCÍA, G. *et al.* Inflammation and the Default Mode Network: Implications for Major Depressive Disorder. *Cells*, v. 11, n. 9, p. 1362, 2022. DOI: 10.3390/cells11091362.
- NASCIMENTO, J. V. N. do; FERRADOZA, M. T. N. A desregulação hormonal como fator contribuinte para a depressão. *JNT Facit Business and Technology Journal*, v. 1, p. 113–123, 2023.
- PALA, Ö. O. *et al.* Effectiveness of osteopathic manipulative applications on hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in youth with major depressive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Osteopathic Medicine*, v. 124, n. 6, p. 267–275, 2024. <https://doi.org/10.1515/jom-2023-0056>.
- TREADWAY, M. T. *et al.* The role of the default mode network in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, v. 93, n. 4, p. 313–322, 2023. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.07.009.
- TOZZI, L. *et al.* Neural and molecular mechanisms of resilience and vulnerability to depression and stress. *Translational Psychiatry*, v. 13, p. 1059, 2023. DOI: 10.1038/s41398-023-02465-4.
- WANG, L. *et al.* Targeting neuroinflammation and the HPA axis: a review of pathophysiology and therapeutic prospects in major depressive disorder. *Journal of Neuroinflammation*, v. 21, p. 71, 2024. DOI: 10.1186/s12974-024-03312-3.

YAN, C. G. *et al.* Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 116, n. 18, p. 9078–9083, 2019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900390116>.

ZHANG, J. C. *et al.* The BDNF hypothesis of depression: Recent insights and therapeutic implications. *Brain Neuroscience Advances*, v. 5, p. 1–15, 2021. DOI: 10.1177/23982128211024073.