



Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES

**POLIMORFISMOS DE TNFA EM TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR EM PACIENTES COM E SEM
DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

BRASÍLIA, DF

AGOSTO, 2026

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES

POLIMORFISMOS DE TNFA EM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM
PACIENTES COM E SEM DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.
Área de concentração: Mecanismos Básicos e Processos Biológicos em Saúde.
Linha de pesquisa: Pesquisa Básica e Elucidação de Mecanismos Biológicos e Patológicos.

Orientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

AGOSTO, 2026

**Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a)**

FS676p SOARES, ANTONIO AVELINO FERREIRA
Polimorfismos de *TNFA* em Transtorno Depressivo Maior em
pacientes com e sem doença cardiovascular: uma revisão sistemática.
/ ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES; orientador IZABEL
CRISTINA RODRIGUES DA SILVA. Brasília, 2026.
265 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde)
Universidade de Brasília, 2026.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Polimorfismo Genético.
3. Fator de Necrose Tumoral Alfa. 4. Doenças Cardiovasculares. 5.
Revisão Sistemática. I. CRISTINA RODRIGUES DA SILVA,
IZABEL, orient. II. Título.

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES

POLIMORFISMOS DE TNFA EM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM
PACIENTES COM E SEM DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em
Saúde da Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde-UnB

BANCA EXAMINADORA

Mariana Furio Franco Bernardes

Eduardo Antonio Ferreira

Daniela Castilho Orsi

Izabel Cristina Rodrigues da Silva
(presidente)

AGRADECIMENTOS:

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo fomento financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da CAPES – Código de Financiamento 001, em forma de bolsa que tornou possível a execução e construção da minha jornada do mestrado.

Quero agradecer aos meus três principais pilares, que atualmente, são estruturas fundamentais da minha vida, me fizeram seguir meu sonho, apesar das dificuldades, das perdas e das quedas.

Sendo um deles meu marido que esteve nessa jornada comigo desde o começo, me apoiou nas minhas decisões, sempre ativo e companheiro. Olhando para minha trajetória, meu futuro e atual estado, não seriam esses sem sua presença, você me deu força quando eu precisei, me deu acolhimento quando eu precisei, palavras de incentivo e me ajudou a enxergar um caminho dentro da realidade, visto o sonhador e idealista lírico que se perdia nos devaneios e precisava de uma âncora para continuar voando, mas entendendo que sem chão não há colheita.

Outro importante pilar é minha família, que hoje está representada pela minha mãe. Desde sempre teu sonho era ser mãe e eu sou a prova de que não há mãe melhor no mundo, sua briga sempre foi para que eu estudasse, seus sacrifícios foram para que eu fizesse o que me fazia feliz e estudasse, com o sonho de que eu seja feliz, o que no começo me conduzia uma pressão sobre, hoje me dá um alívio por entender que o que você mais queria era que eu apenas pudesse ser. Ao meu pai um muito obrigado por participar da jornada até onde lhe foi permitido, sem você talvez eu não fosse o homem que eu sou hoje, não tivesse uma régua moral e uma ética profissional tão rígidos. A minha família meu muito obrigado por fazerem em mim caminho, e por além de me darem as ferramentas me ensinarem a usa-las.

Não menos importante minha orientadora e protetora Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, Professora Bel, que faz o papel de orientadora, a cima de tudo, mas também o papel de mãe, cuidadora, concelheira e amiga. Uma das coisas mais bondosas que me aconteceu foi ter tido alguém que viu as minhas dificuldades e não soltou minha mão, que viu a grandeza em alguém que sempre foi taxado de “até é inteligente, mas é muito preguiçoso e desorganizado”, e que sabe que ser só a inteligência não é mérito, as vezes é um fardo. Alguém com um olhar atento e carinhoso, que consegue ver solução onde há caos e que

entende que cria laços familiares e não relações de trabalho. Professora Bel obrigado, por me inspirar, me tornar professor, me fazer descobrir uma paixão e ainda me acolher como um dos seus, desde sempre.

Não posso deixar de agradecer também meus amigos, pessoas que andam comigo e me acompanham nesse caminho, torcem por mim, criam expectativa e comemoram cada uma das minhas vitórias, mesmo entendendo que existe um esforço praticamente dobrado por trás de tudo isso. Sempre disse que posso contar com meus amigos, como conto com minha família, que minha rede de apoio é indescritivelmente diversa. Hoje eu digo que sou um homem que tenho ao meu lado grandes amores, porque acredito que o laço que se cria com um amigo é um laço de amor tão profundo que não se rompe com a existência de barreiras, sejam elas quais forem. Quero dedicar um espaço para algumas pessoas que atualmente são amigos importantíssimos, Mayumi, Henrique, Silvio, Lavinia, Saulo, Stephanny, Thayse, Alice, G. Farrapa, Giulia, Paula R., William A, Andreia, Nathalia, Carolinne, Cristyane, Lorraine, Ronan, Joel, Nalbesth, Tio João, Tia Sarene, Madrinha Marli, Dona Maria e Sr. Luiz. São a grande família que eu disse que eu tenho e que eu posso contar com eles independente do que eu precise. A vocês dedico meu amor, o que mais grande em mim existe.

Eu tenho outro agradecimento que eu poderia muito bem ter citado a cima, são meus companheiros de trabalho, que viraram meus amigos pessoais, principalmente a Dra. Bruna Gontijo, Dante Mafra, Matheus Gomes, que estão comigo sempre no laboratório, sabemos das dificuldades uns dos outros e ao invés de competir decidimos cooperar. Criamos um vínculo de amizade que passou o vínculo de trabalho e acadêmico, já planejamos o futuro uns dos outros e a cada acerto, a cada vitória existe pessoas atrás pulando e comemorando juntos, se estende também aos amigos do grupo Patomol, Gustavo M., que me rende bons papos sem julgamento, porque partilha um pouco de como é ser diferente em um mundo tão quadrado. Juliana que ajuda com sua leveza e concelhos que parecem mais vindos de alguém centenário, meus colegas de coleta e meus alunos.

Finalmente quero agradecer ao grupo Patomol que me acolhe e do qual tenho orgulho de fazer parte, quero agradecer também a Universidade de Brasília que me recebeu em todas as tentativas de graduação e nas conquistas acadêmicas que eu tive. Obrigado FCTS por ser minha casa, obrigado PGCTS por me receberem.

“Quando você acha que uma pessoa morre? Quando ela leva um tiro de pistola bem no coração? Não! Quando são vencidas por uma doença incurável? Não! Quando bebem uma sopa de cogumelo venenoso? Não! Elas morrem... Quando são esquecidas”

- Dr. Hiluluk
(Eiichiro Oda)

RESUMO

Contextualização: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) apresenta etiologia multifatorial e tem sido associado à desregulação de vias imuno-inflamatórias, particularmente à atuação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Polimorfismos localizados na região promotora do gene *TNFA* podem modificar sua expressão e, potencialmente, influenciar a suscetibilidade ao TDM, as manifestações clínicas, a resposta aos antidepressivos e a interação entre depressão e doenças cardiovasculares. Entretanto, os achados disponíveis permanecem inconsistentes. **Objetivo:** Avaliar criticamente as evidências sobre a associação entre polimorfismos do gene *TNFA* e o TDM, considerando suscetibilidade à doença, características clínicas, resposta ao tratamento antidepressivo e manifestações psiquiátricas em pacientes com doenças cardiovasculares. **Método:** Revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações PRISMA 2020 e registrada no PROSPERO sob o número CRD420251242724. Foram pesquisadas as bases MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde e Portal de Periódicos CAPES/MEC, desde o início de suas indexações até dezembro de 2025, sem restrições de idioma ou data de publicação. Foram incluídos estudos observacionais ou intervencionais com adultos que investigaram variantes do gene *TNFA*, principalmente rs1800629 (-308 G/A), rs1799724 (-857 C/T) e rs1799964 (-1031 T/C), em relação a desfechos associados ao TDM. A seleção, a extração dos dados e a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas independentemente por dois revisores. A qualidade do relato foi examinada por meio de uma adaptação do instrumento GRIPS. Devido à heterogeneidade clínica e metodológica, realizou-se síntese qualitativa. **Resultados:** A busca identificou 81 registros, dos quais 11 estudos foram incluídos: oito avaliaram o TDM sem comorbidade cardiovascular e três investigaram populações cardiovasculares. Os polimorfismos rs1800629 e rs1799724 não apresentaram associação consistente com a suscetibilidade ao TDM, pois as distribuições genotípicas e alélicas foram, em geral, semelhantes entre casos e controles. Achados isolados para rs1800629 foram observados em amostras pequenas ou específicas, sem replicação consistente. Embora rs1799724 não tenha sido associado ao diagnóstico categórico, foi relacionado a dimensões sintomáticas, expressão do TNF- α e alterações neuroanatômicas em dois estudos. O rs1799964 também não demonstrou associação consistente com a ocorrência do TDM, mas apresentou possível relação com a resposta antidepressiva. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e depressão, o genótipo C/C foi associado a pior função cardíaca, maior atividade inflamatória, caquexia e menor sobrevida. A qualidade do relato foi predominantemente moderada a alta, mas houve heterogeneidade quanto ao tamanho amostral, ancestralidade, critérios diagnósticos e análises estatísticas. **Conclusão:** As evidências disponíveis não sustentam os polimorfismos da região promotora do *TNFA* como determinantes etiológicos fortes e independentes do TDM. Essas variantes parecem exercer efeitos moduladores e dependentes do contexto sobre sintomas, resposta terapêutica e interações inflamatórias e cardiovasculares. Estudos maiores, etnicamente diversos e com integração de dados genéticos, clínicos e inflamatórios são necessários antes de qualquer aplicação clínica.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior; Polimorfismo genético; Fator de necrose tumoral alfa; Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Background: Major Depressive Disorder (MDD) has a multifactorial etiology and has been associated with dysregulation of immune-inflammatory pathways, particularly tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) signaling. Polymorphisms located in the promoter region of the *TNFA* gene may alter its expression and potentially influence MDD susceptibility, clinical manifestations, antidepressant response, and the interaction between depression and cardiovascular diseases. However, the available findings remain inconsistent. **Objective:** To critically evaluate the evidence regarding the association between *TNFA* gene polymorphisms and MDD, considering disease susceptibility, clinical characteristics, antidepressant treatment response, and psychiatric manifestations in patients with cardiovascular diseases. **Methods:** This systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 recommendations and registered in PROSPERO under number CRD420251242724. MEDLINE/PubMed, Web of Science, Scopus, the Virtual Health Library, and the CAPES/MEC Journal Portal were searched from database inception to December 2025, without language or publication-date restrictions. Observational or interventional studies involving adults that investigated *TNFA* variants, particularly rs1800629 (-308 G/A), rs1799724 (-857 C/T), and rs1799964 (-1031 T/C), in relation to MDD-associated outcomes were included. Study selection, data extraction, and methodological quality assessment were independently performed by two reviewers. Reporting quality was evaluated using an adapted GRIPS framework. Owing to clinical and methodological heterogeneity, a qualitative synthesis was performed. **Results:** The search identified 81 records, of which 11 studies were included: eight assessed MDD without cardiovascular comorbidity, and three investigated cardiovascular populations. The rs1800629 and rs1799724 polymorphisms showed no consistent association with MDD susceptibility, as genotype and allele distributions were generally similar between cases and controls. Isolated findings for rs1800629 were reported in small or specific samples but were not consistently replicated. Although rs1799724 was not associated with categorical diagnosis, it was related to symptom dimensions, TNF- α expression, and neuroanatomical alterations in two studies. Rs1799964 also showed no consistent association with MDD occurrence but was potentially related to antidepressant response. Among patients with chronic heart failure and depression, the C/C genotype was associated with poorer cardiac function, greater inflammatory activity, cachexia, and reduced survival. Reporting quality was predominantly moderate to high, although substantial heterogeneity was observed in sample size, ancestry, diagnostic criteria, and statistical analyses. **Conclusion:** Current evidence does not support *TNFA* promoter polymorphisms as strong and independent etiological determinants of MDD. These variants may exert context-dependent modulatory effects on symptoms, treatment response, and inflammatory-cardiovascular interactions. Larger, ethnically diverse studies integrating genetic, clinical, and inflammatory data are required before any clinical application can be considered.

Keywords: Major depressive disorder; Genetic polymorphism; Tumor necrosis factor-alpha; Cardiovascular diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Diretrizes Globais e Nacionais em Saúde Mental: Impactos da Pandemia, Subfinanciamento e o Papel Estratégico dos CAPS.....	30
Figura 2: Panorama Clínico do Transtorno Depressivo Maior: Sintomatologia, Gravidade e Curso da Doença.....	38
Figura 3: Carga Epidemiológica do TDM: Impacto Global, Dados Brasileiros e Determinantes Sociais.	44
Figura 4: Teoria Neurofísio-Inflamatória do TDM: Interação Bidirecional entre Eixo HPA, Sistema Imunológico e Remodelação Cerebral.	54
Figura 5: Modelo Integrativo da Suscetibilidade ao TDM: Redes Genéticas Complexas e Modulação Epigenética pelo Estresse.	56
Figura 6: Hipótese Psicossocial do Transtorno Depressivo Maior: Interação entre Estressores Ambientais e Suscetibilidade Biológica.....	61
Figura 7: Análise Integrativa E Sistêmica Das Redes Neuroimunológicas No transtorno.	62
Figura 8: O Transtorno Depressivo Maior como Principal Causa de Incapacidade (YLD) e seu Impacto Global.....	68
Figura 9: Consequências Econômicas do TDM: Da Perda de Produtividade Laboral aos Ganhos com a Ampliação do Tratamento.	71
Figura 10: Multidimensionalidade do Comportamento Suicida no TDM: Fatores de Risco Clínico, Neuroinflamação e Prevenção.....	86
Figura 11: O Impacto Multidimensional do TDM na Qualidade de Vida e a Importância da Avaliação Subjetiva.....	92
Figura 12: Abordagem Farmacológica do TDM: Alvos Terapêuticos, Eficácia e Tolerabilidade Clínica.	101
Figura 13: Etapas da Farmacoterapia no Transtorno Depressivo Maior: Otimização, Potencialização e Continuidade do Cuidado.....	104
Figura 14: Comunicação Bidirecional Neuroimune: Integração entre o Sistema Imunológico, Sistema Nervoso Central e Fatores Genéticos.	111
Figura 15: Cascata Sinalizadora da Neuroinflamação: Mecanismo de Montagem do NLRP3 e Clivagem via Caspase-1 no TDM.	114
Figura 16: Arquitetura Genômica do Gene TNF e Polimorfismos Associados ao TDM.....	123
Figura 17: Vias de Sinalização das Citocinas Pró-Inflamatórias e seus Impactos na Fisiopatologia da Depressão Maior	130
Figura 18: Genética Molecular e Farmacogenética do TDM: Da Arquitetura Poligênica à Modulação por Polimorfismos do Gene TNFA.	143
Figura 19: Fatores Genéticos Moduladores do Tratamento Antidepressivo: Da Farmacocinética à Resistência Terapêutica.....	150
Figura 20: Relação Bidirecional entre Transtorno Depressivo Maior e Doença Cardiovascular: Vias Biológicas, Marcadores Inflamatórios e Impacto Prognóstico do Polimorfismo rs1799964.....	159
Figura 21: Fluxo Metodológico da Revisão Sistemática: Estratégia de Busca, Extração de Dados e Avaliação de Qualidade	165
Figura 22: Fluxograma dos artigos selecionados detalhando o processo de triagem dos estudos.	168
Figura 23: Resumo dos Principais Achados: Efeitos Modulatórios dos Polimorfismos do Gene TNFA no Transtorno Depressivo Maior.....	189

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese das teorias que tentam explicar a fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior. ...	58
Tabela 2: Exemplo ilustrativo do calculo dos YLLs.....	63
Tabela 3: Exemplo ilustrativo do cálculo dos YLDs	64
Tabela 4: Exemplo ilustrativo do cálculo dos DALYs.....	65
Tabela 5: Resumo das alterações neuroinflamatórias no Transtorno Depressivo Maior (TDM).....	112
Tabela 6: Comparação entre estudos que avaliaram o efeito de variantes do gene TNF- α e o Transtorno Depressivo Maior	171
Tabela 7: Comparação entre estudos que avaliaram o efeito de variantes do gene TNF- α e o Transtorno Depressivo Maior em pacientes com doenças cardiovasculares.	174
Tabela 8: Avaliação da qualidade dos artigos de acordo com a diretriz GRIPS adaptada.....	186

LISTA DE SIGLAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico
ADAM17 – *A Disintegrin and Metalloproteinase 17*
AMPA – Receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ATC – Antidepressivos Tricíclicos
ATP – Adenosina Trifosfato
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)
BHE – Barreira Hematoencefálica
BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAPS – Centros de Atenção Psicossocial
CID – Classificação Internacional de Doenças
CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRH – Hormônio Liberador de Corticotrofina
DAC – Doença Arterial Coronariana
DALY – Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years*)
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição
EHW – Equilíbrio de Hardy-Weinberg
FCTS – Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde
FE – Fração de Ejeção
GBD – *Global Burden of Disease*
GRIPS – *Genetic Risk Prediction Studies*
GWAS – Estudos de Associação Genômica Ampla (*Genome-Wide Association Studies*)
HAMD / HDRS – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*)
HHA / HPA – Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IC95% – Intervalo de Confiança de 95%
ICC – Insuficiência Cardíaca Crônica
IDO – Indoleamina 2,3-dioxigenase
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-4 – Interleucina 4
IL-6 – Interleucina 6
IL-10 – Interleucina 10
IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase
IRDN / NDRI – Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina
IRSN – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
IS – Ideação Suicida
ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
MADRS – *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*
MAPK – Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)
MINI – *Mini International Neuropsychiatric Interview*
mRNA – RNA mensageiro
MTSM – Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental
NAPS – Núcleos de Atenção Psicossocial
NaSSA – Antidepressivos Noradrenérgicos e Serotoninérgicos Específicos
NET – Transportador de Noradrenalina
NF- κ B – Fator Nuclear kappa B
NLRP3 – Inflamassoma NLRP3 (*NLR family pyrin domain containing 3*)

NMDA – N-metil-D-aspartato
NYHA – *New York Heart Association*
OMS – Organização Mundial da Saúde
OR – Razão de Chances (*Odds Ratio*)
PCR – Proteína C-Reativa / Reação em Cadeia da Polimerase
PECOS – População, Exposição, Comparação, Desfechos e Delineamento do estudo
PGCTS – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde
PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews*
PTS – Projeto Terapêutico Singular
QV – Qualidade de Vida
RAPS – Rede de Atenção Psicossocial
RDoC – *Research Domain Criteria*
RNA – Ácido Ribonucleico
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio (*Reactive Oxygen Species*)
SAMU – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SARI – Antagonistas Serotoninérgicos e Inibidores da Recaptação
SCA – Síndrome Coronariana Aguda
SERT – Transportador de Serotonina
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphism*)
SPARI – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Agonistas Parciais 5-HT_{1A}
SUS – Sistema Único de Saúde
TACE – Enzima Conversora do TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme*)
TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDM – Transtorno Depressivo Maior
TGF- β – Fator de Transformação do Crescimento beta (*Transforming Growth Factor Beta*)
TLRs – Receptores do tipo Toll (*Toll-Like Receptors*)
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor- α*)
TNFR1 / TNFR2 – Receptores do Fator de Necrose Tumoral 1 e 2
UBS – Unidades Básicas de Saúde
UnB – Universidade de Brasília
UNDP – Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (*United Nations Development Programme*)
UPA – Unidade de Pronto Atendimento
VBM – Morfometria Baseada em Voxel (*Voxel-Based Morphometry*)
WHOQOL – *World Health Organization Quality of Life*
YLD – Anos Vividos com Incapacidade (*Years Lived with Disability*)
YLL – Anos de Vida Perdidos por Morte Prematura (*Years of Life Lost*)

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	3
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE SIGLAS.....	5
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Lacunas da literatura.....	12
1.2 Hipótese de pesquisa.....	14
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
3.1 Saúde Mental.....	16
3.1.1 Conceito de saúde mental segundo a OMS.....	16
3.1.2 Saúde mental como componente da saúde global.....	17
3.1.3 Impacto da pandemia de COVID-19 na saúde mental.....	18
3.1.4 World Mental Health Report.....	19
3.1.5 Mental Health Atlas.....	20
3.1.6 Políticas públicas de saúde mental.....	21
3.1.7 A Reforma Psiquiátrica Brasileira e a construção da Política Nacional de Saúde Mental.....	22
3.1.8 Rede de Atenção Psicossocial (RAPS).....	24
3.1.9 Centros de Atenção Psicossocial (CAPS).....	27
3.2 Transtorno Depressivo Maior.....	31
3.2.1 Conceito e definição.....	31
3.2.2 Características clínicas.....	32
3.2.3 Critérios diagnósticos segundo o DSM-5.....	33
3.2.4 Curso clínico e recorrência.....	34
3.2.5 Gravidade do transtorno.....	35
3.2.6 Diagnóstico diferencial.....	35
3.2.7 Remissão e recaída.....	36
3.3 Epidemiologia do Transtorno Depressivo Maior.....	39
3.3.1 Epidemiologia mundial.....	39
3.3.2 Cobertura global de tratamento.....	40
3.3.3 Epidemiologia nas Américas.....	40
3.3.4 Epidemiologia na América Latina.....	41
3.3.5 Epidemiologia no Brasil.....	42
3.3.6 Determinantes sociais da depressão.....	45
3.3.7 Desigualdades sociais e vulnerabilidade.....	46
3.3.8 Diversidade sexual e Transtorno Depressivo Maior.....	48
3.4 Hipóteses da TDM.....	50
3.4.1 Teoria Neurofísio-inflamatória.....	50
3.4.2 Hipótese da arquitetura genética em rede e Epigenética.....	55
3.4.3 Hipótese Psicossocial.....	57

3.4.4	Síntese de achados.....	58
3.5	Carga Global da Depressão	63
3.5.1	Conceito de carga global da doença	63
3.5.2	Years of Life Lost (YLL).....	63
3.5.3	Years Lived with Disability (YLD).....	64
3.5.4	Disability-Adjusted Life Years (DALY)	64
3.5.5	Impacto da depressão na carga global de doença	65
3.5.6	Depressão como principal causa de incapacidade	66
3.6	Impacto econômico.....	69
3.6.1	Gastos com tratamento.....	69
3.6.2	Ganhos com o tratamento	69
3.7	Suicídio e Transtorno Depressivo Maior.....	72
3.7.1	Conceitos fundamentais.....	72
3.7.2	Ideação suicida	73
3.7.3	Planejamento suicida	74
3.7.4	Tentativa de suicídio	75
3.7.5	Suicídio consumado	75
3.7.6	Epidemiologia mundial do suicídio	76
3.7.7	Epidemiologia do suicídio nas Américas.....	76
3.7.9	Epidemiologia do suicídio no Brasil	78
3.7.10	Fatores de risco para suicídio	79
3.7.11	Determinantes sociais do suicídio	81
3.7.12	Transtornos psiquiátricos e suicídio.....	81
3.7.13	Associação entre TDM e suicidabilidade	82
3.7.14	Estratégias de prevenção.....	83
3.8	Qualidade de Vida no Transtorno Depressivo Maior	87
3.8.1	Conceito de qualidade de vida	87
3.8.2	Instrumentos de avaliação da qualidade de vida	88
3.8.3	WHOQOL	88
3.8.4	WHOQOL-BREF	89
3.8.5	Impacto do TDM na qualidade de vida	90
3.9	Farmacoterapia do Transtorno Depressivo Maior	93
3.9.1	Antidepressivos clássicos.....	93
•	Antidepressivos tricíclicos	93
•	Inibidores da monoamina oxidase	94
3.9.2	Antidepressivos monoaminérgicos modernos	94
•	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	95
•	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina	95
•	Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina	96
•	Antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos	96
•	Antagonistas serotoninérgicos e inibidores da recaptação	97
•	Inibidores da recaptação de serotonina e agonistas parciais 5-HT _{1A}	97
•	Moduladores serotoninérgicos multimodais	98
3.9.3	Antidepressivos não monoaminérgicos	98
•	Antagonistas do receptor NMDA.....	98
•	Outros agentes de ação multimodal.....	99
3.9.4	Escolha inicial e acompanhamento do tratamento	102
3.9.5	Tratamento de continuação e manutenção.....	103
3.10	Neuroimunologia da Depressão	105

3.10.1	Sistema imunológico e sistema nervoso central.....	105
3.10.2	Neuroinflamação	106
3.10.3	Microglia.....	108
3.10.4	Astrócitos	109
3.10.5	Citocinas pró-inflamatórias	112
•	IL-1 β	112
•	IL-6	115
•	TNF- α	117
3.10.6	Citocinas anti-inflamatórias.....	119
•	IL-4	119
•	IL-10	120
•	TGF- β	121
3.11	Neuroinflamação e comportamento depressivo.....	121
3.11.1	Estrutura molecular.....	122
3.11.2	Gene <i>TNFA</i>	122
3.11.3	Localização cromossômica	123
3.11.4	Estrutura gênica.....	123
3.11.5	Região promotora	124
3.11.6	Produção e secreção do TNF- α	124
3.11.7	Receptores do TNF	125
3.11.8	TNFR1.....	125
3.11.9	TNFR2.....	126
3.11.10	Vias de sinalização intracelular	126
3.11.11	NF-kB	126
3.11.12	MAPK	127
3.11.13	Apoptose.....	127
3.11.14	Papel fisiológico do TNF- α	128
3.11.15	Papel patológico do TNF- α	128
3.12	Genética Molecular dos Transtornos Psiquiátricos	131
3.12.1	Conceitos fundamentais.....	131
3.12.2	Variabilidade genética humana	132
3.12.3	Polimorfismos genéticos	133
3.12.4	Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).....	134
3.12.5	Polimorfismos funcionais	134
3.12.6	Estudos de associação genética	135
3.12.7	Farmacogenética	136
3.12.8	Polimorfismos do Gene <i>TNFA</i>	137
3.12.9	Polimorfismos da região promotora.....	138
•	rs1800629 (-308 G/A)	138
•	rs1799724 (-857 C/T).....	139
•	rs1799964 (-1031 T/C).....	139
•	rs361525 (-238 G/A)	140
•	rs1800630 (-863 C/A).....	140
3.12.10	Impacto funcional dos SNPs.....	141
3.12.11	TNF- α e Resposta ao Tratamento Antidepressivo	141
3.13	Farmacogenética da depressão	144
3.13.1	Polimorfismos e resposta terapêutica.....	145
3.13.2	Polimorfismos e resistência ao tratamento	146
3.13.3	Perspectivas clínicas.....	148

3.14	Doença Cardiovascular e Depressão.....	151
3.14.1	Inflamação sistêmica e doença cardiovascular.....	151
3.14.2	Doença arterial coronariana	152
3.14.3	Insuficiência cardíaca	153
3.14.4	Síndrome coronariana aguda.....	154
3.14.5	Depressão em pacientes cardiopatas	154
3.14.6	TNF-α e doença cardiovascular.....	155
3.14.7	Polimorfismos do <i>TNFA</i> e risco cardiovascular.....	156
4	MÉTODOS	160
4.1	Estratégia de pesquisa e critérios de seleção.....	160
4.2	Extração de dados	161
4.3	Avaliação da qualidade metodológica	162
4.4	Considerações sobre vieses e limitações metodológicas	163
4.5	Uso de Ferramentas de Inteligência Artificial.....	166
5	RESULTADOS.....	167
5.1	Seleção dos estudos.....	167
5.2	Características gerais dos estudos incluídos	169
5.3	Polimorfismo TNF-α –308 G/A (rs1800629).....	176
5.4	Polimorfismo TNF-α –857 C/T (rs1799724)	177
5.5	Polimorfismo TNF-α –1031 T/C (rs1799964)	178
5.6	Polimorfismos do TNF-α no contexto das doenças cardiovasculares	179
5.7	Avaliação da qualidade metodológica.....	183
6	DISCUSSÃO	190
6.1	Síntese e interpretação dos achados principais.....	190
6.2	TNF-α –308 G/A (rs1800629): heterogeneidade dos achados e possíveis explicações.....	191
6.3	rs1799724 e rs1799964: convergência para fenótipos intermediários.....	192
6.4	TNF-α na interface entre depressão e doença cardiovascular: uma via psiconeuroimunológica compartilhada.....	194
6.5	Mecanismos biológicos propostos e plausibilidade funcional.....	196
6.6	Limitações metodológicas da revisão e da base de evidência primária	197
6.7	Implicações clínicas e agenda de pesquisa futura	198
6.8	Limitações.....	199
7	CONCLUSÃO	201
	REFERÊNCIAS.....	203
	ANEXOS.....	223
	ANEXO A — Lista de Verificação PRISMA 2020	223
	ANEXO B — Lista de Verificação GRIPS.....	228
	ANEXO C – PROSPERO.....	231
	ANEXO D- ARTIGO PUBLICADO.....	238

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica prevalente, caracterizada por humor persistentemente deprimido, anedonia, disfunção cognitiva e sintomas somáticos, resultando em importante comprometimento funcional. Embora fatores psicossociais e ambientais contribuam para seu desenvolvimento, evidências crescentes sustentam o envolvimento de mecanismos biológicos, particularmente das vias imuno-inflamatórias, em sua fisiopatologia (Cui *et al.*, 2024; Vitali *et al.*, 2025).

O TDM representa um importante problema de saúde pública mundial, afetando milhões de indivíduos e contribuindo significativamente para incapacidade funcional e aumento do risco de suicídio. O crescimento de sua prevalência observado nos últimos anos reforça a necessidade de compreender melhor seus mecanismos biológicos e identificar potenciais marcadores moleculares associados à suscetibilidade e à variabilidade clínica da doença (World Health Organization, 2022b).

Uma das principais hipóteses atuais propõe que mecanismos neuroinflamatórios desempenham papel relevante no desenvolvimento do TDM. Processos caracterizados pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), contribuem para a desregulação do sistema imunológico ao interferirem nos circuitos neurais envolvidos na regulação do humor. Tanto processos inflamatórios centrais quanto periféricos têm sido implicados no aparecimento e na persistência dos sintomas depressivos (Cui *et al.*, 2024; Vitali *et al.*, 2025).

Esses sinais inflamatórios podem interferir na regulação neuroendócrina e favorecer a ativação contínua de vias relacionadas ao estresse, estabelecendo uma interação bidirecional entre os sistemas imune e neuroendócrino. Estímulos estressores ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), promovendo a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e dos glicocorticoides, que podem exercer efeitos neurotóxicos, além de influenciar a função neuronal e das células da glia, especialmente astrócitos e micróglias, importantes mediadores da resposta fisiológica ao estresse e da manutenção da homeostase neuroendócrino-imunológica. A ativação crônica desse sistema e a elevação persistente dos glicocorticoides podem comprometer a função neuronal e afetar regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional, como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal (Cui *et al.*, 2024; Kamran *et al.*, 2022; Vitali *et al.*, 2025).

Entre as citocinas pró-inflamatórias, o TNF- α tem sido consistentemente investigado

no contexto do TDM. Níveis elevados de TNF- α periférico têm sido relatados em indivíduos com depressão, sugerindo seu potencial papel tanto como biomarcador quanto como mediador fisiopatológico da doença. Entretanto, ainda existem importantes lacunas na compreensão dos mecanismos biológicos responsáveis pela vulnerabilidade individual à desregulação inflamatória na depressão. Além dos níveis circulantes da citocina, a variabilidade genética no gene *TNFA* pode influenciar sua expressão e a suscetibilidade individual a fenótipos inflamatórios (Kamran *et al.*, 2022).

Embora diversos estudos tenham avaliado polimorfismos na região promotora do gene *TNFA*, particularmente rs1800629 (-308 G/A), rs1799724 (-857 C/T) e rs1799964 (-1031 T/C), os resultados permanecem inconsistentes. Algumas investigações relatam associações com suscetibilidade à doença, gravidade dos sintomas ou resposta ao tratamento, enquanto outras não identificam efeitos genéticos significativos. Diferenças no tamanho amostral, na origem étnica das populações estudadas, na definição dos fenótipos clínicos e nos modelos estatísticos empregados podem contribuir para essas discrepâncias (Bialek *et al.*, 2020; Kadhum *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2020).

Com base nas inconsistências observadas em estudos anteriores e nas evidências crescentes que relacionam as vias inflamatórias aos transtornos depressivos, esta revisão teve como objetivo avaliar criticamente a associação entre polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias e a depressão. Nossa hipótese foi a de que variantes genéticas específicas em vias inflamatórias estejam associadas ao transtorno depressivo de maneira dependente do contexto, sendo essa associação influenciada por fatores clínicos, demográficos e relacionados às comorbidades.

1.1 Lacunas da literatura

Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM), importantes lacunas permanecem quanto à contribuição dos fatores genéticos envolvidos na resposta inflamatória. Evidências recentes indicam que citocinas pró-inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), participam de mecanismos relacionados à neuroinflamação, à plasticidade neuronal e à disfunção dos sistemas neuroendócrino e imunológico, reforçando a hipótese inflamatória da depressão (Cui *et al.*, 2024; Vitali *et al.*, 2025). Entretanto, embora alterações nos níveis circulantes de TNF- α sejam frequentemente descritas em indivíduos com TDM, ainda não está estabelecido se

variantes genéticas do gene *TNFA* constituem fatores de suscetibilidade para o desenvolvimento da doença.

Diversos estudos investigaram polimorfismos localizados na região promotora do gene *TNFA*, especialmente os SNPs rs1800629 (-308 G/A), rs1799724 (-857 C/T) e rs1799964 (-1031 T/C). Contudo, os resultados disponíveis permanecem divergentes. Enquanto algumas pesquisas sugerem associação entre determinadas variantes genéticas e maior risco para depressão, gravidade dos sintomas ou resposta ao tratamento antidepressivo, outras não identificam diferenças significativas entre indivíduos acometidos e controles saudáveis (Bialek *et al.*, 2020; Kadhum *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2020).

Essas inconsistências podem ser explicadas por diversos fatores metodológicos, incluindo diferenças no tamanho amostral, na composição étnica das populações estudadas, nos critérios diagnósticos utilizados, nos métodos de genotipagem, nas abordagens estatísticas e na heterogeneidade clínica do TDM. Além disso, poucos estudos consideram a influência de comorbidades inflamatórias, particularmente as doenças cardiovasculares, que compartilham mecanismos fisiopatológicos relevantes com a depressão, podendo modificar o efeito das variantes genéticas investigadas (Vitali *et al.*, 2025).

Outra limitação importante refere-se ao fato de que a maior parte das pesquisas concentra-se na associação entre os polimorfismos e a ocorrência do transtorno, havendo escassez de estudos que explorem desfechos clínicos relevantes, como gravidade dos sintomas, resposta farmacológica, biomarcadores inflamatórios e prognóstico em diferentes contextos clínicos. Dessa forma, permanece incerto se essas variantes exercem um papel etiológico direto ou se atuam como moduladoras da expressão clínica da doença em condições específicas.

Diante desse cenário, observa-se a ausência de uma síntese sistemática e crítica da literatura que reúna as evidências disponíveis acerca dos principais polimorfismos do gene *TNFA*, contemplando tanto indivíduos com Transtorno Depressivo Maior isolado quanto pacientes com doença cardiovascular concomitante. Essa lacuna limita a compreensão do real impacto dessas variantes genéticas na fisiopatologia da depressão e dificulta a identificação de potenciais biomarcadores capazes de contribuir para estratégias de medicina de precisão.

Assim, a realização da presente revisão sistemática justifica-se pela necessidade de integrar criticamente os achados disponíveis, identificar convergências e divergências entre os estudos publicados e esclarecer o papel dos polimorfismos do *TNFA* na susceptibilidade ao TDM, na resposta terapêutica e nas interações entre processos inflamatórios e comorbidades cardiovasculares, fornecendo subsídios para futuras pesquisas e para o desenvolvimento de

abordagens clínicas mais individualizadas.

1.2 Hipótese de pesquisa

Considera-se a hipótese de que variantes genéticas na região promotora do gene *TNFA* estejam associadas ao Transtorno Depressivo Maior, exercendo efeitos moduladores sobre a suscetibilidade à doença, a gravidade dos sintomas, a resposta terapêutica e as interações entre processos inflamatórios e comorbidades cardiovasculares. Espera-se que essas associações sejam dependentes do contexto biológico e clínico, refletindo a influência conjunta da variabilidade genética, da resposta inflamatória e das características das populações estudadas. Adicionalmente, hipotetiza-se que a síntese sistemática da literatura permita esclarecer as inconsistências observadas entre os estudos e identificar o potencial dos polimorfismos do *TNFA* como biomarcadores relacionados à fisiopatologia e à estratificação clínica do Transtorno Depressivo Maior.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as evidências científicas acerca da associação entre os principais polimorfismos do gene *TNFA* e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) em indivíduos com e sem doença cardiovascular, visando compreender seu potencial papel na suscetibilidade à doença, na fisiopatologia e na aplicação como biomarcadores em medicina de precisão.

2.2 Objetivos específicos

- a) Identificar os polimorfismos do gene *TNFA* investigados em pacientes com Transtorno Depressivo Maior.
- b) Avaliar a associação entre esses polimorfismos e a suscetibilidade ao Transtorno Depressivo Maior.
- c) Comparar as evidências disponíveis entre indivíduos com TDM isolado e aqueles com TDM associado à doença cardiovascular.
- d) Analisar a influência dos polimorfismos do *TNFA* na gravidade clínica da depressão e na resposta ao tratamento, quando reportadas.
- e) Avaliar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos.
- f) Identificar lacunas na literatura e propor perspectivas para futuras investigações sobre a contribuição dos polimorfismos do *TNFA* na fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Saúde Mental

A saúde mental constitui uma dimensão essencial da saúde humana e não pode ser compreendida exclusivamente pela presença ou ausência de transtornos mentais. Trata-se de um fenômeno complexo e dinâmico, influenciado pela interação entre características individuais e condições familiares, comunitárias, econômicas, culturais, ambientais e políticas. Consequentemente, sua promoção exige ações que ultrapassem o tratamento clínico e contemplem a proteção dos direitos humanos, a redução das desigualdades, a prevenção dos agravos e a organização de redes de cuidado acessíveis, integradas e territorializadas (Gautam *et al.*, 2024; Naghavi *et al.*, 2024).

3.1.1 Conceito de saúde mental segundo a OMS

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a saúde mental é parte integrante da saúde e do bem-estar e representa uma condição que possibilita às pessoas lidar com as adversidades da vida, reconhecer e desenvolver suas capacidades, aprender, trabalhar e contribuir para a comunidade. Essa concepção supera a compreensão restrita da saúde mental como mera ausência de transtornos e incorpora aspectos relacionados à funcionalidade, ao bem-estar, às relações sociais e à participação comunitária. A saúde mental também é reconhecida como um direito humano fundamental e como elemento indispensável ao desenvolvimento individual e coletivo (World Health Organization, 2022a, b).

A OMS descreve a saúde mental como um continuum complexo, no qual as experiências podem variar entre condições favoráveis de bem-estar e estados de intenso sofrimento emocional e comprometimento funcional. A posição de cada pessoa nesse continuum pode se modificar ao longo da vida, conforme a interação entre fatores de proteção e fatores de risco. A existência de um transtorno mental não implica necessariamente ausência completa de bem-estar, assim como a inexistência de diagnóstico psiquiátrico não significa, por si só, que o indivíduo apresente boa saúde mental. Essa distinção é relevante porque evita a redução do conceito à classificação diagnóstica e reconhece a diversidade das experiências humanas (Kurbatfinski *et al.*, 2025; McCabe *et al.*, 2026).

Os fatores que influenciam a saúde mental estão distribuídos em diferentes níveis.

Características biológicas e psicológicas interagem com experiências familiares, vínculos sociais, condições de trabalho, renda, educação, moradia, exposição à violência e acesso aos serviços. Em escala mais ampla, crises econômicas, desigualdades sociais, emergências sanitárias, conflitos, deslocamentos forçados e mudanças climáticas podem ampliar os riscos para populações inteiras. Dessa maneira, a saúde mental deve ser interpretada como resultado de processos individuais e coletivos, e não apenas como produto de alterações biológicas ou de escolhas pessoais (World Health Organization, 2022b).

3.1.2 Saúde mental como componente da saúde global

A saúde mental integra a saúde global porque influencia a qualidade de vida, a funcionalidade, as relações sociais, a capacidade laboral e a participação comunitária. Os transtornos mentais estão associados ao sofrimento individual, à incapacidade, à redução da produtividade e ao aumento das necessidades de cuidado e de proteção social. Seus efeitos também alcançam familiares, cuidadores, sistemas de saúde e economias nacionais, evidenciando que o tema não se limita ao campo especializado da psiquiatria, mas se relaciona ao desenvolvimento social, econômico e sustentável ((World Health Organization, 2019, 2022a).

A relevância global da saúde mental também decorre de sua relação com os determinantes sociais e com diferentes objetivos de desenvolvimento. Pobreza, desigualdade, discriminação, violência, insegurança social e dificuldades de acesso aos serviços podem aumentar a exposição ao sofrimento mental e, simultaneamente, ser agravadas pelas consequências funcionais e econômicas dos transtornos. Forma-se, assim, uma relação potencialmente bidirecional, na qual condições sociais desfavoráveis aumentam os riscos para a saúde mental, enquanto os transtornos podem prejudicar a educação, a renda, o emprego e a participação social (World Health Organization, 2021a).

Apesar da importância da saúde mental para a saúde global, os recursos destinados à área permanecem insuficientes e desigualmente distribuídos. O Mental Health Atlas 2024 constatou que a mediana do orçamento governamental destinado à saúde mental permaneceu em aproximadamente 2% das despesas públicas com saúde. Também foram identificadas grandes diferenças entre países de menor e maior renda quanto à disponibilidade de profissionais, instalações, leitos, serviços comunitários e cobertura assistencial. Esses achados demonstram que o reconhecimento político da saúde mental ainda não se converteu, de maneira uniforme, em financiamento e capacidade assistencial suficientes (World Health

Organization, 2025a).

Uma das principais ferramentas utilizadas para a avaliação da Qualidade de Vida (QV) é o WHOQOL (World Health Organization Quality of Life), desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde. Sua versão abreviada, o WHOQOL-BREF, é amplamente aplicada por oferecer praticidade sem perder a abrangência conceitual. Esse instrumento considera a percepção individual de bem-estar em diferentes domínios, incluindo saúde física, saúde psicológica, relações sociais, meio ambiente, percepção de saúde e percepção geral de qualidade de vida (Naghavi *et al.*, 2024). Possibilitando uma avaliação mais ampla do impacto do TDM no cotidiano dos indivíduos.

Embora a severidade dos sintomas depressivos esteja associada à redução da QV, essa relação não é linear. Sintomas explicam apenas parte da variabilidade na QV, e pacientes em remissão clínica frequentemente mantêm níveis inferiores aos da população geral. Além disso, a QV baixa pode anteceder episódios depressivos, funcionando como fator de risco para recorrência. Assim, a recuperação plena exige estratégias terapêuticas que ultrapassem a remissão dos sintomas, contemplando o bem-estar subjetivo e a funcionalidade global (Zhou *et al.*, 2023).

3.1.3 Impacto da pandemia de COVID-19 na saúde mental

A pandemia de COVID-19 constituiu uma crise sanitária com repercussões expressivas sobre a saúde mental. Além do medo do adoecimento e da morte, a população foi exposta ao isolamento social, ao luto, à insegurança econômica, à interrupção de atividades educacionais, à sobrecarga das responsabilidades de cuidado e às dificuldades de acesso aos serviços. Esses fatores não atingiram os grupos sociais de maneira homogênea, pois pessoas em condições de vulnerabilidade econômica e social apresentaram menor disponibilidade de recursos materiais e comunitários para enfrentar as consequências da emergência (Flesch *et al.*, 2022).

De acordo com o World Mental Health Report, a pandemia esteve associada a um aumento superior a 25% na prevalência global de ansiedade e depressão durante seu primeiro ano. Esse crescimento ocorreu simultaneamente à interrupção ou à limitação de diversos serviços de saúde mental, ampliando a distância entre as necessidades da população e a capacidade de atendimento. A pandemia, portanto, não apenas intensificou o sofrimento mental, mas também revelou fragilidades anteriores dos sistemas de saúde, como baixa

cobertura, insuficiência de profissionais, fragmentação assistencial e limitada integração da saúde mental à atenção primária (Flesch *et al.*, 2022; World Health Organization, 2022b).

O período posterior à pandemia também estimulou mudanças nas políticas e no planejamento dos países. O Mental Health Atlas 2024, primeiro levantamento dessa série realizado após a emergência sanitária, identificou fortalecimento de determinadas políticas e planos, maior preparação para oferecer saúde mental e apoio psicossocial em emergências e crescimento da adoção de abordagens orientadas por direitos. Entretanto, os recursos disponíveis para os serviços não apresentaram expansão proporcional, e os países continuaram distantes de diversas metas estabelecidas internacionalmente. Assim, os avanços normativos observados não foram suficientes para solucionar as limitações de financiamento, força de trabalho, acesso e qualidade assistencial (World Health Organization, 2025a).

3.1.4 World Mental Health Report

O World Mental Health Report: Transforming Mental Health for All, publicado pela OMS em 2022, apresenta uma análise abrangente da saúde mental em escala mundial. O relatório reúne informações epidemiológicas, sociais, econômicas e assistenciais para demonstrar a magnitude dos transtornos mentais e a necessidade de transformação dos sistemas de cuidado. Sua proposta central está fundamentada na valorização da saúde mental, na prevenção dos fatores de risco, na proteção dos direitos humanos e na ampliação de serviços comunitários acessíveis e de qualidade (de Mello; Moretti; Rodrigues, 2022; World Health Organization, 2022b).

O documento possui relevância por reunir evidências de diferentes fontes e relacionar saúde mental, determinantes sociais, direitos, funcionalidade e organização dos serviços. Entretanto, as estimativas apresentadas devem ser interpretadas com cautela, pois a disponibilidade e a qualidade dos dados variam entre países. Em diferentes contextos, as informações sobre prevalência, mortalidade, cobertura e resultados do cuidado são incompletas ou baseadas em modelos desenvolvidos para suprir a ausência de dados observacionais. O relatório, portanto, oferece uma síntese global robusta, mas não elimina as incertezas decorrentes das diferenças metodológicas e das fragilidades dos sistemas nacionais de informação (World Health Organization, 2022b).

A transformação defendida pelo relatório envolve três direções principais: ampliar o valor atribuído à saúde mental por indivíduos, comunidades e governos; modificar os ambientes que influenciam seus determinantes; e fortalecer os sistemas de atenção. Essa

proposta requer integrar a saúde mental à atenção primária, substituir progressivamente instituições psiquiátricas de longa permanência por serviços comunitários, assegurar continuidade assistencial e promover a participação das pessoas com experiência vivida na elaboração de políticas e serviços (World Health Organization, 2022b).

3.1.5 Mental Health Atlas

O Mental Health Atlas 2024 constitui um instrumento de monitoramento da resposta dos países às necessidades de saúde mental. Diferentemente de um estudo destinado a estimar diretamente a prevalência dos transtornos na população, o Atlas concentra-se em indicadores relacionados a políticas, legislação, financiamento, profissionais, serviços, sistemas de informação, promoção, prevenção e preparação para emergências. Seus resultados complementam os estudos epidemiológicos e permitem acompanhar o progresso dos países em relação às metas do Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030 (World Health Organization, 2021a, 2025a).

A edição de 2024 foi construída por meio de questionário padronizado encaminhado aos pontos focais indicados pelos ministérios da saúde. A coleta foi realizada entre julho de 2024 e março de 2025. Após o recebimento, os dados foram examinados quanto à completude e à consistência interna, comparados com as edições de 2017 e 2020 e, quando necessário, devolvidos aos participantes para esclarecimentos ou atualização. Esse procedimento fortalece a confiabilidade do relatório, embora não elimine as limitações relacionadas à disponibilidade e à qualidade dos registros nacionais (World Health Organization, 2025a).

A participação no levantamento foi inferior à observada nas edições anteriores: 144 dos 194 Estados-membros da OMS responderam ao questionário, correspondendo a uma taxa de 74%, enquanto a edição de 2020 havia alcançado 88%. Os resultados representam predominantemente os países respondentes, e não necessariamente a totalidade dos Estados-membros. Além disso, as informações foram fornecidas por representantes governamentais e, em determinadas situações, por um único ponto focal, o que pode produzir variações de interpretação, vieses de relato e dificuldades de consolidação, especialmente em países com sistemas descentralizados. A verificação externa também foi limitada, e os dados nacionais agregados podem ocultar desigualdades regionais, urbanas, rurais, etárias e de gênero (World Health Organization, 2025a).

Embora o Mental Health Atlas 2024 constitua uma das fontes mais abrangentes para avaliar a resposta dos sistemas de saúde mental, seus resultados evidenciam uma importante

lacuna informacional: entre os 144 países participantes, somente 36% haviam realizado uma pesquisa nacional de saúde mental nos dez anos anteriores. Esse achado limita o conhecimento atualizado sobre a distribuição dos transtornos mentais e das necessidades de cuidado, especialmente porque indicadores administrativos de políticas, recursos e serviços não mensuram diretamente o estado de saúde mental da população. Portanto, o Atlas permite avaliar parcialmente a capacidade de resposta dos sistemas, mas não oferece, isoladamente, uma estimativa completa da saúde mental populacional (World Health Organization, 2025a).

Os resultados demonstram que os países permanecem significativamente distantes das metas previstas para 2030. Embora tenham sido identificados avanços em políticas, planejamento e preparação para emergências, persistem limitações referentes ao financiamento, à disponibilidade de profissionais, à cobertura assistencial e à transição para modelos comunitários. A cobertura de serviços para psicose, por exemplo, foi estimada a partir de dados completos de somente 22 países, evidenciando que alguns indicadores globais ainda se baseiam em amostras reduzidas. Desse modo, o Atlas deve ser empregado como fonte para avaliar sistemas e políticas, e não como substituto de inquéritos epidemiológicos nacionais (World Health Organization, 2025a).

3.1.6 Políticas públicas de saúde mental

As políticas públicas de saúde mental abrangem ações de promoção, prevenção, assistência, reabilitação psicossocial, proteção dos direitos humanos e produção de informações. O Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030 organiza essas ações em quatro objetivos: fortalecer a liderança e a governança; oferecer serviços abrangentes, integrados e responsivos em contextos comunitários; implementar estratégias de promoção e prevenção; e fortalecer sistemas de informação, evidências e pesquisa. A proposta pressupõe que a saúde mental seja incorporada às políticas gerais de saúde e articulada com os setores de educação, trabalho, assistência social, justiça e direitos humanos (World Health Organization, 2021a, 2022a)

Um dos princípios centrais do plano é a cobertura universal, segundo a qual as pessoas devem acessar serviços essenciais de saúde mental sem discriminação e sem risco de dificuldades financeiras. O documento também recomenda a reorganização do cuidado, com deslocamento progressivo das instituições psiquiátricas de longa permanência para redes comunitárias integradas. Essa transformação envolve atenção primária, serviços

especializados comunitários, atendimento em hospitais gerais, apoio social e estratégias de reabilitação, com intervenções fundamentadas em evidências e orientadas pela proteção da autonomia e da dignidade das pessoas ((World Health Organization, 2022a).

No Brasil, a política de saúde mental está estruturada principalmente por meio da Rede de Atenção Psicossocial, que reúne serviços e estratégias de diferentes níveis assistenciais. O relatório Saúde Mental em Dados nº 13 apresenta a evolução de componentes como os Centros de Atenção Psicossocial, Serviços Residenciais Terapêuticos, Unidades de Acolhimento, leitos de saúde mental em hospitais gerais e Programa de Volta para Casa. Esses dispositivos integram o processo de substituição progressiva do modelo hospitalocêntrico por uma atenção territorial, comunitária e orientada à reinserção social (Brasil, 2025).

Os dados administrativos brasileiros demonstram expansão de determinados componentes da rede e redução histórica dos hospitais e leitos psiquiátricos vinculados ao SUS. Entretanto, o próprio relatório adverte que indicadores como a cobertura de CAPS não devem ser analisados isoladamente, pois expressam principalmente a implantação dos serviços. A existência de estabelecimentos cadastrados ou habilitados não demonstra, por si só, a facilidade de acesso, a qualidade do atendimento, a continuidade do cuidado ou os resultados alcançados pelos usuários. A avaliação das políticas públicas deve, portanto, combinar indicadores de estrutura, cobertura, utilização, qualidade, equidade, experiência dos usuários e resultados clínicos e sociais (Brasil, 2025).

Em síntese, os documentos analisados demonstram que a saúde mental passou a ocupar posição mais relevante nas agendas de saúde global e nacional, sobretudo após a pandemia de COVID-19. Apesar disso, o reconhecimento institucional ainda convive com subfinanciamento, desigualdades, cobertura insuficiente e importantes lacunas de informação. A consolidação das políticas públicas requer não apenas ampliar serviços, mas também fortalecer os sistemas de informação, realizar pesquisas populacionais periódicas, avaliar a qualidade do cuidado e assegurar que a expansão da rede produza acesso efetivo, proteção de direitos, recuperação e participação social (Brasil, 2025; Souza *et al.*, 2025; World Health Organization, 2021a, 2022b).

3.1.7 A Reforma Psiquiátrica Brasileira e a construção da Política Nacional de Saúde Mental

A organização da assistência em saúde mental no Brasil sofreu profundas

transformações nas últimas décadas, impulsionadas pelo movimento da Reforma Psiquiátrica Brasileira, que promoveu uma mudança paradigmática no cuidado às pessoas em sofrimento psíquico. Até meados da década de 1970, predominava um modelo hospitalocêntrico, caracterizado pela centralização do tratamento em hospitais psiquiátricos, pelo isolamento prolongado dos pacientes e pela institucionalização como principal estratégia terapêutica. Esse modelo era marcado pela exclusão social, violação de direitos humanos e baixa efetividade na reinserção social dos indivíduos, tornando-se alvo de críticas por parte de profissionais de saúde, movimentos sociais, familiares e usuários dos serviços. Nesse contexto, consolidou-se o Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental (MTSM), considerado um dos principais protagonistas da luta antimanicomial no país, denunciando as condições de internação e defendendo um modelo assistencial centrado na comunidade, na cidadania e na dignidade da pessoa com transtorno mental (Bahia, 2023).

O fortalecimento da Reforma Psiquiátrica ocorreu paralelamente ao movimento da Reforma Sanitária Brasileira, culminando na Constituição Federal de 1988, que reconheceu a saúde como direito de todos e dever do Estado, possibilitando a criação do Sistema Único de Saúde (SUS). A partir desse novo marco constitucional, iniciou-se um processo gradual de reorganização da assistência em saúde mental, voltado para a substituição do modelo asilar por uma rede territorializada de serviços comunitários. Ainda no final da década de 1980 foram implantadas experiências pioneiras de Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), Núcleos de Atenção Psicossocial (NAPS) e Hospitais-Dia, que demonstraram a viabilidade de um cuidado contínuo realizado fora dos hospitais psiquiátricos. Esse processo foi fortalecido pelo compromisso internacional assumido pelo Brasil com a assinatura da Declaração de Caracas, em 1990, que recomendava a reestruturação da assistência psiquiátrica mediante a redução do papel central dos hospitais psiquiátricos e o fortalecimento dos serviços comunitários (Bahia, 2023).

O marco jurídico mais importante da Reforma Psiquiátrica Brasileira foi a promulgação da Lei nº 10.216, de 06 de abril de 2001, conhecida como Lei da Reforma Psiquiátrica. Essa legislação redefiniu o modelo assistencial brasileiro ao estabelecer a proteção dos direitos das pessoas com transtornos mentais e direcionar a assistência para serviços comunitários de base territorial. A lei determina que o tratamento deve ocorrer, preferencialmente, em serviços comunitários de saúde mental, preservando a liberdade, a autonomia, a convivência familiar e comunitária e o respeito à dignidade humana. Além disso, estabelece que a internação psiquiátrica constitui medida excepcional, indicada apenas quando os recursos extra-hospitalares se mostrarem insuficientes para garantir a assistência adequada,

consolidando juridicamente a substituição progressiva do modelo hospitalocêntrico pelo cuidado psicossocial em liberdade (Brasil, 2011, 2002).

A desinstitucionalização representa um dos princípios estruturantes da Reforma Psiquiátrica e não deve ser compreendida apenas como a redução do número de leitos psiquiátricos, mas como uma profunda transformação das práticas assistenciais e da compreensão social acerca do sofrimento mental. Nesse contexto, o cuidado deixa de estar centrado na segregação institucional e passa a ser desenvolvido no território onde o indivíduo vive, favorecendo a manutenção dos vínculos familiares, comunitários e sociais. A reabilitação psicossocial torna-se, assim, um dos principais objetivos das políticas públicas em saúde mental, promovendo autonomia, inclusão social, acesso ao trabalho, cultura, educação e demais direitos de cidadania. Como consequência desse processo, a internação psiquiátrica passa a ocupar posição complementar e temporária dentro da linha de cuidado, sendo utilizada apenas quando indispensável e sempre articulada aos demais serviços da rede assistencial (Bahia, 2023).

Essa mudança de paradigma permitiu que o foco da assistência deixasse de ser a doença e passasse a contemplar a pessoa em sua integralidade, considerando fatores biológicos, psicológicos e sociais envolvidos no processo saúde-doença. O cuidado em saúde mental passou a valorizar estratégias como acolhimento, vínculo terapêutico, participação da família, projetos terapêuticos individualizados, ações intersetoriais e reinserção social, reduzindo a dependência das internações prolongadas e fortalecendo práticas voltadas à promoção da autonomia. Dessa forma, o modelo psicossocial rompe com a lógica exclusivamente biomédica e incorpora intervenções multiprofissionais e comunitárias capazes de responder à complexidade dos transtornos mentais, incluindo o Transtorno Depressivo Maior (TDM), cuja evolução frequentemente depende da interação entre fatores clínicos, familiares e socioeconômicos (Bahia, 2023; Freitas; Carneiro, 2023).

3.1.8 Rede de Atenção Psicossocial (RAPS)

A Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) foi instituída nacionalmente pela Portaria GM/MS nº 3.088, de 23 de dezembro de 2011, com o propósito de organizar, ampliar e integrar os serviços destinados às pessoas em sofrimento psíquico, aos indivíduos com transtornos mentais e àqueles com necessidades decorrentes do uso de álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diferentemente de um conjunto isolado de serviços, a

RAPS constitui um modelo organizacional fundamentado na integração entre diferentes pontos de atenção, permitindo que o usuário receba acompanhamento contínuo ao longo de toda a linha de cuidado. Sua implantação consolidou os princípios da Reforma Psiquiátrica ao estruturar uma assistência territorializada, interdisciplinar, humanizada e orientada pela garantia dos direitos humanos (Brasil, 2011).

As diretrizes da RAPS refletem os princípios constitucionais do SUS e incluem o respeito aos direitos humanos, a promoção da equidade, o combate ao estigma, a garantia do acesso universal aos serviços, a assistência multiprofissional, o desenvolvimento de estratégias de cuidado centradas nas necessidades das pessoas, a atuação territorial, a redução de danos, a participação social e a construção do Projeto Terapêutico Singular (PTS). Essas diretrizes reforçam que o cuidado em saúde mental deve ultrapassar a abordagem exclusivamente clínica, incorporando os determinantes sociais da saúde e promovendo a inclusão social dos usuários por meio de ações intersetoriais desenvolvidas em articulação com assistência social, educação, trabalho, cultura, justiça e demais políticas públicas (Brasil, 2011, 2023).

Os objetivos da RAPS consistem em ampliar o acesso da população aos serviços de saúde mental, garantir assistência integral às pessoas com transtornos mentais, promover a continuidade do cuidado, fortalecer a reabilitação psicossocial e qualificar a articulação entre os diferentes níveis assistenciais. Além disso, a rede busca prevenir agravos relacionados ao uso de álcool e outras drogas, reduzir danos, promover reinserção social, ampliar a formação permanente dos profissionais e monitorar continuamente a qualidade dos serviços ofertados. Dessa maneira, a RAPS não se restringe ao tratamento de episódios agudos, mas contempla ações de promoção da saúde, prevenção, tratamento, reabilitação e acompanhamento longitudinal, favorecendo maior resolutividade do sistema de saúde (Bahia, 2023; Brasil, 2011).

A organização da RAPS compreende diversos componentes assistenciais integrados. Na Atenção Básica encontram-se as Unidades Básicas de Saúde (UBS), Estratégia Saúde da Família, Consultório na Rua e Centros de Convivência. A atenção especializada é representada principalmente pelos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), responsáveis pelo acompanhamento intensivo dos casos de maior complexidade. A rede também contempla os serviços de urgência e emergência, como SAMU, UPA e pronto-socorros; unidades de acolhimento transitório; enfermarias especializadas em hospitais gerais; Serviços Residenciais Terapêuticos; além das estratégias de reabilitação psicossocial voltadas à inclusão social, geração de trabalho e renda, economia solidária e fortalecimento dos vínculos comunitários.

Essa estrutura permite que diferentes necessidades clínicas sejam atendidas em níveis distintos de complexidade, preservando a continuidade do cuidado (Bahia, 2023; Freitas; Carneiro, 2023).

O funcionamento da RAPS depende da articulação permanente entre seus diversos pontos de atenção, permitindo que o usuário transite entre os serviços conforme sua necessidade clínica, sem ruptura do acompanhamento. A operacionalização da rede envolve planejamento regional, diagnóstico das necessidades epidemiológicas, contratualização dos serviços, qualificação permanente dos componentes assistenciais e monitoramento contínuo dos resultados obtidos. Trata-se, portanto, de um sistema dinâmico, construído coletivamente por gestores, profissionais de saúde, usuários e familiares, cuja efetividade depende da integração entre os diferentes níveis de atenção e da pactuação interfederativa entre União, estados e municípios.

Inserida na estrutura organizacional do Sistema Único de Saúde, a RAPS materializa os princípios da universalidade, integralidade e equidade ao assegurar acesso contínuo aos serviços de saúde mental em diferentes níveis de complexidade. A União é responsável pelo apoio técnico, financiamento, monitoramento e avaliação da rede em âmbito nacional; os estados coordenam e apoiam sua implementação regional; enquanto os municípios executam diretamente grande parte das ações assistenciais, especialmente na Atenção Básica e nos CAPS. Essa organização compartilhada permite maior adaptação das ações às necessidades epidemiológicas e sociais de cada território, fortalecendo a regionalização da assistência prevista no SUS (Bahia, 2023; Freitas; Carneiro, 2023).

O conceito de cuidado em rede constitui um dos pilares da RAPS e representa uma ruptura definitiva com a lógica fragmentada de assistência. Nesse modelo, o usuário deixa de ser acompanhado por um único serviço isoladamente e passa a ser atendido por uma rede articulada de dispositivos assistenciais, compartilhando informações clínicas, construindo projetos terapêuticos integrados e promovendo o acompanhamento longitudinal. Essa organização torna-se especialmente relevante para indivíduos com Transtorno Depressivo Maior, condição frequentemente caracterizada por recorrência, necessidade de seguimento prolongado e demandas psicossociais complexas. A articulação entre Atenção Primária, CAPS, serviços hospitalares, urgência, assistência social e demais equipamentos comunitários possibilita maior adesão ao tratamento, redução de recaídas, prevenção de hospitalizações desnecessárias e promoção da reinserção social, refletindo os princípios da atenção integral preconizados pelo SUS (Brasil, 2023; Freitas; Carneiro, 2023).

3.1.9 Centros de Atenção Psicossocial (CAPS)

Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) constituem os principais serviços especializados da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), sendo responsáveis pela assistência comunitária às pessoas com transtornos mentais graves e persistentes. Regulamentados pela Portaria nº 336/2002, os CAPS foram concebidos como serviços de atenção diária, territorializados e independentes de estruturas hospitalares, destinados a oferecer acompanhamento contínuo e integral, substituindo progressivamente o modelo centrado nas internações psiquiátricas de longa permanência. Organizados segundo diferentes modalidades (CAPS I, CAPS II e CAPS III, além dos serviços especializados para álcool e outras drogas e infância e adolescência), esses centros apresentam complexidade assistencial compatível com o porte populacional e as necessidades epidemiológicas de cada território, atuando como referência técnica para a organização da assistência em saúde mental no âmbito local (Brasil, 2002).

Os CAPS desenvolvem um conjunto diversificado de ações terapêuticas voltadas ao cuidado longitudinal dos usuários, incluindo atendimentos individuais, acompanhamento medicamentoso, psicoterapia, grupos terapêuticos, oficinas terapêuticas, visitas domiciliares, atendimento aos familiares e atividades comunitárias destinadas à promoção da inclusão social. Essas intervenções são realizadas de forma integrada e articuladas às necessidades individuais de cada usuário, possibilitando que o tratamento contemple não apenas os sintomas clínicos, mas também os aspectos psicossociais envolvidos no processo de adoecimento. Além da assistência direta, os CAPS exercem importante função de coordenação do cuidado em saúde mental no território, apoiando as equipes da Atenção Primária, supervisionando serviços locais e organizando os fluxos assistenciais da rede (Brasil, 2002).

No contexto do Transtorno Depressivo Maior (TDM), os CAPS desempenham papel estratégico no acompanhamento dos indivíduos que apresentam quadros de maior gravidade, recorrência ou comprometimento funcional significativo, especialmente quando há necessidade de monitoramento intensivo, risco de agravamento clínico ou dificuldades na condução do tratamento exclusivamente pela Atenção Primária. Nesses casos, o serviço possibilita acompanhamento contínuo por equipe multiprofissional, favorecendo a avaliação clínica sistemática, o ajuste terapêutico, o manejo das crises, o fortalecimento da adesão ao tratamento e o acompanhamento longitudinal da evolução clínica. Essa organização permite que o cuidado seja mantido em ambiente comunitário, reduzindo a necessidade de hospitalizações psiquiátricas e preservando os vínculos familiares e sociais do indivíduo

(Brasil, 2011, 2002).

Outro aspecto relevante da atuação dos CAPS no manejo da depressão maior é a construção de intervenções centradas na funcionalidade e na reabilitação psicossocial. Considerando que o TDM frequentemente compromete o desempenho ocupacional, as relações interpessoais, a autonomia e a participação social, as atividades desenvolvidas nesses serviços buscam favorecer a retomada gradual das atividades cotidianas, fortalecer a convivência comunitária e estimular a recuperação da autonomia dos usuários. As oficinas terapêuticas, os grupos de apoio, as atividades comunitárias e o acompanhamento familiar constituem recursos importantes para reduzir o isolamento social frequentemente observado em pacientes com depressão, contribuindo para a manutenção do tratamento e para a melhoria da qualidade de vida (Brasil, 2002; Freitas; Carneiro, 2023).

A efetividade dos CAPS também está relacionada à atuação interdisciplinar de suas equipes. A Portaria nº 336/2002 estabelece a composição mínima de profissionais de diferentes áreas da saúde, contemplando médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais e outros profissionais conforme a modalidade do serviço e as necessidades do território. Essa composição permite que o cuidado seja construído a partir de múltiplas perspectivas técnicas, integrando intervenções farmacológicas, psicoterapêuticas, psicossociais e familiares em um mesmo plano assistencial. No caso do Transtorno Depressivo Maior, essa abordagem interdisciplinar favorece a identificação precoce de fatores associados à pior evolução clínica, fortalece a adesão terapêutica e amplia a capacidade de resposta diante da complexidade biopsicossocial característica da doença (Brasil, 2002).

Além da assistência especializada, os CAPS desempenham importante função articuladora dentro da Rede de Atenção Psicossocial, mantendo comunicação permanente com a Atenção Primária, serviços de urgência e emergência, enfermarias especializadas em hospitais gerais e demais dispositivos da RAPS. Essa integração favorece a continuidade do cuidado durante todas as fases do tratamento, desde o acolhimento inicial até o acompanhamento de longo prazo, garantindo maior resolutividade e evitando a fragmentação da assistência. Para pessoas com Transtorno Depressivo Maior, cuja evolução frequentemente apresenta caráter recorrente e necessidade de acompanhamento prolongado, essa articulação em rede constitui elemento fundamental para assegurar a integralidade do cuidado preconizada pelo Sistema Único de Saúde (Brasil, 2011; Freitas; Carneiro, 2023).

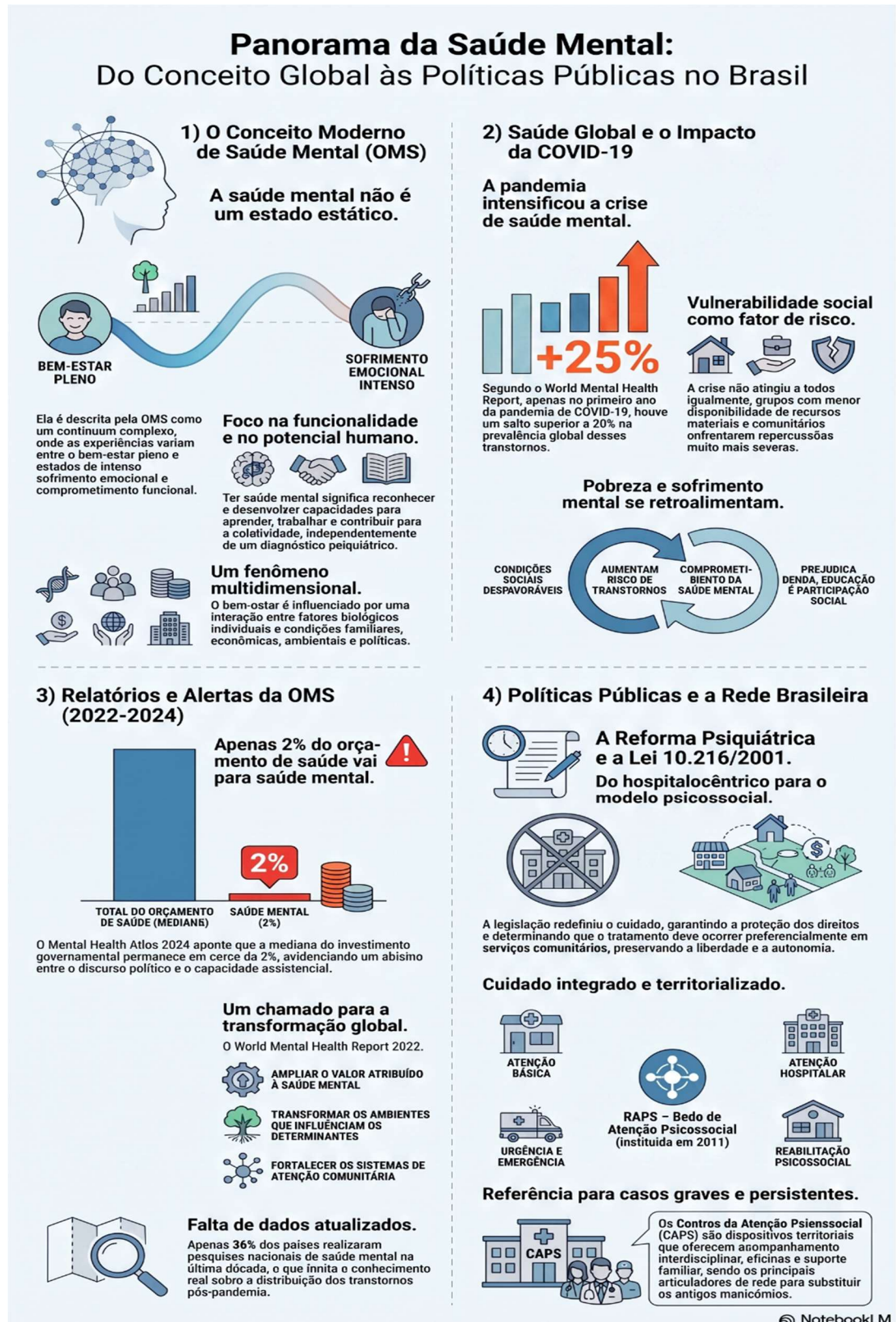
A figura 1 A síntese visual apresentada ilustra a complexidade e a multidimensionalidade da saúde mental contemporânea. O conceito estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) compreende a saúde mental como um continuum

dinâmico de bem-estar, funcionalidade e participação comunitária, superando a compreensão restrita de que ela seria apenas a ausência de transtornos psiquiátricos.

No âmbito da saúde global, observa-se que a ocorrência de transtornos mentais é fortemente influenciada por determinantes sociais e desigualdades estruturais. Esse cenário foi intensificado pela pandemia de COVID-19, que evidenciou a fragilidade das redes de apoio e esteve associada a um aumento superior a 25% na prevalência global de ansiedade e depressão em seu primeiro ano. Apesar dessa crescente demanda, relatórios internacionais recentes, como o *World Mental Health Report (2022)* e o *Mental Health Atlas (2024)*, alertam para o grave e crônico subfinanciamento do setor, evidenciando que a mediana do orçamento governamental destinado à área permanece em torno de apenas 2% das despesas públicas de saúde.

No contexto das políticas públicas brasileiras, o infográfico destaca os avanços impulsionados pela Reforma Psiquiátrica, cujo marco foi a desinstitucionalização e a substituição progressiva do modelo asilar hospitalocêntrico por um cuidado pautado na liberdade e na reinserção social. Essa transformação materializa-se na Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), uma rede integrada e territorializada, que possui os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) como articuladores estratégicos. O cuidado interdisciplinar oferecido pelos CAPS desempenha um papel fundamental no acompanhamento de quadros complexos, como o Transtorno Depressivo Maior, garantindo um suporte longitudinal, humanizado e centrado na autonomia e reabilitação psicossocial dos indivíduos

Figura 1: Diretrizes Globais e Nacionais em Saúde Mental: Impactos da Pandemia, Subfinanciamento e o Papel Estratégico dos CAPS



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.2 Transtorno Depressivo Maior

Sendo uma das principais causas de incapacidade, com impacto direto na funcionalidade, produtividade e qualidade de vida, e também a condição mais prevalente dentro dos transtornos mentais, existe o Transtorno Depressivo Maior (TDM) que é uma doença multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais, sociais, psicológicos e biológicos. Em 2019 o TDM afetava aproximadamente 185 milhões de pessoas globalmente, inicia-se geralmente no início da vida adulta, possui curso recorrente e está fortemente associado ao risco de suicídio. (Marx *et al.*, 2023)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) constitui uma condição de elevada relevância clínica e epidemiológica, em razão de sua frequência, de seu impacto sobre a funcionalidade e a qualidade de vida e de sua contribuição para os anos vividos com incapacidade. Em 2019, estimava-se que aproximadamente 185 milhões de pessoas apresentavam o transtorno em todo o mundo, enquanto estimativas referentes a 2021 apontaram cerca de 229 milhões de casos. Embora esses valores provenham de anos e métodos estimativos distintos e, portanto, não devam ser interpretados como uma comparação direta de crescimento, ambos demonstram a expressiva magnitude global do TDM. Seu início ocorre frequentemente no começo da vida adulta, mas pode acontecer em qualquer idade, apresentando curso heterogêneo, possibilidade de recorrência e importante associação com comportamento suicida (American Psychiatric Association, 2019; Santomauro *et al.*, 2026; Yan *et al.*, 2024).

3.2.1 Conceito e definição

O TDM é um transtorno mental caracterizado pela ocorrência de um ou mais episódios depressivos maiores, sem história de episódio maníaco ou hipomaníaco. A característica central do episódio depressivo maior é a presença, durante pelo menos duas semanas, de humor deprimido ou de perda acentuada do interesse ou prazer, acompanhada por outras alterações emocionais, cognitivas, comportamentais e somáticas. Esses sintomas devem representar uma mudança em relação ao funcionamento anterior e ocasionar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas relevantes da vida (American Psychiatric Association, 2019).

A compreensão do TDM não deve ser limitada à presença de tristeza. Trata-se de uma condição multifatorial e clinicamente heterogênea, cuja manifestação pode envolver

diferentes combinações de sintomas e graus variáveis de comprometimento funcional. Fatores genéticos, fisiológicos, temperamentais e ambientais contribuem para sua ocorrência, embora nenhum desses componentes, isoladamente, seja suficiente para estabelecer o diagnóstico. O DSM-5 ressalta, inclusive, que ainda não existe exame laboratorial com sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como ferramenta diagnóstica do transtorno, permanecendo indispensável a avaliação clínica sistematizada (American Psychiatric Association, 2019).

3.2.2 Características clínicas

As manifestações clínicas do TDM abrangem alterações afetivas, cognitivas, vegetativas e psicomotoras. Entre os sintomas afetivos, destacam-se humor deprimido, tristeza, desesperança, desânimo, sensação de vazio, irritabilidade e perda de interesse ou prazer. Em crianças e adolescentes, o humor irritável pode substituir a manifestação típica de tristeza. A anedonia pode ser percebida pela diminuição do envolvimento em atividades anteriormente prazerosas, pelo retraimento social e pela redução do interesse nas relações interpessoais e sexuais (American Psychiatric Association, 2019)

As alterações somáticas e comportamentais incluem redução ou aumento do apetite, perda ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, fadiga, perda de energia, agitação ou retardo psicomotor. As alterações psicomotoras devem ser suficientemente acentuadas para serem observadas por outras pessoas, não se restringindo a uma percepção subjetiva de inquietação ou lentificação. Fadiga e perturbações do sono são frequentes e podem constituir as queixas inicialmente apresentadas pelo paciente, circunstância que pode dificultar o reconhecimento dos demais sintomas depressivos (American Psychiatric Association, 2019; Kouba *et al.*, 2024).

No domínio cognitivo, podem ocorrer sentimentos de inutilidade, culpa excessiva ou inadequada, redução da capacidade de concentração, indecisão, dificuldades de memória e interpretações negativas acerca de si próprio e de acontecimentos cotidianos. Em pessoas idosas, o comprometimento cognitivo pode ser a queixa predominante e, em alguns casos, ser confundido com manifestações iniciais de transtornos neurocognitivos. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida, planejamento ou tentativa de suicídio também integram o conjunto de manifestações possíveis e exigem avaliação clínica cuidadosa do risco (American Psychiatric Association, 2019; Silva *et al.*, 2024).

A apresentação clínica pode variar segundo a idade, o contexto cultural, a presença de condições médicas e os transtornos concomitantes. Em determinados contextos culturais, queixas somáticas, como dores, fadiga e alterações do sono, podem predominar sobre o relato espontâneo de tristeza. Por essa razão, a avaliação deve considerar não somente a contagem de sintomas, mas também sua duração, intensidade, relação temporal, significado cultural e repercussão sobre a vida do indivíduo (American Psychiatric Association, 2019).

3.2.3 Critérios diagnósticos segundo o DSM-5

Segundo o DSM-5, o diagnóstico de episódio depressivo maior exige a presença de cinco ou mais sintomas durante o mesmo período de duas semanas, representando mudança em relação ao funcionamento anterior. Obrigatoriamente, pelo menos um dos sintomas deve corresponder a humor deprimido ou perda de interesse ou prazer. Os sintomas considerados são: humor deprimido; diminuição do interesse ou prazer; alteração significativa de peso ou apetite; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada; diminuição da capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões; e pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida, tentativa de suicídio ou planejamento suicida (American Psychiatric Association, 2019)

Os sintomas devem estar presentes na maior parte do dia, quase todos os dias, com exceção das alterações de peso e da ideação suicida, cuja avaliação não depende necessariamente dessa frequência diária. Além da quantidade e da duração dos sintomas, o quadro deve causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes. Mesmo quando a funcionalidade aparenta estar preservada, o diagnóstico pode ser considerado se a manutenção das atividades exigir esforço substancialmente maior do indivíduo (American Psychiatric Association, 2019)

Para a confirmação do TDM, o episódio não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de uma substância, medicamento ou outra condição médica. Também não deve ser mais bem explicado por transtornos do espectro da esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos. Ademais, não pode existir histórico de episódio maníaco ou hipomaníaco, exceto quando manifestações semelhantes forem inteiramente induzidas por substâncias ou atribuíveis aos efeitos fisiológicos de outra condição médica (American Psychiatric Association, 2019)

Respostas a perdas significativas, como luto, ruína financeira, desastres, doença grave ou incapacidade, podem incluir sintomas semelhantes aos observados em um episódio

depressivo maior. Entretanto, a ocorrência de uma perda não exclui automaticamente o diagnóstico. A diferenciação requer julgamento clínico fundamentado na história individual e nas normas culturais, considerando que, no luto, os sentimentos de vazio e perda geralmente aparecem em ondas relacionadas à lembrança do falecido, enquanto no episódio depressivo maior predominam humor deprimido persistente, anedonia, autodepreciação e desesperança generalizada (American Psychiatric Association, 2019)

3.2.4 Curso clínico e recorrência

O curso clínico do TDM é variável. Algumas pessoas apresentam episódios isolados, seguidos por longos períodos sem sintomas, enquanto outras desenvolvem múltiplos episódios ou permanecem com manifestações depressivas residuais. O transtorno pode começar em qualquer idade, embora sua probabilidade de início aumente consideravelmente após a puberdade e a incidência apresente maior concentração no início da vida adulta. O início em idade avançada, contudo, também pode ocorrer (American Psychiatric Association, 2019; Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2020)

O DSM-5 diferencia o transtorno em episódio único ou recorrente. Para que episódios sejam considerados separados e o transtorno seja classificado como recorrente, deve existir um intervalo mínimo de dois meses consecutivos durante o qual os critérios para episódio depressivo maior não sejam satisfeitos. A recorrência não depende apenas do número anterior de episódios, mas também da permanência de sintomas residuais e das características clínicas do episódio precedente (American Psychiatric Association, 2019; Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2020)

A recuperação pode ocorrer em diferentes períodos. Segundo o DSM-5, ela geralmente começa nos primeiros três meses para aproximadamente dois em cada cinco indivíduos e dentro de um ano para cerca de quatro em cada cinco. Episódios de início recente apresentam maior probabilidade de recuperação em curto prazo, enquanto maior duração, sintomas graves, características psicóticas, ansiedade proeminente e transtornos da personalidade estão associados a taxas mais baixas de recuperação (American Psychiatric Association, 2019; Errazuriz *et al.*, 2023)

O risco de recorrência tende a diminuir à medida que aumenta a duração da remissão, mas permanece mais elevado em pessoas jovens, naquelas que já apresentaram múltiplos episódios e nos casos em que o episódio anterior foi grave. A manutenção de sintomas

depressivos, mesmo leves, durante o período de remissão representa um importante preditor de novos episódios. Além disso, alguns transtornos bipolares começam com episódios depressivos, motivo pelo qual o aparecimento posterior de mania ou hipomania pode determinar a revisão do diagnóstico inicialmente estabelecido como TDM (Errazuriz *et al.*, 2023; Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2020)

3.2.5 Gravidade do transtorno

A gravidade do TDM é determinada pelo número de sintomas, por sua intensidade e pelo grau de incapacitação funcional. Assim, a classificação não deve ser baseada exclusivamente na contagem das manifestações clínicas. O DSM-5 classifica o episódio atual como leve, moderado ou grave e também possibilita o registro de características psicóticas e de outros especificadores clínicos relevantes (American Psychiatric Association, 2019).

Nos episódios leves, existem poucos sintomas além do mínimo necessário para o diagnóstico, o sofrimento é considerado manejável e o prejuízo social ou profissional é pequeno. Na apresentação moderada, a quantidade e a intensidade dos sintomas ou o comprometimento funcional ocupam uma posição intermediária entre as categorias leve e grave. Nos episódios graves, o número de sintomas encontra-se substancialmente acima do exigido, o sofrimento é intenso e pouco manejável, e há interferência acentuada no funcionamento social e profissional (American Psychiatric Association, 2019; Santen; Danhof; Pasqua, 2009).

A gravidade também pode ser expressa por manifestações específicas. Alterações psicomotoras acentuadas, culpa com intensidade delirante, sintomas psicóticos, catatonia e risco suicida podem indicar maior complexidade clínica. O comprometimento funcional varia desde dificuldades discretas, pouco perceptíveis por outras pessoas, até incapacidade para atender às necessidades básicas de autocuidado. A presença de características psicóticas deve ser registrada independentemente da classificação do episódio como leve, moderado ou grave (Guizzaro *et al.*, 2020; Santen; Danhof; Pasqua, 2009)

3.2.6 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve inicialmente considerar os transtornos bipolares. Episódios depressivos com irritabilidade proeminente podem ser confundidos com episódios

maníacos irritáveis ou apresentações com características mistas. A diferenciação depende da investigação criteriosa de elevação ou expansão do humor, aumento anormal de energia, redução da necessidade de sono, grandiosidade e demais sintomas maníacos ou hipomaníacos. A existência de episódio maníaco ou hipomaníaco afasta o diagnóstico de TDM e direciona a classificação para o espectro bipolar (American Psychiatric Association, 2019; Marx *et al.*, 2023).

Também devem ser excluídos o transtorno depressivo devido a outra condição médica e o transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento. No primeiro caso, existem evidências de que a perturbação do humor constitui consequência fisiopatológica direta de uma condição, como hipotireoidismo, acidente vascular cerebral ou esclerose múltipla. No segundo, a relação temporal e etiológica indica que uma droga, medicamento ou toxina participa diretamente do desenvolvimento dos sintomas depressivos (Brown *et al.*, 2017; Guizzaro *et al.*, 2020).

O TDM deve ainda ser diferenciado do transtorno de adaptação com humor deprimido. Embora ambos possam ocorrer após um estressor psicossocial, no transtorno de adaptação não são satisfeitos todos os critérios de quantidade, duração ou gravidade exigidos para um episódio depressivo maior. A presença de um evento estressante, portanto, não impede o diagnóstico de TDM quando seus critérios completos são preenchidos (Guizzaro *et al.*, 2020; Santen; Danhof; Pasqua, 2009)

Outras condições relevantes incluem TDAH, transtornos psicóticos, transtornos neurocognitivos e tristeza não patológica. No TDAH, distratibilidade, irritabilidade e baixa tolerância à frustração geralmente apresentam padrão persistente, em vez de constituírem uma alteração episódica associada a humor deprimido ou anedonia. Nos transtornos psicóticos, é necessário examinar a relação temporal entre os sintomas de humor e a psicose. Em idosos, dificuldades de memória podem exigir diferenciação de transtornos neurocognitivos. Por fim, a tristeza inerente à experiência humana não deve ser diagnosticada como TDM quando não atende aos critérios de duração, número de sintomas, sofrimento clínico e prejuízo funcional (American Psychiatric Association, 2019)

3.2.7 Remissão e recaída

O DSM-5 classifica a evolução do TDM em remissão parcial ou completa. A remissão parcial ocorre quando permanecem sintomas do episódio depressivo maior anterior, mas os

critérios completos já não são satisfeitos, ou quando existe um período inferior a dois meses sem sintomas significativos após o término do episódio. A remissão completa corresponde à ausência de sinais ou sintomas significativos do transtorno durante os últimos dois meses (American Psychiatric Association, 2019; Santomauro *et al.*, 2026)

No acompanhamento clínico, a persistência de sintomas residuais merece atenção, pois está associada a maior probabilidade de recorrência. Dessa maneira, a melhora parcial não deve ser automaticamente interpretada como recuperação completa. A avaliação longitudinal deve considerar a intensidade dos sintomas remanescentes, a recuperação funcional, o tempo transcorrido desde o episódio e a presença de fatores relacionados a pior prognóstico, como múltiplos episódios anteriores, maior gravidade e comorbidades (American Psychiatric Association, 2019; McCabe *et al.*, 2026)

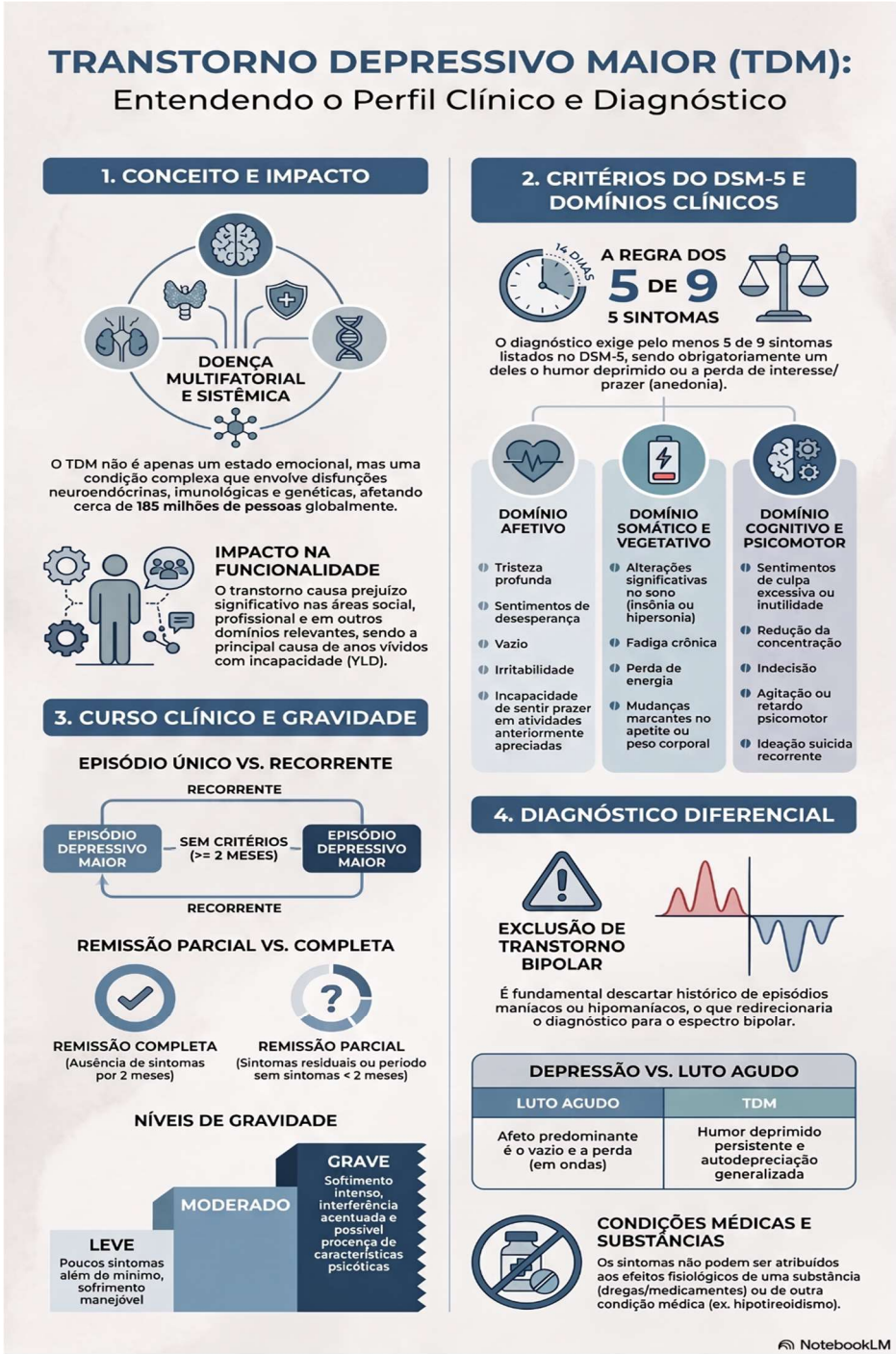
Embora a expressão recaída seja amplamente empregada na prática clínica para indicar o retorno dos sintomas após uma melhora, o DSM-5 organiza formalmente o curso principalmente por meio dos especificadores de remissão e da distinção entre episódio único e recorrente. Para considerar o transtorno recorrente, é necessário um intervalo de pelo menos dois meses consecutivos sem preenchimento dos critérios para episódio depressivo maior entre os episódios. Assim, a reapresentação precoce dos sintomas durante uma remissão incompleta deve ser interpretada no contexto da continuidade do episódio anterior, enquanto um novo episódio após o intervalo estabelecido fundamenta a classificação de recorrência (McCabe *et al.*, 2026).

A figura 2 traz a síntese visual apresenta a complexidade e a multidimensionalidade clínica do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Longe de se restringir à presença de tristeza episódica, o TDM é uma condição multifatorial cuja confirmação diagnóstica, segundo os critérios do DSM-5, exige a presença simultânea de cinco ou mais sintomas por um período mínimo de duas semanas, representando uma mudança funcional significativa. A sintomatologia abrange domínios afetivos (como humor deprimido e anedonia), manifestações somáticas e comportamentais (fadiga, alterações de peso, apetite e sono) e comprometimentos cognitivos (dificuldade de concentração, culpa excessiva e ideação suicida).

O infográfico também destaca o caráter heterogêneo do curso clínico, que pode se manifestar como um episódio único ou recorrente, sendo a recorrência definida por intervalos sem sintomas superiores a dois meses. A classificação da gravidade baseia-se na intensidade dos sintomas e no nível de comprometimento funcional (leve, moderado ou grave). Por fim, ressalta-se a importância do rigor no diagnóstico diferencial, sendo imperativo excluir

condições médicas subjacentes, efeitos induzidos por substâncias, episódios maníacos ou hipomaníacos característicos do espectro bipolar e reações de luto agudo, garantindo a precisão da avaliação clínica

Figura 2: Panorama Clínico do Transtorno Depressivo Maior: Sintomatologia, Gravidade e Curso da Doença.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.3 Epidemiologia do Transtorno Depressivo Maior

3.3.1 Epidemiologia mundial

A depressão configura-se como um dos principais transtornos mentais em nível global, associando-se a elevada carga de morbidade, incapacidade e mortalidade. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sejam afetadas em todo o mundo, com prevalência em torno de 4 à 5% da população global. Além disso, observa-se crescimento expressivo da carga da doença ao longo do tempo, com aumento de aproximadamente 18,4% no número de casos entre 2005 e 2015. A depressão apresenta maior prevalência em mulheres e tende a aumentar progressivamente com a idade, evidenciando a influência de fatores biológicos e sociodemográficos. (World Health Organization, 2017)

A relevância da depressão também se expressa em sua contribuição para a carga global de doença. Trata-se da principal causa de incapacidade no mundo, sendo responsável por aproximadamente 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade (YLD). Sua importância em saúde pública é ainda ampliada pela forte associação com o comportamento suicida, considerado um dos desfechos mais graves relacionados aos transtornos mentais. (World Health Organization, 2017, 2025a).

Especificamente para o transtorno depressivo maior, Yan et al. (2024), em análise do GBD 2019 publicada na Psychiatry Research, estimaram que, já em 2019, houve 274,80 milhões de novos casos de TDM no mundo, com aumento de 59% em relação a 1990. No mesmo período, a prevalência aumentou de 116,03 milhões, em 1990, para 185,15 milhões, em 2019. Apesar do crescimento absoluto de casos, houve redução da taxa padronizada de incidência, passando de 2.356 para 2.258 casos por 100 mil habitantes (Yan *et al.*, 2024).

Nos dados mais recentes do GBD 2023, publicados em 2026, o TDM foi o segundo transtorno mental mais prevalente do mundo, atrás apenas dos transtornos de ansiedade, apresentando taxa padronizada de prevalência de 2.815 casos por 100 mil habitantes. Em razão da incorporação de novos dados epidemiológicos, correções adicionais de viés, mudanças no modelo de estimação do TDM e atualização do impacto da pandemia de COVID-19, observou-se, na comparação entre 2019 e 2023, aumento de 131,3% no número absoluto de casos e crescimento de 41,3% na taxa padronizada de prevalência, passando de 1.992 para 2.815 casos por 100 mil habitantes (Santomauro *et al.*, 2026).

3.3.2 Cobertura global de tratamento

Do ponto de vista assistencial, há importante desigualdade global no acesso ao tratamento. Estudo envolvendo 84 países demonstrou que a cobertura de tratamento para o transtorno depressivo maior (TDM) varia amplamente, sendo maior em países de alta renda, com cobertura de até 51% para serviços gerais e 33% para serviços especializados, enquanto em países de baixa e média renda esses valores reduzem-se para 20% e 8%, respectivamente. Esses dados evidenciam uma lacuna substancial entre a necessidade de cuidado e a oferta de serviços, contribuindo para a manutenção do elevado impacto global da doença. (Moitra *et al.*, 2022)

3.3.3 Epidemiologia nas Américas

A epidemiologia da depressão nas Américas evidencia carga relevante e distribuição heterogênea entre os países. As estimativas da Organização Mundial da Saúde indicaram que os transtornos depressivos atingiam aproximadamente 4,4% da população mundial em 2015, com variações relacionadas ao sexo e à idade. No continente americano, os dados nacionais demonstraram prevalências distintas, como 4,7% no Canadá, 5,0% no Chile, 4,7% na Colômbia e 5,8% no Brasil. Esses resultados correspondem à categoria ampla de transtornos depressivos e, portanto, não devem ser interpretados exclusivamente como prevalência de Transtorno Depressivo Maior (TDM) (Moitra *et al.*, 2022; World Health Organization, 2017).

Quando analisado especificamente, o TDM também apresenta diferenças importantes dentro das Américas. A avaliação da carga global entre 1990 e 2019 identificou que os Estados Unidos apresentaram o maior aumento médio anual nas taxas padronizadas entre os países examinados, com variação percentual anual média de 0,99%. O estudo também demonstrou que as taxas padronizadas de incidência, prevalência e anos vividos com incapacidade foram superiores entre mulheres em todas as regiões avaliadas, embora a magnitude dessa diferença variasse geograficamente. Na América Latina Tropical, as taxas femininas chegaram a ser 2,2 vezes maiores que as masculinas, representando a maior disparidade entre os sexos observada nas 21 regiões do GBD (Yan *et al.*, 2024).

Além da ocorrência do transtorno, a região apresenta lacunas assistenciais importantes. Para a América Latina e o Caribe, a proporção estimada de pessoas com TDM que utilizaram algum serviço foi de 45%, enquanto 34% utilizaram serviços de saúde, 24% serviços gerais

de saúde e 19% serviços especializados em saúde mental. A cobertura de tratamento minimamente adequado foi ainda menor, estimada em 11%, demonstrando que o contato com algum serviço não necessariamente corresponde ao recebimento de cuidado compatível com as recomendações terapêuticas. Os intervalos de incerteza foram amplos, refletindo a quantidade limitada e a heterogeneidade das fontes disponíveis na região (Moitra *et al.*, 2022).

3.3.4 Epidemiologia na América Latina

Na América Latina, uma revisão sistemática e meta-análise de 40 estudos populacionais publicados entre 1990 e 2023 estimou prevalência de transtornos depressivos diagnosticados por critérios da Classificação Internacional de Doenças ou do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. A prevalência combinada foi de 12,58% ao longo da vida, 5,30% nos 12 meses anteriores e 3,12% no momento da avaliação. Embora os estudos utilizassem critérios diagnósticos reconhecidos, os resultados foram apresentados para a categoria de transtorno depressivo e não podem ser atribuídos integralmente ao TDM em todos os casos. Também foi observada elevada heterogeneidade entre os períodos de prevalência, os países e os sexos, indicando diferenças metodológicas e populacionais relevantes (Errazuriz *et al.*, 2023).

A distribuição regional mostrou prevalência consistentemente maior entre mulheres. As estimativas ao longo da vida foram de 17,20% entre mulheres e 8,63% entre homens; para os 12 meses anteriores, os valores foram de 7,70% e 3,19%, respectivamente. Essa diferença converge com as análises específicas de TDM, nas quais a América Latina Tropical apresentou uma das maiores desigualdades entre os sexos. Assim, a maior ocorrência feminina constitui um padrão epidemiológico relevante na região, embora sua magnitude varie de acordo com o país, o período de referência e o instrumento diagnóstico empregado (Errazuriz *et al.*, 2023; Yan *et al.*, 2024).

Os transtornos depressivos na América Latina também se associaram a determinantes estruturais. A prevalência atual e em 12 meses foi maior nos contextos com maior desigualdade de renda e de gênero; a prevalência em 12 meses esteve associada a menor Índice de Desenvolvimento Humano, enquanto a prevalência atual se relacionou a maiores taxas de homicídios intencionais. Esses resultados indicam que a distribuição da depressão na região não depende apenas de características individuais, mas também de condições sociais, econômicas e de segurança. Entretanto, as associações foram obtidas por meio de indicadores

nacionais e devem ser interpretadas no nível populacional, sem estabelecer causalidade individual (Errazuriz *et al.*, 2023; Xu, Yan *et al.*, 2024)

A produção epidemiológica latino-americana permanece concentrada em poucos países. Entre os 40 estudos incluídos, houve maior representação do Peru, da Colômbia, do Brasil, do México e do Chile, enquanto diversos países apresentaram pouca ou nenhuma informação populacional. Além disso, todos os estudos brasileiros incluídos na meta-análise representavam cidades ou estados, e não amostras nacionais. Essa concentração limita a comparação entre países e reforça a necessidade de inquéritos representativos, padronizados e capazes de diferenciar especificamente o TDM de outros transtornos depressivos (English; Rendina; Parsons, 2018; Errazuriz *et al.*, 2023).

3.3.5 Epidemiologia no Brasil

No Brasil, as estimativas variam substancialmente conforme a definição do desfecho e o método de avaliação. Um estudo internacional incluído em revisão sistemática, realizado entre 2004 e 2007 com 5.037 participantes adultos e diagnóstico baseado no CIDI segundo critérios do DSM-IV, estimou prevalência de TDM de 18,4% ao longo da vida e 10,4% nos 12 meses anteriores. Na comparação internacional da revisão, o Brasil apresentou a maior prevalência de TDM em 12 meses entre os países examinados. Esses valores refletem uma pesquisa diagnóstica específica e não devem ser comparados diretamente com estudos de sintomas, autorrelato ou instrumentos de rastreamento (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2020).

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 acrescentam uma estimativa específica para adultos de 18 a 59 anos. Com a definição operacional de TDM baseada em pontuação igual ou superior a dez no Patient Health Questionnaire, a prevalência foi de 10,9%, apresentando diferença estatisticamente significativa entre mulheres e homens: 15,4% e 6,0%, respectivamente. A prevalência também foi maior entre participantes com doenças crônicas não transmissíveis e multimorbidade. Embora o estudo utilize a denominação TDM, sua estimativa decorre de um instrumento de rastreamento e não de entrevista diagnóstica estruturada, aspecto que deve ser considerado na comparação com outras fontes (Sousa *et al.*, 2021).

Quando TDM e distímia são analisados conjuntamente, o GBD 2017 estimou prevalência de transtornos depressivos de 3,30% no Brasil, com variação entre 3,79% em Santa Catarina e 2,78% no Pará. Entre 1990 e 2017, o número absoluto de anos vividos com

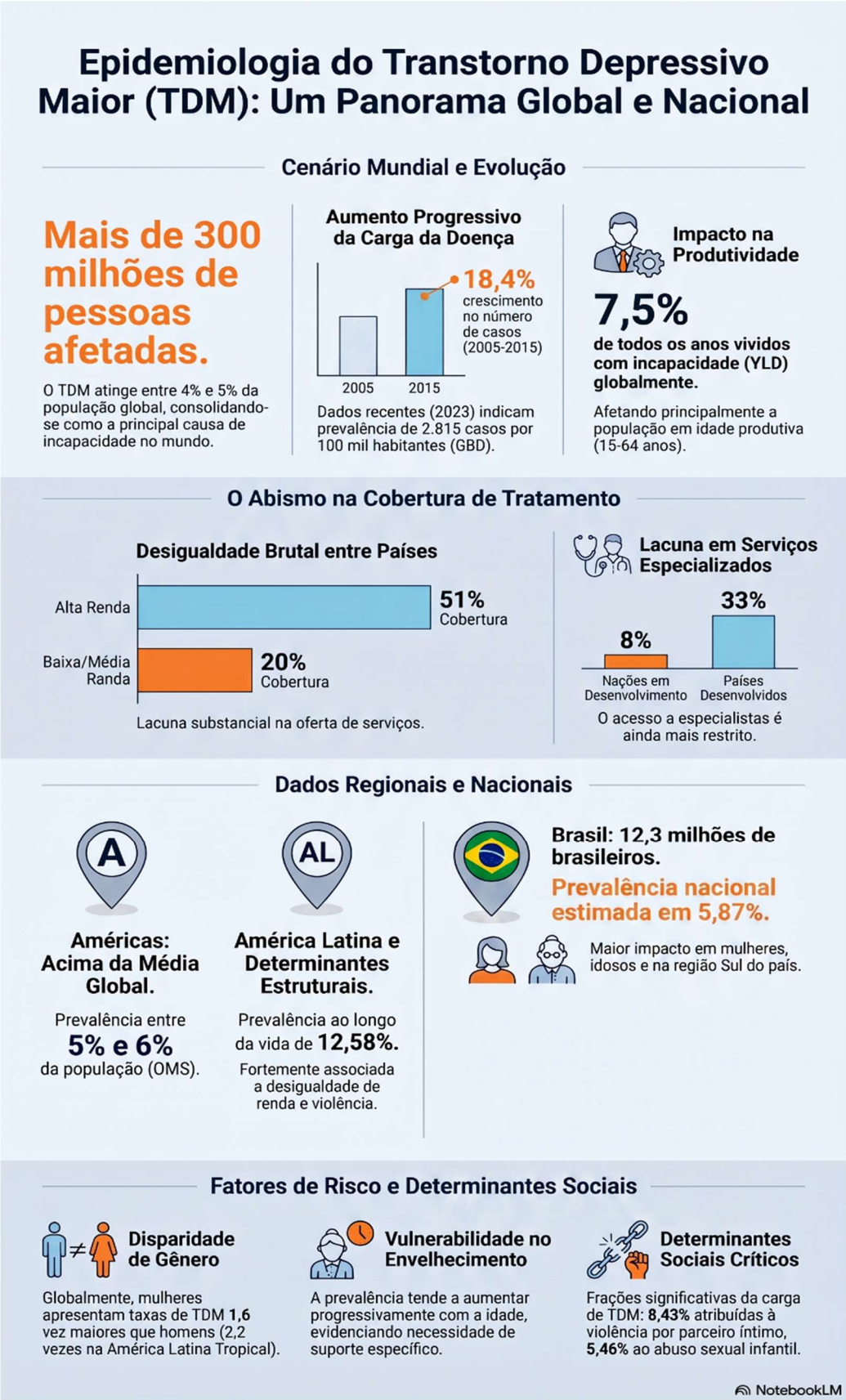
incapacidade aumentou 55,19%, enquanto a taxa padronizada por idade diminuiu 9,01%. A carga foi maior entre mulheres e pessoas de 15 a 64 anos, e os transtornos depressivos ocuparam a quarta posição entre as causas de YLD e a 13^a entre as causas de DALY no país. Esses números não representam exclusivamente o TDM, uma vez que a categoria utilizada reúne TDM e distímia (Bonadiman; Naghavi; Melo, 2022).

Em pessoas idosas, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 identificou prevalência de depressão autorreferida de 11,8%. A ocorrência foi maior entre mulheres, pessoas de 60 a 69 anos, indivíduos autodeclarados brancos, residentes da região Sul e participantes com multimorbidade. A prevalência foi de 15,9% entre mulheres idosas e de 6,6% entre homens, enquanto os valores diminuíram progressivamente de 13,2% entre pessoas de 60 a 69 anos para 9,4% entre aquelas com 80 anos ou mais. Além disso, 71,6% dos idosos que relataram depressão realizavam somente tratamento medicamentoso. Esses achados descrevem depressão autorreferida em uma população específica e não constituem estimativa diagnóstica de TDM para toda a população brasileira (Silva *et al.*, 2024).

O infográfico sintetiza os dados epidemiológicos referentes ao Transtorno Depressivo Maior (TDM), evidenciando seu expressivo impacto na saúde pública. Em nível mundial, estima-se que a doença afete mais de 300 milhões de pessoas, com uma prevalência global em torno de 4 a 5% e expressivo crescimento absoluto documentado pelas estimativas do Global Burden of Disease (GBD). A representação visual também destaca uma importante lacuna assistencial: a cobertura de tratamento alcança 51% em serviços gerais de países de alta renda, mas reduz-se drasticamente para 20% em países de baixa e média renda.

No contexto regional, as Américas apresentam uma prevalência ligeiramente superior à média global, situando-se entre 5 e 6%. Especificamente no Brasil, a prevalência na população geral é estimada em 5,87%, o que corresponde a cerca de 12,3 milhões de indivíduos acometidos. Por fim, a síntese ilustra a influência de determinantes sociodemográficos e estruturais na distribuição da doença, reafirmando que o TDM afeta predominantemente as mulheres, tende a aumentar em faixas etárias mais avançadas e possui forte associação com desigualdades sociais, de gênero e de renda.

Figura 3: Carga Epidemiológica do TDM: Impacto Global, Dados Brasileiros e Determinantes Sociais.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.3.6 Determinantes sociais da depressão

A depressão e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) apresentam natureza multifatorial, de modo que sua ocorrência não pode ser explicada exclusivamente por alterações biológicas individuais. A literatura epidemiológica demonstra que a distribuição do transtorno varia entre regiões e grupos populacionais, sendo influenciada por condições familiares, econômicas, culturais e relacionais. Entre os fatores associados de maneira relativamente consistente encontram-se o sexo feminino, a separação ou o divórcio, as experiências de abuso durante a infância, a violência por parceiro íntimo e a presença concomitante de doenças físicas e outros transtornos mentais. Esses achados evidenciam que as condições nas quais os indivíduos nascem, crescem, estabelecem relações e atravessam situações adversas participam da formação do risco para a depressão ao longo da vida (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2020).

O gênero constitui um dos determinantes mais recorrentes na epidemiologia do TDM. Análises globais demonstram que as mulheres apresentam maior incidência do transtorno do que os homens, com uma diferença que se intensifica durante a adolescência e permanece ao longo da vida adulta. Essa disparidade não decorre de um único mecanismo, mas da interação entre desenvolvimento puberal, vulnerabilidades afetivas e cognitivas, exposição ao estresse e condições socioculturais. Experiências desigualmente distribuídas, como abuso sexual, violência, objetificação corporal, desigualdade de gênero e sobrecarga decorrente da conciliação entre diferentes papéis sociais, podem ampliar a vulnerabilidade feminina, sem excluir a participação de fatores hormonais e genéticos (Hyde; Mezulis, 2020; Kuehner, 2017; Li, Sangzi *et al.*, 2023).

A escolaridade, o trabalho e a situação conjugal também se relacionam com a ocorrência da depressão, embora seus efeitos variem segundo o contexto social. No Caribe, a depressão, sua gravidade e seus desfechos foram mais frequentes entre mulheres, adolescentes e pessoas com menor escolaridade, enquanto o casamento apresentou resultados heterogêneos, funcionando como fator de risco ou de proteção em diferentes populações. Nos Estados Unidos, entre adultos asiáticos e brancos, o emprego em tempo integral esteve associado a menores chances de episódio depressivo maior em comparação ao desemprego. Entretanto, emprego, escolaridade e proficiência em inglês não explicaram integralmente as diferenças observadas entre os grupos étnicos, indicando que fatores culturais, migratórios e diferenças na expressão ou identificação dos sintomas também precisam ser considerados (Brown *et al.*, 2017; Zhuo, 2024).

As experiências traumáticas representam outro componente relevante dos determinantes sociais da depressão. Abuso e negligência na infância, violência sexual, violência por parceiro íntimo e acontecimentos estressantes podem aumentar a vulnerabilidade a episódios depressivos, especialmente quando ocorrem repetidamente ou se acumulam ao longo do desenvolvimento. A maior exposição de determinados grupos a essas adversidades contribui para diferenças na ocorrência do transtorno, mas não significa que exista uma resposta uniforme ao trauma. A relação depende da interação com recursos de enfrentamento, apoio social, características individuais e condições ambientais posteriores (Hyde; Mezulis, 2020; Kuehner, 2017).

Os determinantes territoriais e assistenciais também influenciam a identificação e o cuidado da depressão. Entre pessoas idosas no Brasil, o diagnóstico autorreferido esteve associado ao sexo feminino, à multimorbidade e à região de residência. As diferenças regionais devem ser interpretadas considerando tanto as condições sociais e de saúde da população quanto a distribuição desigual dos serviços, pois menor disponibilidade assistencial pode reduzir a identificação dos casos. Distância até os serviços, dificuldades de transporte, limitações financeiras, incompatibilidade de horários, tempo de espera e desconhecimento sobre onde procurar atendimento constituem barreiras que podem retardar o diagnóstico e restringir a continuidade do cuidado (Silva *et al.*, 2024).

3.3.7 Desigualdades sociais e vulnerabilidade

As desigualdades sociais produzem uma distribuição não uniforme dos fatores de risco e dos recursos de proteção relacionados à saúde mental. Uma metarrevisão de 149 revisões encontrou que posições sociais mais baixas estão associadas principalmente a maior risco de depressão. As evidências foram mais consistentes para privação, renda, condição socioeconômica geral e posição social subjetiva. Estresse financeiro, exposição a traumas, condições adversas de trabalho e menor percepção de controle foram identificados como possíveis mecanismos, enquanto apoio e capital social podem reduzir parte desse impacto. Apesar da amplitude da literatura, a qualidade geral das evidências foi considerada baixa, o que limita interpretações causais definitivas (Dougall *et al.*, 2024).

A vulnerabilidade econômica não depende apenas da quantidade absoluta de recursos disponíveis, mas também da posição ocupada pelo indivíduo em relação aos demais. Em uma amostra representativa do México, menor riqueza e maior privação relativa estiveram

associadas a mais sintomas depressivos, enquanto a afluência relativa apresentou efeito predominantemente protetivo. Entretanto, em contextos com elevada desigualdade econômica, essa proteção desapareceu e a posição econômica superior também pôde se relacionar a maior intensidade dos sintomas. Esses resultados mostram que o contexto coletivo pode modificar a relação entre condição econômica individual e saúde mental, embora o estudo tenha avaliado sintomas depressivos, e não diagnóstico clínico de TDM (Esposito; Villaseñor; Jacobs, 2022).

No contexto brasileiro, as desigualdades relacionadas a gênero, classe e raça/etnia demonstram caráter interdependente. Em uma população urbana da Bahia, as mulheres apresentaram aproximadamente o dobro da prevalência de transtornos depressivos em relação aos homens, mas a magnitude dessa diferença variou conforme escolaridade, classe social e grupo racial. O efeito de gênero foi particularmente elevado entre pessoas negras pertencentes aos estratos mais pobres, enquanto a inserção em classes sociais dominantes esteve associada a menor prevalência entre diferentes grupos. Assim, raça, gênero e classe não atuaram como fatores isolados, mas configuraram posições sociais combinadas que modificaram a exposição às condições associadas à depressão. Como o desfecho foi avaliado por instrumento de rastreamento, esses resultados não correspondem necessariamente a diagnósticos clínicos confirmados de TDM (Almeida-Filho *et al.*, 2004).

O racismo estrutural representa uma dimensão adicional dessa vulnerabilidade ao afetar, de maneira contínua e intergeracional, as oportunidades educacionais, a renda, a moradia, a exposição à violência e o acesso ao tratamento em saúde mental. Entre populações negras nos Estados Unidos, a depressão foi descrita como mais persistente, mais incapacitante e associada a maiores barreiras assistenciais. Discriminação habitacional, exposição a crimes motivados por ódio, encarceramento parental, experiências adversas na infância e dificuldade de acesso a serviços de qualidade podem acumular-se entre gerações e ampliar o risco de depressão. Entretanto, a transmissão intergeracional apresentada pelos autores constitui um modelo conceitual, e não a demonstração de uma relação causal única e definitiva (Hankerson *et al.*, 2022).

A desigualdade também se manifesta na possibilidade de obter diagnóstico e tratamento. A existência de serviços não garante acesso efetivo quando persistem barreiras financeiras, territoriais, informacionais e organizacionais. Em pessoas idosas brasileiras, dificuldades de deslocamento, espera prolongada, incompatibilidade de horários e desconhecimento dos serviços disponíveis podem limitar a procura por atendimento. Dessa forma, grupos socialmente vulneráveis podem apresentar simultaneamente maior exposição

aos fatores associados à depressão e menor capacidade de acessar diagnóstico, psicoterapia, acompanhamento profissional e tratamento continuado, ampliando a possibilidade de persistência e agravamento do quadro (Silva *et al.*, 2024).

Apesar da convergência dos estudos quanto à relevância das desigualdades, algumas limitações precisam ser consideradas. Parte expressiva das evidências provém de delineamentos transversais, estudos com risco de viés e pesquisas que avaliam sintomas depressivos ou episódios depressivos maiores, e não necessariamente TDM diagnosticado. Também permanecem lacunas em países de baixa e média renda e em análises longitudinais capazes de acompanhar como gênero, raça, classe, território e acesso aos serviços se acumulam ao longo da vida. Portanto, os resultados sustentam associações importantes entre desigualdade social e depressão, mas não permitem atribuir causalidade isolada a cada determinante (Brown *et al.*, 2017; Dougall *et al.*, 2024).

3.3.8 Diversidade sexual e Transtorno Depressivo Maior

A literatura analisada indica que pessoas pertencentes a minorias sexuais e de gênero apresentam maior vulnerabilidade a desfechos depressivos quando comparadas à população heterossexual e cisgênera. Essa diferença não deve ser interpretada como consequência intrínseca da orientação sexual ou da identidade de gênero, mas como resultado da exposição desigual a condições sociais adversas. Discriminação, estigmatização, violência, rejeição familiar, exclusão social e dificuldades de acesso aos serviços de saúde constituem experiências recorrentes nessa população e contribuem para a ocorrência de sofrimento emocional, sintomas depressivos, transtornos de humor, uso de substâncias e comportamento suicida. Dessa forma, a diversidade sexual não representa, por si mesma, um fator patológico; a maior carga de adoecimento está relacionada principalmente às condições sociais nas quais essas identidades são reconhecidas, rejeitadas ou marginalizadas (Moagi *et al.*, 2021; Shaikh *et al.*, 2024).

O estudo de Sakharkar *et al.* (2022) que avaliou especificamente a gravidade da depressão reforçam essa desigualdade. Em análise de uma amostra nacional dos Estados Unidos, composta por 7.826 participantes, dos quais 426 foram classificados como pertencentes a minorias sexuais, 9,3% desse grupo apresentou depressão moderadamente grave ou grave. Após os ajustes estatísticos, pertencer a uma minoria sexual permaneceu associado a maior probabilidade de depressão nessa faixa de gravidade, com OR de 1,78 e

intervalo de confiança de 95% entre 1,19 e 2,64. Quanto ao TDM especificamente, uma revisão voltada a jovens pertencentes a minorias sexuais relata que 31% de uma amostra com mais de 2.500 participantes LGBTQ apresentava sintomas atuais compatíveis com o transtorno, proporção descrita como aproximadamente quatro vezes superior à observada na população geral. O trabalho associa essa vulnerabilidade à exposição a bullying, vitimização por pares, isolamento, baixa aceitação pessoal e discriminação. (Sakharkar; Friday, 2022; Shaikh *et al.*, 2024).

A teoria do estresse de minoria oferece uma estrutura explicativa para essas diferenças. Estressores distais correspondem a experiências externas, como discriminação, violência, microagressões e rejeição, enquanto estressores proximais incluem expectativa de rejeição, ocultação da orientação sexual ou identidade de gênero e internalização de valores sociais negativos. A exposição continuada a esses processos pode produzir hipervigilância, isolamento, prejuízos à autoestima e dificuldades de regulação emocional, favorecendo sintomas depressivos e ansiosos. Assim, a relação entre diversidade sexual e depressão deve ser compreendida como um processo mediado pelo estigma social crônico, e não como efeito direto da identidade LGBTQ (English; Rendina; Parsons, 2018; Mink; Lindley; Weinstein, 2014).

E ainda existe a interseccionalidade das vulnerabilidades que são agravadas, como por exemplo, o estudo longitudinal de English et al. (2018) que demonstra entre homens gays e bissexuais negros, latinos e multirraciais a discriminação racial e sua interação com a sensibilidade à rejeição relacionada à orientação sexual, o que apresenta associações a maiores dificuldades de regulação emocional. Essas dificuldades predisseram sintomas depressivos e ansiosos seis meses depois, os quais, por sua vez, predisseram maior consumo abusivo de álcool após 12 meses (English; Rendina; Parsons, 2018).

A exposição prolongada ao estresse de minoria também tem sido investigada como possível elo entre condições sociais e alterações biológicas relacionadas ao estresse. Algumas revisões apontam possíveis alterações na regulação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, no sistema autonômico e na função imunológica. Sendo assim o cuidado em saúde mental deve considerar tanto os critérios clínicos do TDM quanto as experiências de discriminação, rejeição, ocultação identitária, violência e suporte social. Abordagens que desconsiderem esses elementos podem interpretar como exclusivamente individuais sintomas produzidos ou agravados por ambientes sociais hostis. a necessidade de políticas estruturais de combate à violência, ao racismo, à LGBTfobia e às barreiras assistenciais, uma vez que a prevenção da depressão nessa população não se restringe ao tratamento dos sintomas já estabelecidos

(English; Rendina; Parsons, 2018; Sarno *et al.*, 2022; Shaikh *et al.*, 2024).

3.4 Hipoteses da TDM

Quando falamos sobre modelagem, não existe um consenso sobre o modelo mais aceito para diferenciar os mecanismos que explicam o transtorno depressivo maior, sendo assim alguns autores montam explicações, agrupando mecanismos. O TDM como uma condição multifatorial, na qual tem alterações neuroendócrinas, imunológicas, celulares e sinápticas se relaciona de maneira bidirecional.

3.4.1 Teoria Neurofísio-inflamatoria

Conjunto de hipóteses que tem o desfecho interseccional entre a hipótese da disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), Hipótese inflamatória e a hipótese de remodelação estrutural e funcional do cérebro. São ligadas, por existir uma questão em comum que está ligando fisiologia cerebral, inflação e resposta a inflamação. A convergência ocorre especialmente por meio da resposta ao estresse, da sinalização por glicocorticoides, da ativação imunológica, da disfunção de astrócitos e micróglia e da perda de plasticidade sináptica. Em condições fisiológicas, o eixo HPA constitui um dos principais sistemas de adaptação ao estresse. (Martins *et al.*, 2026)

O aumento transitório do cortisol compõe uma resposta adaptativa, destinada a mobilizar energia e ajustar diferentes sistemas orgânicos às demandas imediatas. Quando a ameaça é controlada, o cortisol participa do mecanismo de retroalimentação negativa, reduzindo a atividade do hipotálamo e da hipófise e encerrando gradualmente a resposta ao estresse. Fisiologicamente o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH, atua no córtex das glândulas adrenais, promovendo a liberação de glicocorticoides, especialmente o cortisol. (Cui *et al.*, 2024; Martins *et al.*, 2026)

Quando a frequência desse estresse se torna frequente, intensa ou persistente ocorre a transição fisiológica para a patológica. Nessa condição, podem haver alterações no círculo circadiano do cortisol, a sensibilidade dos receptores de glicocorticoides e a falha na retroalimentação negativa (feedback negativo). O ciclo contínuo de ativação do eixo HPA aumenta a exposição do cortisol e redução da capacidade do organismo de se adapta.

Alterações hipocampais reduzem a capacidade de conter a resposta ao estresse, enquanto a exposição prolongada aos glicocorticoides pode, em conjunto, prejudicar a neurogênese, a plasticidade e a integridade sináptica do hipocampo (Cui *et al.*, 2024; Martins *et al.*, 2026)

Consequente existe uma resposta do organismo ao estresse crônico, uma relação bidirecional com o sistema imunológico. Em condições agudas, o cortisol apresenta uma ação, normalmente, anti-inflamatória, contudo, a resposta crônica pode reduzir a sensibilidade dos receptores de glicocorticoides nas células imunes, dessensibilização essa que diminui o efeito do cortisol em conter a resposta imune, permitindo a persistência de uma inflamação sistêmica e central de baixo grau, mesmo sem uma infecção ativa. Acompanhada por alterações na produção de mediadores como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , as próprias citocinas pró-inflamatórias podem estimular componentes do eixo HPA, causando uma retroalimentação entre estresse neuroendócrino e imunidade. (Cavalcante; Gomes; Melgarejo Da Rosa, 2023)

A nível celular, a micróglia constitui a principal população imunológica residente do sistema nervoso central (SNC). Sua ação persistente pode aumentar a produção de mediadores inflamatórios, alterar processos de manutenção e eliminação sináptica e, consequentemente, impactar a conectividade e a transmissão sináptica, alteração tanto regulando a responsividade dos neurônios quanto a saúde da plasticidade neural. Esse estado de ativação também pode estimular o eixo HPA, criando um ciclo de retroalimentação em que níveis elevados de glicocorticoides favorecem ainda mais a ativação microglial. (Cui *et al.*, 2024; Haubert; Barbosa; Savian, 2026).

Os astrócitos, por sua vez, desempenham funções essenciais como recaptação de glutamato, defesa antioxidante, manutenção do ambiente extracelular, suporte metabólico aos neurônios e regulação da transmissão sináptica. A perda ou disfunção dessas células pode enfraquecer a barreira hematoencefálica, comprometer a homeostase dos neurotransmissores, reduzir a proteção contra espécies reativas de oxigênio e prejudicar a plasticidade neural. A redução da densidade de células gliais em regiões como córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala aproxima a hipótese inflamatória da hipótese de remodelação cerebral, sugerindo que a resposta inflamatória inicialmente protetora pode, quando cronificada, contribuir para alterações nos circuitos relacionados ao humor. (Cui *et al.*, 2024; Fries *et al.*, 2023)

Outros fatores estressores como a espécie reativas de oxigênio (ROS), quando em concentrações fisiológicas participam da sinalização, contudo, a produção excessiva de ROS ou a baixa capacidade antioxidante de lidar com eles, também afetam as vias inflamatórias, podendo danificar lipídios, proteínas, DNA e estruturas mitocondriais, além de favorecer a ativação de inflamassomos. Essa ativação e o estresse oxidativo podem estimular o quadro

inflamatório, que por sua vez, pode ampliar a disfunção mitocondrial, e ambas podem prejudicar a sobrevivência e o funcionamento de células neurais. (Fries *et al.*, 2023; Singhal *et al.*, 2014)

A persistência desses processos pode alcançar o nível sináptico e estrutural. A inflamação, os glicocorticoides e o estresse oxidativo podem afetar a produção e a liberação de neurotransmissores, a excitabilidade da membrana, a formação dendrítica de sinapses, a expressão de genes sinápticos e a disponibilidade de fatores neurotróficos. Nessa interpretação, a alteração sináptica não é produzida por uma única causa, mas constitui um ponto de convergência funcional no qual diferentes processos modificam os circuitos relacionados ao humor, à cognição e ao comportamento. (Fries *et al.*, 2023)

O estresse crônico promove a desregulação do eixo HPA, reduzindo o controle exercido pelos glicocorticoides e favorecendo uma resposta inflamatória persistente. Nesse contexto, citocinas inflamatórias, ROS, disfunção mitocondrial, ativação do inflamassoma, glicocorticoides e estresse oxidativo impactam diretamente os astrócitos, a micróglia, a expressão de moléculas neuroprotetoras e a integridade da barreira hematoencefálica. (Fries *et al.*, 2023; Lei *et al.*, 2025)

Esses mecanismos convergem sobre a sinapse, considerada o núcleo funcional das alterações associadas ao TDM. Os glicocorticoides e o estresse oxidativo afetam a produção e a liberação de neurotransmissores, a excitabilidade da membrana e a expressão de genes sinápticos. Como consequência, a plasticidade neuronal e a atividade sináptica são comprometidas, contribuindo para a remodelação funcional e estrutural dos circuitos cerebrais. (Cui *et al.*, 2024)

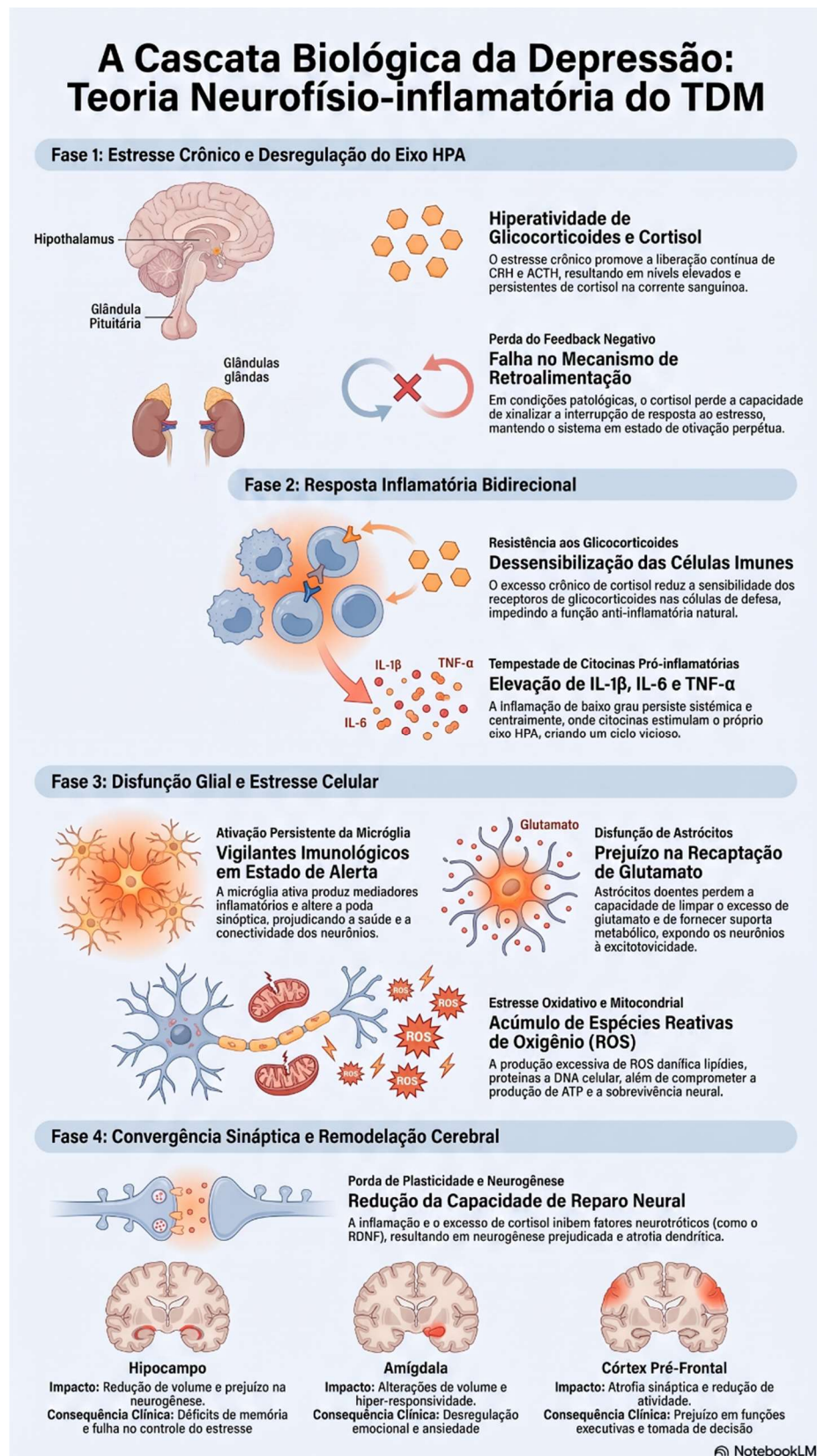
A persistência desses processos pode levar à perda de sinapses, à redução do volume de regiões corticais e subcorticais e a alterações na mielinização. Entre as áreas mais afetadas estão o hipocampo, a amígdala, o córtex pré-frontal e o córtex cingulado anterior. Essas regiões não exercem funções isoladas, pois integram circuitos relacionados à memória, à avaliação emocional, à resposta ao estresse, à tomada de decisão, à recompensa e ao controle cognitivo (Fries *et al.*, 2023; Lei *et al.*, 2025).

Entretanto, esse modelo não se manifesta de forma uniforme em todos os indivíduos. O perfil mais consistente é o de uma condição biologicamente heterogênea, na qual diferentes combinações de alterações neuroendócrinas, imunológicas, genéticas, metabólicas e sinápticas podem resultar em manifestações clínicas semelhantes. Essa diversidade de mecanismos reforça a complexidade do transtorno e a necessidade de abordagens integrativas para compreender sua fisiopatologia (Hernany Dias *et al.*, 2016).

"O infográfico ilustra a Teoria Neurofísio-inflamatória do Transtorno Depressivo Maior (TDM), que propõe a convergência funcional de três vias principais: a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), a inflamação sistêmica/central e a remodelação neuroestrutural. Sob a influência do estresse crônico, ocorre uma falha na retroalimentação negativa do eixo HPA, resultando na exposição prolongada aos glicocorticoides. Concomitantemente, essa resposta crônica promove a dessensibilização dos receptores de glicocorticoides nas células imunes, estabelecendo um quadro de inflamação de baixo grau caracterizado pela elevação de mediadores como IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

Em nível celular, a neuroinflamação é perpetuada pela ativação persistente da micróglia e pela disfunção dos astrócitos, o que compromete a barreira hematoencefálica, a recaptação de glutamato e o controle do estresse oxidativo (excesso de espécies reativas de oxigênio - ROS). Todas essas alterações neuroendócrinas e imunológicas convergem sobre a sinapse, induzindo perda de plasticidade, alteração na excitabilidade da membrana e prejuízos na neurogênese. A persistência dessa disfunção sináptica conduz, em última instância, à remodelação cerebral, evidenciada pela redução de volume e perda de conectividade em regiões críticas para a regulação do humor e da cognição, como o hipocampo, a amígdala e os córtices pré-frontal e cíngulo anterior."

Figura 4: Teoria Neurofísio-Inflamatória do TDM: Interação Bidirecional entre Eixo HPA, Sistema Imunológico e Remodelação Cerebral.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.4.2 Hipótese da arquitetura genética em rede e Epigenética.

A atual compreensão da fisiopatologia do transtorno depressivo maior (TDM) tem cada vez mais substituído a busca por genes individuais e específicos associados à doença por um modelo baseado na interação entre múltiplas vias biológicas. Contexto esse, que se baseia a hipótese da arquitetura genética em rede, que propõe que o TDM possui natureza altamente poligênica, na qual centenas de variantes genéticas exercem pequenos efeitos individuais, mas convergem funcionalmente sobre processos biológicos semelhantes relacionados ao desenvolvimento, funcionamento e plasticidade do sistema nervoso central. Dessa forma, a suscetibilidade ao TDM não decorre da ação isolada de um único gene, mas da interação coordenada entre diferentes redes moleculares que regulam a neurotransmissão, a organização sináptica, a neuroplasticidade e a resposta ao estresse (Dias; Bortoloti; Hamani, 2024).

O estudo mais recente sobre o tema, sendo boa parte Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) realizado para depressão identificou 178 loci de risco e 223 variantes independentes associadas ao TDM, evidenciando a elevada complexidade genética da doença. Diferentes conjuntos de genes diferencialmente expressos convergem para processos neuroimunológicos. Assim, diferentes conjuntos de genes diferencialmente expressos convergem para processos neuroimunológicos semelhantes, identificando ainda genes compartilhados entre estudos genômicos e transcriptômicos, capazes de discriminar pacientes com TDM de controles saudáveis. Esses resultados sugerem que diferentes alterações genéticas podem produzir fenótipos biológicos convergentes, reforçando a existência de uma arquitetura funcional organizada em redes (Dias; Bortoloti; Hamani, 2024; Fries *et al.*, 2023).

Entretanto, a predisposição genética, por si só, não explica o desenvolvimento do transtorno depressivo maior. Nesse cenário, a hipótese epigenética surge como um mecanismo capaz de integrar predisposição hereditária e fatores ambientais. Enquanto a genética determina a susceptibilidade biológica basal do indivíduo, a epigenética descreve modificações na expressão gênica induzidas por experiências ambientais, sem alteração da sequência do DNA. Entre os mecanismos discutidos pelos autores encontram-se a metilação do DNA, modificações de histonas, microRNAs e RNAs não codificadores, capazes de modular genes relacionados à formação de circuitos neurais, plasticidade sináptica, neurotransmissão e resposta ao estresse. (Fries *et al.*, 2023)

Sob essa perspectiva, a epigenética representa a principal interface entre ambiente e biologia. Estressores ambientais, traumas e experiências adversas podem promover alterações epigenéticas persistentes, modificando a atividade de genes envolvidos na organização

sináptica, na neuroplasticidade e na resposta neuroendócrina ao estresse. Assim, a suscetibilidade genética não deve ser compreendida como um fator determinístico, mas como um componente dinâmico continuamente modulado pelas experiências de vida. A integração entre genética, epigenética e fatores ambientais constitui, portanto, uma das principais bases para explicar a heterogeneidade clínica observada entre indivíduos diagnosticados com TDM. Essa visão também é compatível com a abordagem neuroimunológica sistêmica proposta por Dias, segundo a qual diferentes alterações genômicas e transcriptômicas convergem sobre vias biológicas comuns, ao invés de dependerem da alteração de um único gene causal. (Dias; Bortoloti; Hamani, 2024; Singhal *et al.*, 2014)

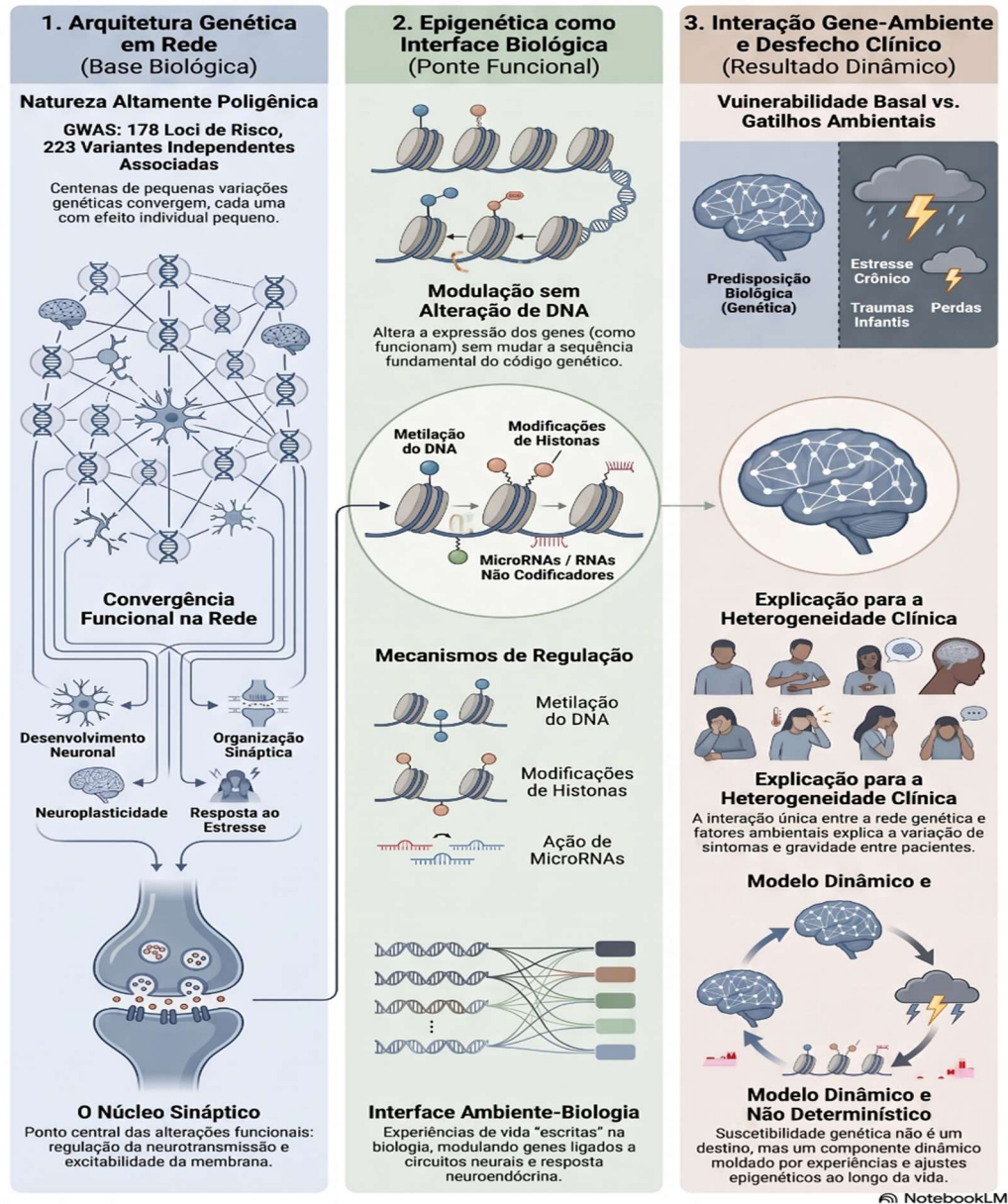
O infográfico sintetiza a compreensão contemporânea da fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM) sob a perspectiva da hipótese da arquitetura genética em rede e da epigenética. Em oposição a um modelo monogênico, o TDM apresenta uma natureza altamente poligênica, na qual centenas de variantes genéticas de pequeno efeito – incluindo os 178 loci de risco e 223 variantes independentes identificados por estudos de associação genômica ampla (GWAS) – convergem funcionalmente sobre redes moleculares que regulam a neurotransmissão, a neuroplasticidade e a resposta ao estresse.

Entretanto, a suscetibilidade genética determina apenas a vulnerabilidade biológica basal do indivíduo. O desenvolvimento clínico do transtorno é dinamicamente modulado pela epigenética, que atua como a principal interface entre a biologia e o ambiente. Por meio de mecanismos como metilação do DNA, modificação de histonas e atuação de microRNAs, eventos estressores, traumas e adversidades ambientais promovem alterações persistentes na expressão dos genes sem modificar a sequência do DNA. Esta integração entre predisposição poligênica e regulação epigenética ambiental oferece o substrato fisiológico que explica a vasta heterogeneidade fenotípica observada entre os indivíduos com diagnóstico de TDM."

pelo Estresse.

A Arquitetura Genética e Epigenética do Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Transição do modelo de gene único para a rede poligênica e a mediação epigenética da vulnerabilidade genética e ambiental.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.4.3 Hipótese Psicossocial

A hipótese psicossocial parte do pressuposto de que fatores ambientais exercem papel fundamental no desencadeamento e na modulação do transtorno depressivo maior. Entretanto, os artigos analisados não tratam esses fatores como causas isoladas da doença, mas como

estímulos capazes de interagir com a susceptibilidade biológica previamente existente. Eventos como trauma, perdas importantes, desemprego, divórcio e exposição prolongada ao estresse figuram entre os principais fatores psicossociais associados ao desenvolvimento do TDM, especialmente quando ocorrem em indivíduos geneticamente predispostos (Marx *et al.*, 2023).

Essa hipótese encontra respaldo na estreita comunicação entre ambiente e sistemas biológicos reguladores do estresse. A exposição repetida a eventos adversos pode ativar de maneira persistente o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA), desencadeando aumento da secreção de CRH, ACTH e glicocorticoides. Quando essa ativação se torna prolongada, ocorrem alterações na regulação hormonal, na sensibilidade aos glicocorticoides e na comunicação entre sistema nervoso e sistema imunológico, favorecendo o estabelecimento de um estado inflamatório persistente e alterações na plasticidade cerebral. Dessa forma, a hipótese psicossocial fornece o contexto ambiental necessário para compreender como fatores externos podem iniciar ou amplificar mecanismos neurobiológicos associados ao TDM (Cui *et al.*, 2024; Martins *et al.*, 2026).

Alguns trabalhos puderam demonstrar que fatores ambientais não atuam isoladamente, mas modificam redes moleculares previamente determinadas pela suscetibilidade genética e pela regulação epigenética. Assim, diferentes indivíduos podem responder de maneira distinta ao mesmo evento estressor, uma vez que a resposta depende da interação entre arquitetura genética, mecanismos epigenéticos, redes neuroimunológicas e funcionamento sináptico. Essa perspectiva reforça a compreensão contemporânea de que o ambiente não determina a depressão de forma direta, mas influencia continuamente a organização funcional das vias biológicas envolvidas na doença (Fries *et al.*, 2023).

3.4.4 Síntese de achados

Tabela 1: Síntese das teorias que tentam explicar a fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior.

Hipótese	Mecanismo central	Principais mediadores/estruturas	Evidências descritas no artigo	Limitações apontadas
Monoaminérgica (neurotransmissores)	Redução da neurotransmissão de serotonina, dopamina e noradrenalina	5-HT, DA, receptores serotoninérgicos; astrócitos	Redução de 5-HT e seus precursores; NE; eficácia antidepressivos (SSRIs/SNRIs); participação astrócitos regulação	Não explica todos os casos de depressão; resposta de terapêutica na incompleta

Hipótese	Mecanismo central	Principais mediadores/estruturas	Evidências descritas no artigo	Limitações apontadas
Eixo (estresse)	HPA Hiperatividade do eixo HPA → aumento de glicocorticoides	CRH, ACTH, cortisol; hipotálamo, hipófise, adrenais; hipocampo e PFC	Aumento de cortisol em pacientes; alterações no feedback negativo; associação com estresse crônico	Não explica isoladamente a doença; difícil dissociar de fatores ambientais
Inflamatória	Neuroinflamação e aumento de citocinas pró-inflamatórias	IL-1 β , IL-6, TNF- α ; inflamação de microglia e astrócitos	Aumento de citocinas em pacientes; ativação inflamatória associada a sintomas depressivos; envolvimento do NLRP3	Relação causal ainda complexa; a inflamação pode ser causa ou consequência
Genética epigenética	Suscetibilidade e genética interação ambiente	Genes: PCLO, DRD2, GRIK5, GRM5, CACNA1E, CACNA2D1; alterações epigenéticas	Herdabilidade de 30–50%; múltiplos loci associados ao risco; interação com estresse	Nenhum gene isolado explica a doença; efeito individual pequeno
Remodelação cerebral	Alterações estruturais funcionais cérebro	Hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal; astrócitos; GFAP; AQP4	Redução de células gliais; alterações sinápticas; prejuízo na plasticidade e neurogênese	Difícil determinar causa vs consequência; evidência muitas vezes indireta
Psicossocial	Eventos estressantes desencadeiam alterações biológicas	Estresse, trauma, eventos de vida adversos	Associação entre eventos adversos e início da depressão; ativação do eixo HPA	Mecanismos biológicos subjacentes ainda não totalmente definidos

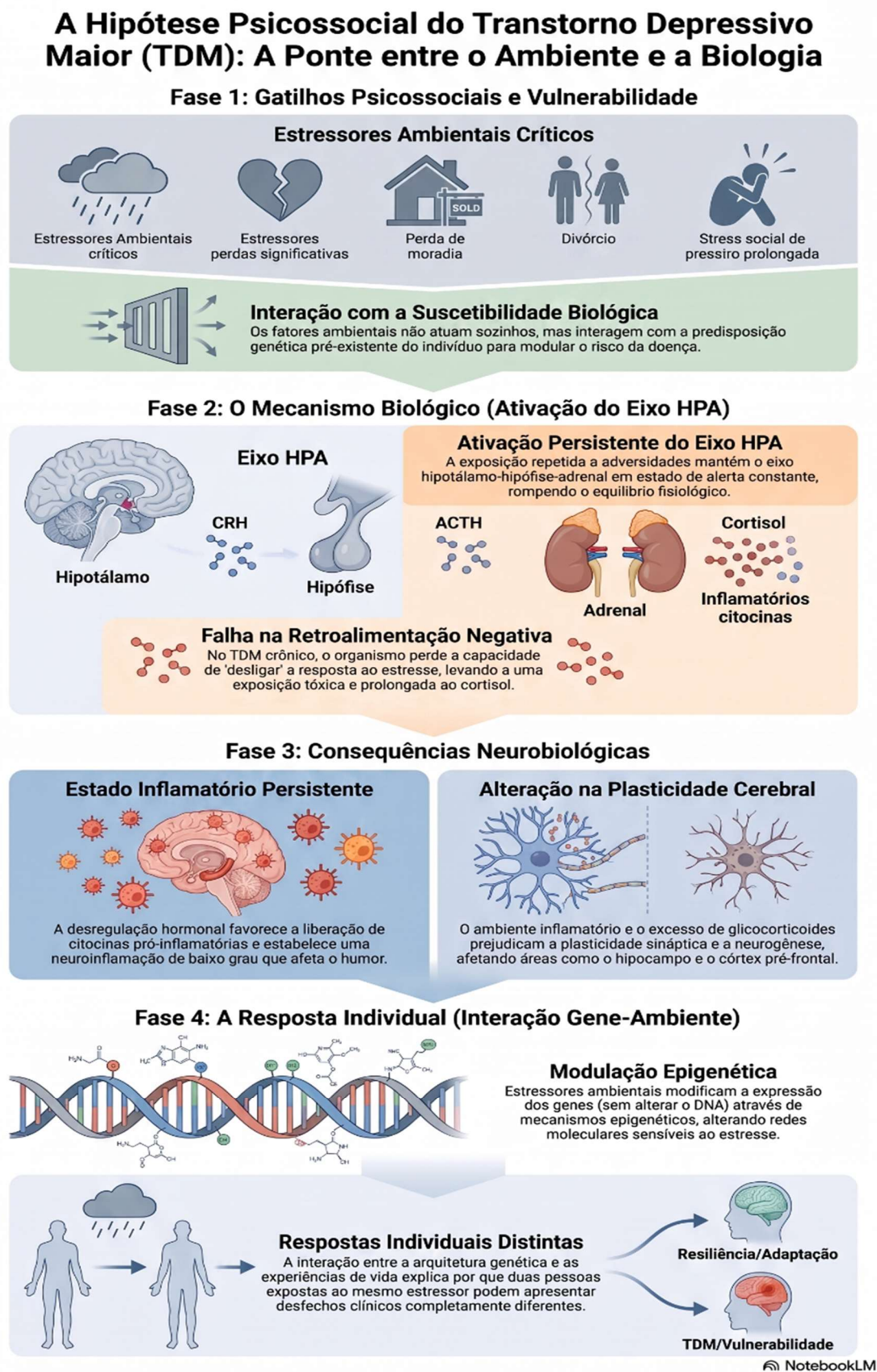
Fonte: Tabela criada pelo autor, 2026.

O infográfico sintetiza a Hipótese Psicossocial do Transtorno Depressivo Maior (TDM), demonstrando que fatores ambientais — como traumas, perdas significativas, desemprego, divórcio e exposição prolongada ao estresse — exercem um papel fundamental no desencadeamento e na modulação da doença. É importante ressaltar que esses eventos não atuam como causas isoladas, mas atuam como estímulos que interagem com a suscetibilidade biológica previamente existente do indivíduo. A exposição repetida a essas adversidades promove a ativação persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que eleva a secreção de CRH, ACTH e glicocorticoides.

Quando essa hiperativação neuroendócrina se prolonga, ocorrem alterações significativas na regulação hormonal e na comunicação entre os sistemas nervoso e imunológico, favorecendo o estabelecimento de um quadro inflamatório persistente e

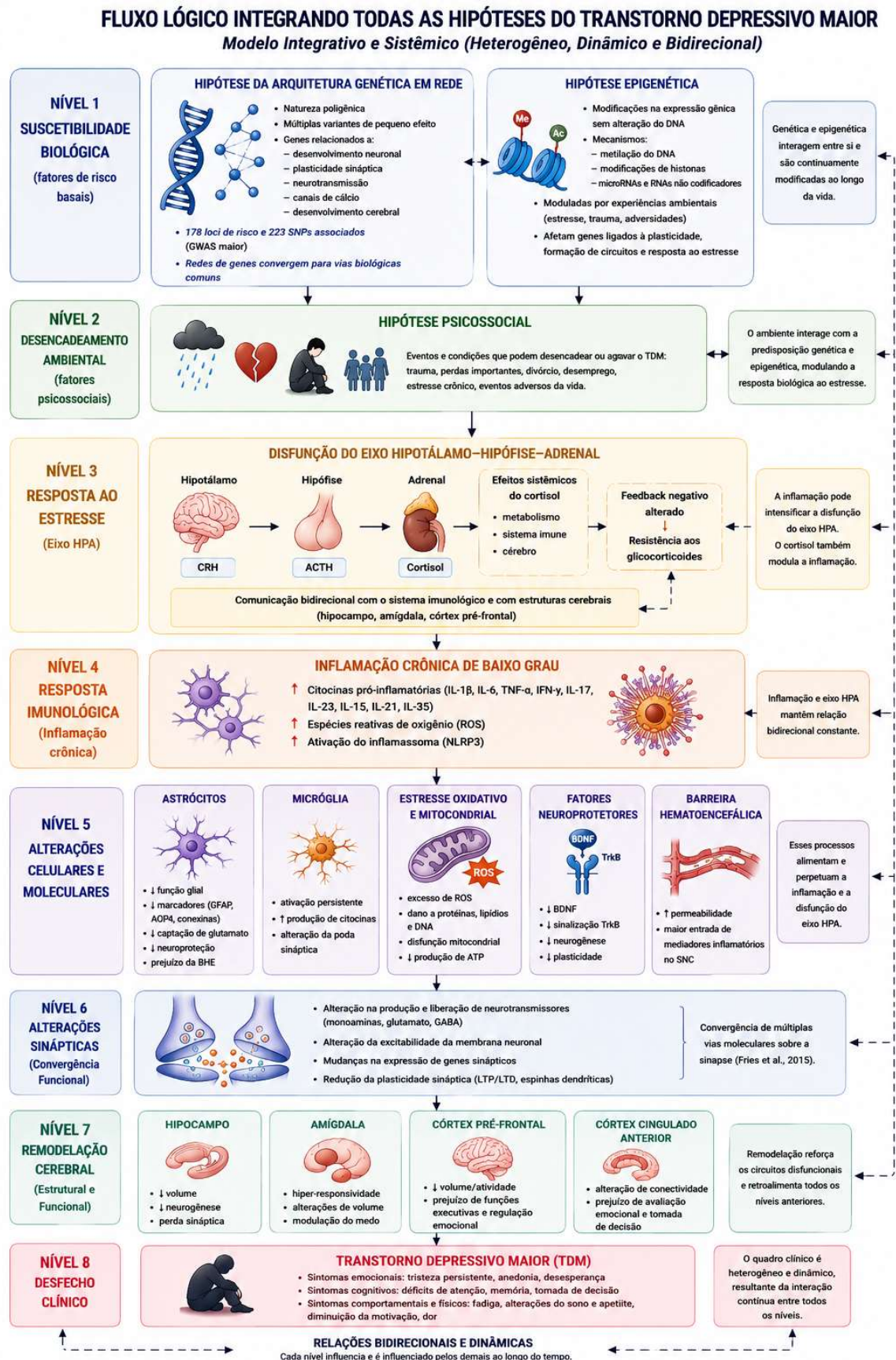
provocando alterações prejudiciais na plasticidade cerebral. Por fim, a representação ilustra a complexa interação gene-ambiente, mostrando que os fatores ambientais modificam ativamente as redes moleculares estabelecidas pela suscetibilidade genética e regulação epigenética. Essa interação dinâmica explica a razão pela qual diferentes indivíduos apresentam respostas distintas a um mesmo evento estressor, reforçando a visão de que o ambiente influencia de forma contínua a organização funcional das vias biológicas envolvidas no TDM."

Figura 6: Hipótese Psicossocial do Transtorno Depressivo Maior: Interação entre Estressores Ambientais e Suscetibilidade Biológica



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

Figura 7: Análise Integrativa E Sistêmica Das Redes Neuroimunológicas No transtorno.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.5 Carga Global da Depressão

3.5.1 Conceito de carga global da doença

A carga global da doença representa uma medida utilizada para quantificar o impacto das doenças na população, considerando simultaneamente os efeitos da mortalidade precoce e da incapacidade. Para essa finalidade, os estudos do Global Burden of Disease (GBD) utilizam indicadores padronizados que permitem comparar doenças de diferentes naturezas e estimar seu impacto sobre a saúde pública mundial. Entre essas métricas destacam-se os Disability-Adjusted Life Years (DALYs), os Years of Life Lost (YLLs) e os Years Lived with Disability (YLDs), amplamente empregados para avaliar doenças crônicas, infecciosas e transtornos mentais (World Health Organization, 2017, 2025a).

3.5.2 Years of Life Lost (YLL)

Os Years of Life Lost (YLLs), ou anos de vida perdidos por morte prematura, são um indicador que mede o impacto da mortalidade precoce na carga de doença. Além de contabilizar o número de óbitos, considera a idade em que essas mortes ocorreram em relação a uma expectativa de vida de referência. Quanto mais jovem ocorre o óbito, maior será o número de YLLs, uma vez que representa maior quantidade de anos potenciais de vida perdidos. O cálculo dos YLLs consiste na multiplicação do número de mortes por determinada causa pelos anos de vida esperados na idade em que ocorreu cada óbito (GBD, 2022).

Existem alguns fatores de confundimento que podem alterar a real análise dos YLLs, como mortes registradas em outras categorias de causa de morte. Por exemplo, doenças cardiovasculares agravadas pela depressão ou acidentes fatais classificados apenas como acidentes podem subestimar os YLLs diretamente atribuídos aos transtornos mentais, mascarando seu verdadeiro impacto sobre a saúde pública.(GBD, 2022)

Tabela 2: Exemplo ilustrativo do calculo dos YLLs

Idade do óbito	Expectativa de vida	Anos de vida perdidos (YLLs)	10 mortes nessa idade
30 anos	80 anos	50 anos	500 YLLs
65 anos	80 anos	15 anos	150 YLLs
75 anos	80 anos	5 anos	50 YLLs

Tabela criada pelo autor, 2026.

3.5.3 Years Lived with Disability (YLD)

Os Years Lived with Disability (YLDs), ou anos vividos com incapacidade, medem a perda de saúde decorrente da experiência de uma doença incapacitante, mesmo quando esta não resulta em morte. O indicador combina duas dimensões: a prevalência da condição na população e seu peso de incapacidade, que varia de 0 (saúde plena) a 1 (perda total da saúde). Condições altamente prevalentes, persistentes, recorrentes ou gravemente incapacitantes podem produzir elevada quantidade de YLDs mesmo apresentando baixa mortalidade direta. Esse aspecto torna os YLDs particularmente relevantes para avaliar transtornos mentais, que frequentemente comprometem o bem-estar emocional, cognitivo, social e ocupacional durante longos períodos. (GBD, 2022; World Health Organization, 2022b)

Os YLDs são fundamentais para compreender o impacto de doenças que não matam, mas limitam intensamente a funcionalidade das pessoas. Eles complementam os YLLs, permitindo uma visão mais abrangente da carga global da doença. No caso da depressão, devido ao seu caráter frequentemente crônico e recorrente, os YLDs representam a maior parcela da carga atribuída aos DALYs. Seu cálculo corresponde à multiplicação da prevalência da doença pelo respectivo peso de incapacidade. (GBD, 2022; World Health Organization, 2022b)

Tabela 3: Exemplo ilustrativo do cálculo dos YLDs

Condição	Prevalência	Peso de incapacidade	YLDs totais
Depressão	1.000	0,35	350
Enxaqueca crônica	2.000	0,43	860
AVC	1.500	0,51	765

Tabela criada pelo autor, 2026.

3.5.4 Disability-Adjusted Life Years (DALY)

Os indicadores DALY (Disability-Adjusted Life Years), YLL (Years of Life Lost) e YLD (Years Lived with Disability) são utilizados para mensurar o impacto real das doenças na população. Dessa forma, o DALY permite compreender de forma integrada o impacto, por exemplo, da depressão e de seus desfechos mais graves, evidenciando sua relevância para a saúde pública global. Nos transtornos depressivos, o maior impacto ocorre por meio dos YLD, devido à alta prevalência e à duração prolongada da doença, mas o cálculo também leva em

conta os YLL (Evans-Lacko *et al.*, 2018; World Health Organization, 2025a).

Já Disability-Adjusted Life Year (DALY), ou ano de vida ajustado por incapacidade, é uma medida que sintetiza a carga total de uma doença ao reunir, em um único indicador, tanto a mortalidade precoce quanto a incapacidade. Conceitualmente, cada DALY equivale a um ano de vida saudável perdido pela população. Essa métrica permite comparar condições muito diferentes entre si, como doenças infecciosas, cânceres, doenças cardiovasculares e transtornos mentais, oferecendo uma visão integrada do impacto na saúde da população. Um DALY é calculado pela soma dos YLLs e dos YLDs.

Tabela 4: Exemplo ilustrativo do cálculo dos DALYs

Condição	YLLs	YLDs	DALYs totais
Doença fatal precoce	4.000	200	4.200
Doença crônica incapacitante	500	2.000	2.500
Depressão	700	350	1.050

Tabela criada pelo autor,2026.

3.5.5 Impacto da depressão na carga global de doença

Em relação aos transtornos depressivos, em 2017, a contagem global de DALYs apresentou contribuição de 1,72%, correspondendo à 15ª causa global de DALYs, à 3ª causa global de YLDs e respondendo por 5,05% dos YLDs mundiais (Bonadiman *et al.*, 2020).

Especificamente, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) foi responsável por 37,20 milhões de YLDs, representando 29,7% dos YLDs atribuídos aos transtornos mentais. O mesmo estudo afirma que o TDM corresponde a aproximadamente 80% dos YLDs dos transtornos depressivos, reforçando que, dentro dessa categoria, o TDM constitui o principal componente responsável pela incapacidade (Yan *et al.*, 2024)

No cenário internacional, o estudo específico sobre TDM de Yan et al. (2024) mostra que países com baixo índice sociodemográfico (SDI) apresentaram as maiores taxas padronizadas de incidência de TDM, com destaque para Uganda e Palestina. O mesmo estudo identificou que mulheres apresentaram taxas padronizadas 1,6 vez maiores que homens globalmente, variando de 1,2 vez na Oceania a 2,2 vezes na América Latina Tropical. Os autores atribuíram frações globais dos YLDs por TDM a fatores de risco socialmente determinados, sendo 8,43% atribuídos à violência por parceiro íntimo, 5,46% ao abuso sexual infantil e 4,86% ao bullying em 2019 (Xu, Yan *et al.*, 2024; Yan *et al.*, 2024).

Já em 2023, os transtornos mentais responderam por 171 milhões de DALYs globais, equivalentes a 6,1% de todos os DALYs, tornando-se a 5ª principal causa global de DALYs, acima da 12ª posição ocupada em 1990. Também passaram a representar a principal causa global de YLDs, respondendo por 17,3% dos YLDs mundiais. Para o TDM, a taxa padronizada de prevalência aumentou de 2.258 por 100 mil habitantes em 2019 para 2.806 por 100 mil em 2020, atingindo 2.819 por 100 mil em 2021 e mantendo-se elevada em 2.815 por 100 mil em 2023, representando aumento aproximado de 24,3% desde 2019 (Santomauro *et al.*, 2026).

No Brasil, Bonadiman *et al.* (2020) observaram que os transtornos depressivos foram responsáveis por elevada carga de incapacidade desde 1990, especialmente entre mulheres adultas, pessoas em idade produtiva e residentes na Região Sul. Em 2017, a prevalência de transtornos depressivos foi de 3,30%, variando de 3,79% em Santa Catarina a 2,78% no Pará. Entre 1990 e 2017, houve aumento de 55,19% no número de YLDs. No ranking nacional, os transtornos depressivos ocuparam a 4ª posição entre as causas de YLDs e a 13ª posição entre as causas de DALYs ((Bonadiman *et al.*, 2020).

3.5.6 Depressão como principal causa de incapacidade

Assim, a evidência disponível sustenta que a gravidade epidemiológica da depressão e do TDM se expressa principalmente por incapacidade funcional prolongada, e não por mortalidade diretamente atribuída nos modelos do GBD. Isso não significa que a depressão não esteja relacionada à mortalidade. A revisão publicada na Nature Reviews Disease Primers (2023) afirma que o TDM está associado à mortalidade prematura, em parte por comorbidades físicas e em parte por suicídio. O estudo também informa que o TDM constitui a principal causa de anos de vida perdidos por suicídio e aumenta em aproximadamente 20 vezes o risco de morte por suicídio em comparação com indivíduos sem TDM (Marx *et al.*, 2023).

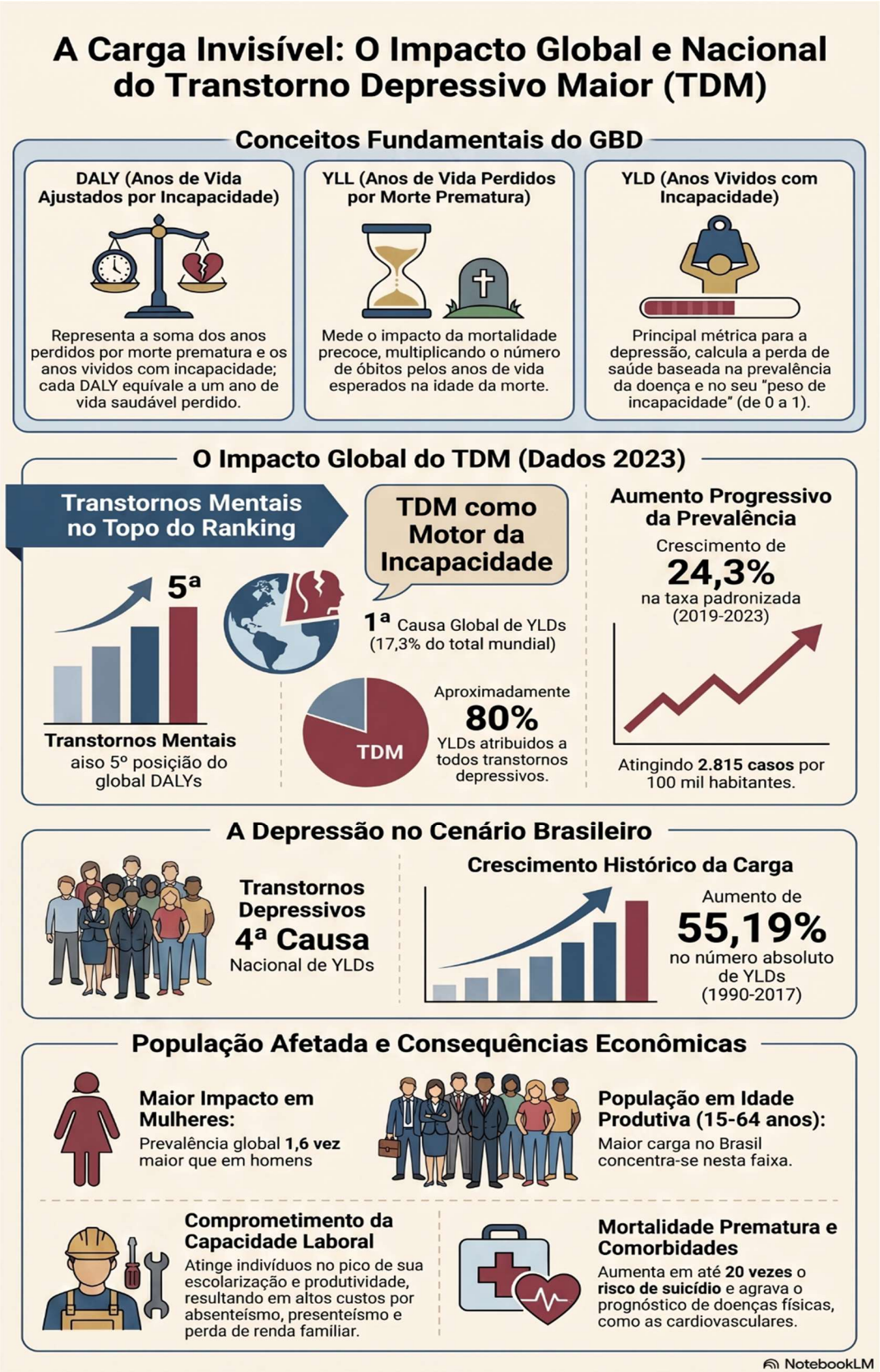
A incapacidade decorrente da depressão concentra-se principalmente na população em idade produtiva. O estudo brasileiro relata que a maior proporção de YLDs ocorreu entre indivíduos de 15 a 64 anos e entre mulheres. Esse intervalo corresponde ao período de maior escolarização, inserção no mercado de trabalho, produtividade econômica, geração de renda e manutenção familiar. Assim, a carga da depressão ultrapassa o sofrimento individual, repercutindo diretamente na funcionalidade social e ocupacional (Bonadiman; Naghavi; Melo, 2022).

A revisão da Nature Reviews Disease Primers (2023) também sustenta a relação entre TDM e determinantes sociais, descrevendo associação com estigma, comorbidades físicas, pior qualidade de vida e piores desfechos educacionais, ocupacionais e relacionais. Além disso, identifica fatores ambientais, como pobreza, eventos negativos recentes e maus-tratos na infância, entre os determinantes do TDM (Marx *et al.*, 2023). No Brasil, Bonadiman et al. destacam que os transtornos depressivos geram sofrimento pessoal e familiar, prejuízo funcional e elevados custos para os sistemas de saúde e de seguridade social (Bonadiman; Naghavi; Melo, 2022).

O infográfico ilustra a Carga Global da Doença associada ao Transtorno Depressivo Maior (TDM), sintetizando o impacto da patologia por meio de indicadores padronizados do *Global Burden of Disease* (GBD). A representação diferencia as métricas DALY (anos de vida ajustados por incapacidade), YLL (anos de vida perdidos por morte prematura) e YLD (anos vividos com incapacidade). Diferentemente de condições caracterizadas por alta mortalidade direta, a gravidade epidemiológica da depressão expressa-se substancialmente pelos YLDs, em virtude de sua alta prevalência, persistência e curso frequentemente crônico e incapacitante.

Os dados globais mais recentes (2023) demonstram que os transtornos mentais se consolidaram como a principal causa mundial de incapacidade, respondendo por 17,3% de todos os YLDs globais, além de ocuparem a 5ª posição na contagem geral de DALYs. Dentro dessa categoria, o TDM é o principal responsável pela incapacidade. No cenário nacional, os transtornos depressivos também representam um enorme desafio, ocupando a 4ª posição no ranking brasileiro de causas de YLDs. O esquema ressalta ainda que esse profundo impacto recai, predominantemente, sobre a população feminina e os indivíduos em plena idade produtiva (entre 15 e 64 anos), repercutindo de forma severa no bem-estar individual, no absenteísmo, na capacidade laboral e na seguridade social."

Figura 8: O Transtorno Depressivo Maior como Principal Causa de Incapacidade (YLD) e seu Impacto Global.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.6 Impacto econômico

O impacto socioeconômico do TDM decorre principalmente de seu caráter incapacitante, afetando simultaneamente a esfera pessoal, social e profissional. O transtorno está associado ao aumento do absenteísmo, do presenteísmo, da perda da capacidade produtiva, dos gastos em saúde, das despesas sociais e da mortalidade prematura. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (UNDP) destacam que essas consequências repercutem diretamente sobre governos e empregadores, reduzindo a participação na força de trabalho, diminuindo a produtividade, reduzindo a arrecadação tributária e aumentando os custos assistenciais (Evans-Lacko *et al.*, 2018).

3.6.1 Gastos com tratamento

Existem medidas e orientações apresentadas em um guia elaborado conjuntamente pela OMS e pela UNDP em 2021, que descreve um modelo de cálculo econômico baseado em indicadores como PIB, PIB per capita, PIB por trabalhador, participação na força de trabalho, desemprego, prevalência e mortalidade. A partir desses parâmetros, estima-se a produtividade perdida em decorrência do absenteísmo, da redução da capacidade laboral e da mortalidade prematura (World Health Organization, 2021b).

Um estudo envolvendo informações de 36 países, conduzido por Santomauro *et al.* (2024), desenvolveu projeções econômicas para o período de 2016 a 2030, utilizando projeções populacionais das Nações Unidas, estimativas de prevalência, epidemiologia da depressão e ansiedade e custos específicos de cada país (Santomauro *et al.*, 2024).

3.6.2 Ganhos com o tratamento

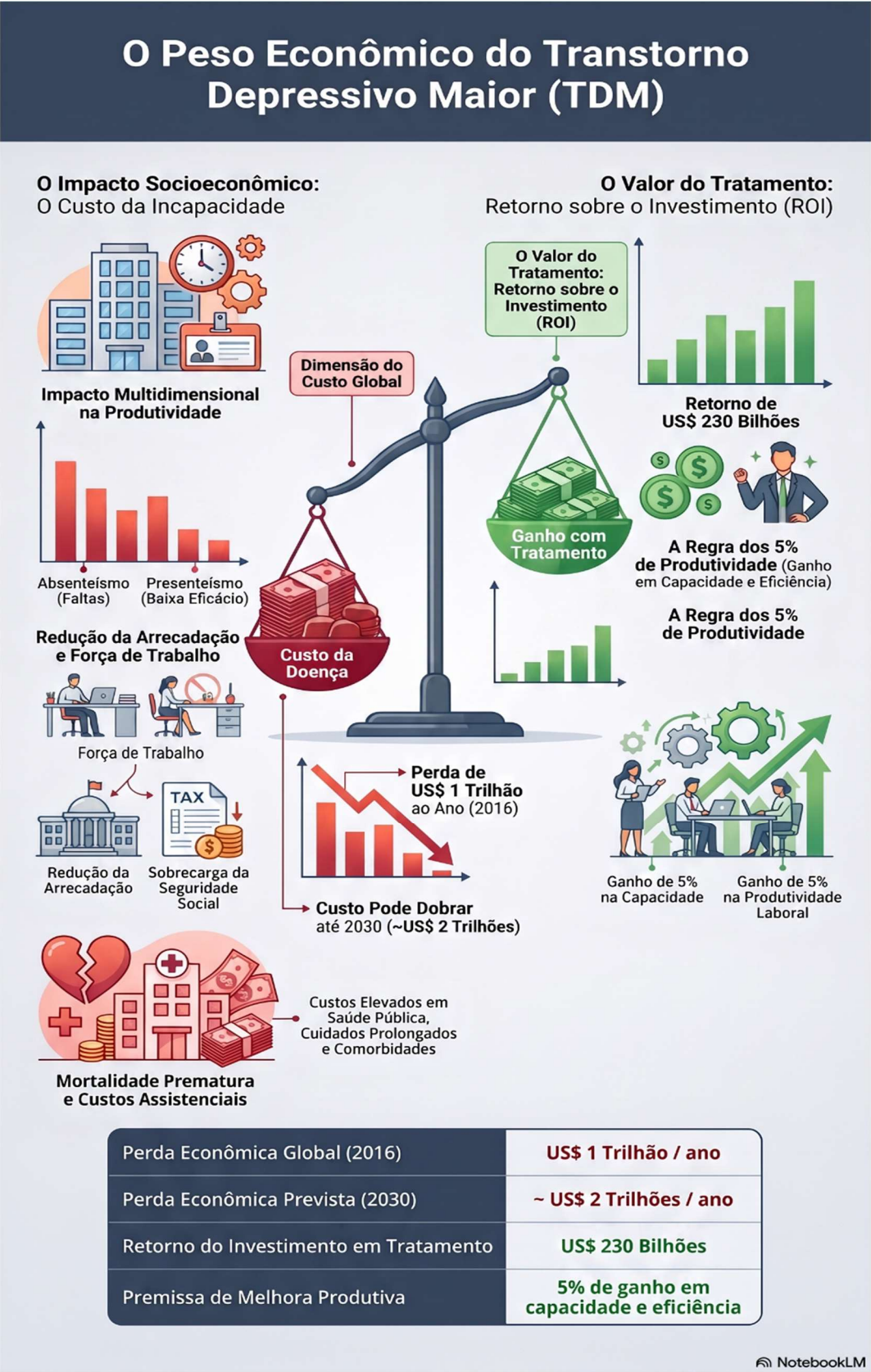
Com base nessas projeções, estimou-se que os transtornos mentais comuns geravam, em 2016, perda econômica global aproximada de US\$ 1 trilhão por ano, com previsão de quase duplicação desse valor até 2030. O mesmo estudo estimou que o investimento em tratamento especificamente para o TDM poderia gerar retorno econômico de aproximadamente US\$ 230 bilhões, considerando melhora de 5% na capacidade para o trabalho e de 5% na produtividade laboral (Santomauro *et al.*, 2024; Stack, 2021).

O infográfico 9 sintetiza o expressivo impacto socioeconômico do Transtorno

Depressivo Maior (TDM), evidenciando que as consequências da doença afetam simultaneamente as esferas pessoal, social e profissional. Devido ao seu caráter incapacitante, o TDM está fortemente associado ao aumento do absenteísmo, ao presenteísmo, à perda da capacidade produtiva e à mortalidade prematura. Esse cenário onera governos e empregadores, resultando em menor participação na força de trabalho, redução da arrecadação tributária e aumento dos custos assistenciais e previdenciários.

Projeções internacionais demonstram a magnitude desse impacto: os transtornos mentais comuns geravam uma perda econômica global de aproximadamente US 230 bilhões, benefício fundamentado em uma melhora de 5% na capacidade para o trabalho e de 5% na produtividade laboral dos indivíduos tratados.

Figura 9: Consequências Econômicas do TDM: Da Perda de Produtividade Laboral aos Ganhos com a Ampliação do Tratamento.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.7 Suicídio e Transtorno Depressivo Maior

O transtorno depressivo maior (TDM) pode apresentar ideação, planejamento e tentativa de suicídio entre suas manifestações de maior gravidade. Embora o comportamento suicida não ocorra exclusivamente em pessoas com depressão, os transtornos depressivos apresentam taxas expressivas de ideação e tentativas, particularmente em serviços especializados e em populações hospitalizadas. Estudos com pacientes psiquiátricos demonstram que a frequência desses desfechos varia conforme a gravidade clínica, o ambiente assistencial, entretanto, nem todas as pessoas com ideação desenvolvem planejamento ou realizam uma tentativa, e algumas tentativas podem ocorrer com planejamento limitado. A presença de comorbidades e as características da população investigada podem influenciar a gravidade (Belsiyal; Rentala; Das, 2022; Sokero, 2006).

3.7.1 Conceitos fundamentais

O comportamento suicida compreende manifestações relacionadas ao desejo, à consideração ou à execução de ações destinadas a provocar a própria morte. Nesse conjunto podem ser diferenciados os pensamentos recorrentes sobre a morte, a ideação suicida, a elaboração de um plano, os atos preparatórios, a tentativa de suicídio e a morte por suicídio. Essas manifestações apresentam diferentes graus de intencionalidade e não constituem obrigatoriamente uma sequência linear, pois nem toda ideação O comportamento suicida compreende manifestações relacionadas ao desejo, à consideração ou à execução de ações destinadas a provocar a própria morte. Nesse conjunto podem ser diferenciados os pensamentos recorrentes sobre a morte, a ideação suicida, a elaboração de um plano, os atos preparatórios, a tentativa de suicídio e a morte por suicídio. Essas manifestações apresentam diferentes graus de intencionalidade e não constituem obrigatoriamente uma sequência linear, pois nem toda ideação evolui para planejamento ou tentativa, assim como algumas tentativas podem ocorrer com planejamento limitado. No contexto do Transtorno Depressivo Maior (TDM), pensamentos de morte, ideação, plano específico e tentativa integram o conjunto de manifestações que podem estar presentes em um episódio depressivo, mas não são exclusivos desse transtorno (American Psychiatric Association, 2019).

A intenção de morrer constitui um elemento central para distinguir a tentativa de suicídio de outras formas de lesão autoprovocada. A autolesão não suicida envolve dano

intencional ao próprio corpo sem expectativa de morte, podendo estar relacionada à redução de estados formas de lesão autoprovocada. A autolesão não suicida envolve dano intencional ao próprio corpo sem expectativa de morte, podendo estar relacionada à redução de estados emocionais negativos ou à obtenção de alívio psicológico. Em contraste, a tentativa pressupõe pelo menos algum grau de intenção de morrer, ainda que o método utilizado apresente baixa letalidade, que não ocorra lesão física grave ou que o ato seja interrompido. Por essa razão, expressões como autolesão, violência autoprovocada e tentativa de suicídio não devem ser utilizadas como sinônimos sem que a intencionalidade seja esclarecida (American Psychiatric Association, 2019; Sokero, 2006)

3.7.2 Ideação suicida

A ideação suicida corresponde à presença de pensamentos relacionados à possibilidade de provocar a própria morte, podendo variar desde considerações inespecíficas sobre morrer até pensamentos mais definidos sobre suicídio. A literatura distingue pensamentos recorrentes de morte, ideação sem plano específico e ideação acompanhada de planejamento, demonstrando que a avaliação clínica não deve se limitar à presença ou ausência do pensamento, mas também considerar sua frequência, duração, intensidade, controlabilidade e associação com intenção de agir (American Psychiatric Association, 2019).

Entre pacientes com TDM, a ideação suicida relaciona-se à gravidade do episódio depressivo, à desesperança, à presença de comorbidades e a adversidades psicossociais. Dificuldades familiares, problemas econômicos, baixo suporte social, acontecimentos negativos e estresse foram associados à ideação, enquanto depressão e desesperança aparecem entre os fatores mais consistentemente relacionados a esse desfecho. Entretanto, esses fatores não permitem prever de forma isolada quais indivíduos realizarão uma tentativa, devendo ser interpretados em conjunto com o histórico clínico e as circunstâncias atuais (Sokero, 2006).

A ideação também possui caráter dinâmico. Em uma amostra de pacientes recentemente hospitalizados por condições psiquiátricas, 67% apresentavam histórico de ideação ao longo da vida, 49% relataram ideação na admissão hospitalar e 6% na avaliação ambulatorial após a alta. Essa variação demonstra que sua intensidade pode se modificar em curto intervalo de tempo e que uma avaliação isolada não é suficiente para caracterizar permanentemente o risco, sendo necessário acompanhamento periódico, sobretudo após hospitalização psiquiátrica (Porter *et al.*, 2022).

Em pacientes internados com transtornos depressivos, Belsiyal, Rentala e Das (2022) identificaram elevada frequência de ideação moderada ou grave. O histórico anterior de comportamento suicida esteve associado à ideação atual, reforçando a importância de investigar episódios prévios durante a avaliação. Contudo, por se tratar de uma amostra hospitalar e clinicamente mais grave, esses resultados não devem ser generalizados para todas as pessoas com depressão atendidas na comunidade ou na atenção primária (Belsiyal; Rentala; Das, 2022).

3.7.3 Planejamento suicida

O planejamento suicida representa uma elaboração mais específica do comportamento pretendido, podendo envolver a escolha do método, do local, do momento e das condições para execução do ato. Diferencia-se da ideação sem plano porque contém maior organização da ação, mas ainda não corresponde, por si só, a uma tentativa. Também deve ser distinguido dos atos preparatórios, nos quais o indivíduo inicia comportamentos dirigidos à viabilização do suicídio, sem necessariamente executar o ato autolesivo.(Belsiyal; Rentala; Das, 2022)

A presença de planejamento não significa que a tentativa ocorrerá inevitavelmente, embora possa indicar maior proximidade da ação em determinados contextos. Em adolescentes internados em serviços psiquiátricos, quase metade relatou ter elaborado um plano e aproximadamente um terço informou pelo menos uma tentativa ao longo da vida. Entre os adolescentes com histórico de plano, cerca de 65% também haviam realizado tentativa, demonstrando que a transição da ideação para o planejamento e deste para a ação ocorre apenas em parte dos indivíduos e depende de outros fatores clínicos e sociais (Alqueza *et al.*, 2023).

O planejamento deve ser avaliado considerando o grau de detalhamento, a disponibilidade do método, a intenção de morrer e as medidas tomadas para evitar interrupção ou resgate. A literatura também reconhece que as tentativas podem variar entre atos amplamente planejados e comportamentos mais impulsivos, sendo o grau de planejamento uma dimensão relevante para a compreensão clínica, mas não um critério suficiente para determinar isoladamente a gravidade ou a letalidade do evento (American Psychiatric Association, 2019).

3.7.4 Tentativa de suicídio

A tentativa de suicídio é definida como um comportamento autoinfligido, de desfecho não fatal, realizado com pelo menos algum grau de intenção de morrer. A ocorrência de lesão física ou a necessidade de hospitalização não são requisitos obrigatórios, pois a consequência do ato pode ser modificada pelo método escolhido, desconhecimento de sua letalidade, ambivalência, intervenção de terceiros ou atendimento precoce. Em populações psiquiátricas de maior gravidade, as tentativas são frequentes. Belsiyal et al. (2022) observaram histórico de tentativa em 48% dos pacientes internados com transtornos depressivos, enquanto estudos com adolescentes hospitalizados identificaram histórico de tentativa em aproximadamente um terço dos participantes (American Psychiatric Association, 2019; Belsiyal; Rentala; Das, 2022).

A tentativa anterior constitui um dos indicadores clínicos mais consistentes de recorrência. Em adolescentes acompanhados em sete centros europeus, 24% daqueles que já haviam realizado tentativa repetiram o comportamento em até um ano, em comparação com 6,8% entre aqueles que estavam na primeira tentativa. O histórico prévio foi associado a aproximadamente três vezes mais chance de repetição, com estimativas de 3,3 na análise inicial e 3,2 no modelo multivariado (Hultén *et al.*, 2001).

O risco de recorrência não permanece constante ao longo do tempo. As evidências apontam que o período imediatamente posterior a uma tentativa, principalmente os dois primeiros anos, constitui uma fase de maior vulnerabilidade. Além da presença de uma tentativa anterior, devem ser avaliados sua frequência, proximidade temporal, método empregado, letalidade, intenção suicida e condições precipitantes. Pessoas com múltiplas tentativas anteriores e maior intenção suicida apresentam risco particularmente elevado, indicando a necessidade de seguimento intensivo e continuidade do cuidado após alta hospitalar ou atendimento de emergência. Esses achados indicam a necessidade de diferenciar os perfis associados à recorrência daqueles relacionados ao desfecho fatal (Parra-Uribe *et al.*, 2017; Porter *et al.*, 2022).

3.7.5 Suicídio consumado

O suicídio corresponde à morte decorrente de um comportamento autoinfligido realizado com intenção de morrer. Estudos de seguimento demonstram que indivíduos com

histórico de tentativa apresentam risco aumentado de repetição do comportamento e de morte por suicídio. Parra-Urbe et al. (2017), ao acompanharem pessoas atendidas após uma tentativa de suicídio, observaram que 37% dos indivíduos admitidos por uma tentativa clinicamente grave realizaram pelo menos uma nova tentativa e que 6,7% morreram por suicídio durante os cinco anos de acompanhamento. A maior parte das novas tentativas e das mortes por suicídio ocorreu nos dois primeiros anos após o episódio inicial, reforçando a necessidade de acompanhamento intensivo nesse período (PARRA-URIBE et al., 2017).

3.7.6 Epidemiologia mundial do suicídio

O suicídio constitui um importante problema mundial de saúde pública. Segundo as estimativas mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 727 mil pessoas morreram por suicídio em 2021, correspondendo a uma taxa mundial padronizada por idade de 8,9 mortes por 100 mil habitantes. A mortalidade apresentou ampla variação entre os países, desde menos de uma até quase 40 mortes por 100 mil habitantes, indicando que a distribuição do fenômeno é heterogênea e influenciada por condições sociais, demográficas, culturais e assistenciais (World Health Organization, 2025b).

A mortalidade mundial foi maior entre homens, com taxa padronizada de 12,3 por 100 mil, em comparação com 5,6 por 100 mil entre mulheres. Essa diferença não implica menor relevância da suicidabilidade feminina, pois estudos mostram que mulheres podem apresentar maior frequência de ideação e tentativas não fatais, enquanto homens utilizam, em média, métodos de maior letalidade. A relação entre sexo, método e mortalidade varia entre países e deve ser interpretada segundo o contexto sociocultural e a disponibilidade dos meios utilizados (de Andrade et al., 2021; World Health Organization, 2025b).

As estimativas mundiais de 2021 foram calculadas a partir dos registros nacionais incluídos na base de mortalidade da OMS. Para países sem sistemas completos de registro, foram utilizadas informações do Global Burden of Disease 2021. A OMS ressalta que os dados de 2020 e 2021 podem ter sido subestimados em alguns países devido às interrupções nos sistemas de informação durante a pandemia de COVID-19. Além disso, as estimativas atualizadas substituem as versões anteriores e não devem ser comparadas diretamente com publicações que utilizaram outros métodos (World Health Organization, 2025b).

3.7.7 Epidemiologia do suicídio nas Américas

Na Região das Américas, a taxa padronizada de mortalidade por suicídio foi estimada em 9,2 por 100 mil habitantes em 2021. A taxa entre homens foi de 14,7 por 100 mil, enquanto entre mulheres foi de 4,0 por 100 mil, correspondendo a aproximadamente 3,7 mortes masculinas para cada morte feminina. A América do Norte apresentou a maior taxa sub-regional, com 13,5 por 100 mil habitantes, seguida pelo Caribe não latino, com 8,1 por 100 mil. A Área Andina apresentou a menor taxa, estimada em 5,1 por 100 mil (Pan American Health Organization, 2025).

Entre 2000 e 2021, a taxa de mortalidade por suicídio nas Américas aumentou 17,4%, passando de 7,8 para 9,2 por 100 mil habitantes. O crescimento foi estimado em 23,1% entre mulheres e 14,4% entre homens, embora o nível absoluto de mortalidade masculina tenha permanecido superior. O comportamento regional foi heterogêneo: a América do Norte apresentou crescimento de 33,1%, enquanto a Área Andina permaneceu relativamente estável e o Caribe não latino apresentou tendência de redução nas estimativas gerais (Pan American Health Organization, 2025; Santomauro *et al.*, 2021).

A distribuição por idade também variou. Na região como um todo, as maiores taxas foram identificadas entre pessoas com 75 anos ou mais, especialmente entre homens. Entretanto, entre mulheres da Área Andina, a maior taxa ocorreu na faixa de 10 a 24 anos, diferindo do padrão observado nas demais sub-regiões. Esses resultados demonstram que a análise regional deve considerar simultaneamente sexo, idade e localização geográfica, evitando a aplicação de um único perfil epidemiológico a todas as populações das Américas (Pan American Health Organization, 2025).

3.7.8 Epidemiologia de suicídio na América Latina

A epidemiologia do suicídio na América Latina caracteriza-se por expressiva heterogeneidade, motivo pelo qual os dados da Organização Pan-Americana da Saúde são apresentados por sub-regiões, e não por uma única taxa latino-americana. Em 2021, a taxa padronizada foi estimada em 5,1 por 100 mil habitantes na Área Andina, 6,8 por 100 mil na América Central, México e Caribe Latino e 7,2 por 100 mil no Cone Sul e Brasil. Esses valores indicam que a utilização de uma média única poderia ocultar diferenças relevantes entre países e contextos socioculturais (Baldaçara *et al.*, 2022; Pan American Health Organization, 2025).

Na Área Andina, a taxa geral permaneceu praticamente estável entre 2000 e 2021,

passando de 5,1 para 5,1 por 100 mil habitantes nas estimativas arredondadas. Na América Central, México e Caribe Latino, aumentou de 6,5 para 6,8 por 100 mil, enquanto no Cone Sul e Brasil passou de 6,1 para 7,2 por 100 mil. Entretanto, as estimativas apresentam intervalos de incerteza amplos em algumas sub-regiões, o que exige cautela ao interpretar pequenas diferenças e mudanças percentuais (Pan American Health Organization, 2025; Soares; Stahnke; Levandowski, 2022).

As diferenças por sexo foram marcantes em todas as sub-regiões latino-americanas. Em 2021, as taxas masculinas foram estimadas em 8,5 por 100 mil na Área Andina, 11,3 na América Central, México e Caribe Latino e 11,2 no Cone Sul e Brasil. Entre mulheres, as respectivas taxas foram de 1,8, 2,6 e 3,6 por 100 mil. Além das diferenças de magnitude, o perfil etário também variou, destacando-se a maior mortalidade entre mulheres jovens na Área Andina e as taxas mais elevadas entre idosos no Cone Sul e Brasil (Pan American Health Organization, 2025).

3.7.9 Epidemiologia do suicídio no Brasil

No Brasil, as séries históricas demonstram crescimento da mortalidade por suicídio ao longo das últimas décadas. Entre 1996 e 2016, a taxa aumentou de 4,29 para 5,55 mortes por 100 mil habitantes. Nesse período, foram registrados 145.030 óbitos entre homens, correspondendo a 79,04% do total, e 38.419 entre mulheres. As maiores quantidades de mortes ocorreram nas faixas de 20 a 29, 30 a 39 e 40 a 49 anos, e o enforcamento foi o método mais registrado. A Região Sul apresentou as maiores taxas durante o período, seguida pela Região Centro-Oeste (Silva *et al.*, 2024).

Entre 2000 e 2017, a taxa padronizada masculina aumentou 75%, passando de 6,5 para 11,3 mortes por 100 mil habitantes. Entre mulheres, o aumento foi de 85%, de 1,6 para 3,0 por 100 mil. Apesar do maior crescimento percentual feminino, a mortalidade masculina permaneceu consideravelmente mais elevada. Todas as regiões apresentaram tendência de aumento em ambos os sexos, com maiores taxas no Sul e no Centro-Oeste e menores valores no Norte (de Andrade *et al.*, 2021).

De 2011 a 2020, foram registrados 115.469 suicídios no país, e a taxa observada em 2020 foi de 6,68 por 100 mil habitantes. Houve tendência de crescimento entre homens e mulheres e em todas as regiões, com maior aumento no Sul. Apesar das alterações sociais e econômicas relacionadas à pandemia, o número de suicídios observado em 2020 não foi

superior ao esperado pelo modelo estatístico empregado no estudo, indicando estabilidade em relação à previsão para o primeiro ano da COVID-19 (Soares; Stahnke; Levandowski, 2022)

Em 2021, foram registrados 15.507 suicídios no Brasil, dos quais 77,8% ocorreram entre homens. Nesse ano, o suicídio foi a 27ª causa de morte na população geral, mas apresentou maior importância proporcional entre adolescentes e adultos jovens: foi a terceira causa de morte entre pessoas de 15 a 19 anos e a quarta entre aquelas de 20 a 29 anos. O perfil reforça que uma taxa nacional relativamente inferior à de alguns países não significa baixa relevância para a saúde pública, especialmente diante da tendência crescente e da concentração dos óbitos em grupos específicos (Brasil, 2024; Silva *et al.*, 2024).

As desigualdades nacionais também são evidentes. Revisões recentes identificam maior vulnerabilidade entre populações indígenas, adolescentes e grupos socialmente desfavorecidos, além de limitações na cobertura geográfica das pesquisas e escassez de estudos de intervenção. Entre 2010 e 2021, a mortalidade por suicídio aumentou 42%, e a taxa entre indígenas foi descrita como aproximadamente três vezes superior à média nacional. Esses resultados ressaltam a necessidade de analisar o fenômeno para além da média brasileira, considerando território, raça, idade, sexo, acesso aos serviços e condições sociais (Augustin; Rinozi Teixeira; Kolves, 2025).

3.7.10 Fatores de risco para suicídio

A relação entre TDM e comportamento suicida deve ser compreendida como um processo complexo, no qual os sintomas depressivos interagem com fatores clínicos, sociais, psicológicos e biológicos. A intensidade do sofrimento psíquico, a desesperança, a persistência dos sintomas, o comprometimento funcional e a presença de outros transtornos podem aumentar a vulnerabilidade do indivíduo. Entre as comorbidades relevantes, destacam-se os transtornos relacionados ao uso de substâncias, uma vez que a associação entre depressão e consumo problemático de álcool foi relacionada ao aumento prospectivo do risco de tentativas após hospitalização psiquiátrica (Samples *et al.*, 2025).

No campo biológico, a hipótese inflamatória propõe que alterações imunológicas possam participar da fisiopatologia do TDM. Estresse prolongado e aumento de espécies reativas de oxigênio podem favorecer a ativação de células gliais, especialmente micróglia e

astrócitos, além de estimular inflamassomas e a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Nesse contexto, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), juntamente com mediadores como IL-1 β e IL-6, integra uma resposta neuroinflamatória capaz de influenciar processos relacionados à plasticidade cerebral, ao funcionamento sináptico e à regulação do humor. Entretanto, essas alterações devem ser interpretadas como componentes de um modelo multifatorial, e não como causas isoladas do TDM ou do suicídio (Augustin; Rinozi Teixeira; Kolves, 2025; Cui *et al.*, 2024)

A participação do TNF- α também tem sido investigada na interface entre depressão, inflamação e comportamento suicida. Evidências discutidas na literatura indicam alterações na expressão desse mediador em amostras relacionadas ao TDM e ao suicídio, sugerindo que vias inflamatórias possam estar envolvidas em determinados subgrupos de pacientes. Contudo, a presença de alterações inflamatórias não permite prever individualmente quem desenvolverá comportamento suicida, pois os resultados ainda apresentam heterogeneidade e dependem do tecido analisado, do estado clínico, das comorbidades e dos métodos utilizados em cada investigação (Cui *et al.*, 2024; Khalil; Kalyoncu; Bellon, 2025).

As hipóteses genética e epigenética complementam essa interpretação ao sugerirem que a vulnerabilidade ao TDM e ao comportamento suicida pode envolver variantes genéticas e mecanismos regulatórios capazes de alterar a expressão gênica. Polimorfismos associados aos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, como o 5-HTTLPR no gene SLC6A4, além de variantes em MAOA, TPH1 e TPH2, foram investigados em relação às tentativas de suicídio. Algumas associações foram observadas, especialmente em fenótipos específicos, como tentativas violentas ou recorrentes, porém os efeitos são modestos, inconsistentes e frequentemente não replicados. Assim, os marcadores genéticos atualmente conhecidos não possuem utilidade suficiente para serem empregados isoladamente na avaliação clínica do risco (Clayden *et al.*, 2012; de Medeiros Alves *et al.*, 2017; Fanelli; Serretti, 2019).

A epigenética acrescenta uma dimensão dinâmica a esse modelo, pois mecanismos como metilação do DNA, modificações de histonas e atuação de microRNAs podem regular a atividade dos genes sem alterar sua sequência. Khalil et al. (2025), por exemplo, discutem a regulação da expressão do TNF- α por microRNA em amostras cerebrais relacionadas ao suicídio e ao TDM. Esse achado fornece uma possível interface entre processos inflamatórios e regulação epigenética, embora não permita afirmar que exista uma sequência causal única entre inflamação, alteração epigenética e comportamento suicida. As evidências disponíveis apoiam principalmente uma interação complexa entre predisposição biológica, exposição ambiental e condições clínicas. (Khalil; Kalyoncu; Bellon, 2025)

3.7.11 Determinantes sociais do suicídio

Os fatores psicossociais ocupam posição central na compreensão do risco suicida. Eventos estressantes, violência, conflitos familiares, isolamento social, dificuldades econômicas e fragilidade das redes de apoio podem contribuir para o surgimento ou agravamento do TDM e para a progressão da ideação ao comportamento suicida. Esses fatores não atuam isoladamente, mas podem interagir com vulnerabilidades individuais e clínicas. O modelo contemporâneo, portanto, não reduz o suicídio a uma consequência direta de alterações biológicas, mas o interpreta como resultado da convergência entre predisposição, sofrimento psicológico, condições sociais adversas e circunstâncias ambientais (Schillani *et al.*, 2009; Stack, 2021).

Políticas públicas de proteção social também podem atuar sobre esses determinantes. Programas de transferência de renda, como o Bolsa Família, foram associados à redução da mortalidade por suicídio entre beneficiários, sugerindo que a diminuição da vulnerabilidade econômica pode contribuir para a proteção da saúde mental. Paralelamente, medidas de prevenção da violência doméstica, apoio à maternidade, fortalecimento dos vínculos familiares e comunitários e promoção de redes de apoio podem reduzir condições relacionadas ao sofrimento e ao isolamento. Religiosidade e integração comunitária também são descritas como possíveis fatores protetivos, embora seus efeitos dependam do contexto cultural e social de cada população (Machado *et al.*, 2022; Stack, 2021).

3.7.12 Transtornos psiquiátricos e suicídio

O comportamento suicida pode ocorrer no contexto de diferentes transtornos psiquiátricos, não sendo exclusivo de uma única condição diagnóstica. Entre os transtornos mais frequentemente associados encontram-se os transtornos depressivos, o transtorno bipolar, a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo, os transtornos de ansiedade, os transtornos relacionados ao uso de substâncias, os transtornos da personalidade e os transtornos alimentares. Essa associação não significa que todas as pessoas com transtornos mentais apresentarão ideação ou comportamento suicida, pois mesmo entre pacientes com quadros graves a maioria não realiza uma tentativa. Dessa forma, o diagnóstico psiquiátrico deve ser entendido como um componente de vulnerabilidade, cuja importância depende da interação com a gravidade clínica, as comorbidades, o histórico de tentativas e as condições

psicossociais (American Psychiatric Association, 2019; Parra-Uribe *et al.*, 2017).

Os transtornos do humor apresentam relação particularmente relevante com a suicidabilidade. Nos episódios depressivos maiores, a possibilidade de comportamento suicida pode estar presente ao longo do curso do episódio, especialmente quando há desesperança, maior gravidade sintomática, isolamento social ou histórico de ameaças e tentativas. O transtorno de personalidade borderline também se associa a maior risco de tentativas futuras, enquanto os transtornos relacionados ao uso de álcool e outras substâncias podem aumentar a vulnerabilidade por meio da desinibição, da impulsividade, do agravamento dos sintomas afetivos e da interação com adversidades sociais e clínicas (American Psychiatric Association, 2019).

3.7.13 Associação entre TDM e suicidabilidade

A associação entre TDM e suicidabilidade envolve a interação entre a gravidade dos sintomas depressivos, a desesperança, o prejuízo funcional, as comorbidades, as experiências adversas e o histórico de comportamentos suicidas. Os transtornos depressivos apresentam taxas elevadas de ideação e tentativas em populações clínicas, mas o diagnóstico de TDM, isoladamente, não determina que o indivíduo apresentará comportamento suicida. A avaliação deve considerar a heterogeneidade clínica e a combinação de fatores presentes em cada paciente.

Portanto, a relação entre TDM e suicídio não pode ser explicada por uma única hipótese. O comportamento suicida emerge da interação entre gravidade depressiva, comorbidades, histórico de tentativas, adversidades psicossociais e vulnerabilidades biológicas. Embora inflamação, TNF- α , fatores genéticos e mecanismos epigenéticos contribuam para a compreensão científica do fenômeno, os marcadores disponíveis ainda não substituem os principais indicadores clínicos.

Os transtornos relacionados ao uso de álcool merecem atenção especial por sua associação com tentativas e recorrência do comportamento suicida. Britton *et al.* (2015) observaram que a presença concomitante de depressão e transtorno relacionado ao uso de álcool esteve associada ao risco prospectivo de tentativa no ano seguinte à hospitalização psiquiátrica. De modo semelhante, Parra-Uribe *et al.* (2017) identificaram maior frequência de transtorno relacionado ao uso de álcool entre pessoas que repetiram uma tentativa e entre aquelas que morreram por suicídio durante o acompanhamento. Esses resultados sugerem que

a avaliação clínica deve considerar não apenas o diagnóstico principal, mas também as comorbidades que podem modificar o risco (Britton *et al.*, 2015; Parra-Uribe *et al.*, 2017)

Além dos transtornos depressivos e do uso de substâncias, os transtornos da personalidade apresentam relação importante com a repetição de tentativas. Parra-Uribe *et al.* (2017) observaram que os indivíduos que repetiram o comportamento apresentavam maior frequência de transtornos da personalidade do grupo B. Entretanto, os fatores associados à repetição não foram necessariamente os mesmos relacionados à morte por suicídio, demonstrando que tentativas recorrentes e desfechos fatais não constituem fenômenos completamente equivalentes e podem apresentar perfis clínicos distintos (Parra-Uribe *et al.*, 2017).

3.7.14 Estratégias de prevenção

A prevenção clínica deve incluir identificação precoce e tratamento adequado do TDM, investigação sistemática do histórico de tentativas, elaboração de planos de segurança, acesso a serviços de crise e monitoramento ao longo do tratamento. Instrumentos padronizados, como a Beck Scale for Suicide Ideation e a Columbia-Suicide Severity Rating Scale, podem complementar a avaliação clínica, organizando informações sobre ideação, intenção, planejamento e comportamentos prévios. Esses instrumentos não substituem o julgamento profissional, mas podem aumentar a padronização e facilitar a comunicação entre os integrantes da equipe assistencial (Augustin; Rinozi Teixeira; Kolves, 2025; Parra-Uribe *et al.*, 2017).

A prevenção do suicídio requer intervenções combinadas nos níveis individual, assistencial, comunitário e estrutural. Como o comportamento suicida resulta da interação entre transtornos mentais, sofrimento emocional, condições médicas, acesso aos meios e determinantes sociais, estratégias concentradas apenas no tratamento psiquiátrico são insuficientes. A Organização Mundial da Saúde recomenda políticas nacionais abrangentes e ações intersetoriais que envolvam saúde, educação, assistência social, trabalho, comunicação, justiça e outros setores, com atenção às populações mais vulneráveis (World Health Organization, 2025b).

No nível clínico, a prevenção envolve identificação precoce da ideação e do planejamento, investigação do histórico de tentativas, diagnóstico adequado dos transtornos psiquiátricos e tratamento das comorbidades. Em pessoas com TDM, a detecção e o tratamento

efetivo do episódio depressivo são componentes importantes, mas devem ser acompanhados por avaliação específica do risco suicida. A presença de tentativa recente, planejamento, intenção de morrer, acesso ao método, desesperança ou agravamento clínico exige maior intensidade de acompanhamento e articulação com serviços de emergência e crise (Sokero, 2006).

A avaliação deve ser repetida ao longo do cuidado, pois a suicidabilidade pode se modificar rapidamente. Instrumentos padronizados podem auxiliar na organização de informações sobre ideação, intenção, planejamento e comportamentos prévios, mas não devem substituir a entrevista clínica nem ser utilizados como meios isolados de previsão. Os estudos sobre ideação após hospitalização demonstram que o risco relatado na admissão pode diferir substancialmente daquele identificado após a alta, tornando necessária a continuidade do acompanhamento e a comunicação entre os diferentes pontos da rede assistencial (Porter *et al.*, 2022).

O período posterior a uma tentativa ou à alta hospitalar exige atenção especial. Estudos longitudinais demonstram que tentativas anteriores aumentam o risco de repetição e que parte relevante das recorrências ocorre nos primeiros meses ou anos após o episódio inicial. Em adolescentes europeus, 24% daqueles com tentativa prévia repetiram o comportamento em até um ano, em comparação com 6,8% entre indivíduos em sua primeira tentativa. Esses dados sustentam a necessidade de seguimento, continuidade do tratamento e redução de perdas de acompanhamento, sobretudo entre pessoas com múltiplas tentativas (Hultén *et al.*, 2001).

A restrição do acesso aos meios de maior letalidade constitui outra estratégia preventiva. A literatura analisada menciona controle do acesso a armas de fogo, pesticidas e substâncias tóxicas, além de aperfeiçoamento do atendimento após intoxicações e lesões. A escolha das medidas deve considerar os métodos mais utilizados em cada país e grupo populacional. A Organização Mundial da Saúde destaca que a proibição ou restrição de pesticidas altamente perigosos foi associada à redução das mortes por envenenamento e, em alguns países, à diminuição das taxas gerais de suicídio (World Health Organization, 2025b, 2022b).

As estratégias de comunicação também são relevantes. Diretrizes para cobertura responsável do suicídio pela mídia podem reduzir a exposição inadequada a métodos e narrativas potencialmente prejudiciais. Campanhas públicas podem ampliar o conhecimento, reduzir o estigma e favorecer a procura por ajuda, desde que estejam articuladas a serviços efetivamente acessíveis. No Brasil, também são apontadas como medidas relevantes a ampliação do acesso à saúde mental, a prevenção do uso problemático de álcool e drogas, a manutenção do contato com pessoas após tentativas e o apoio àqueles que perderam familiares

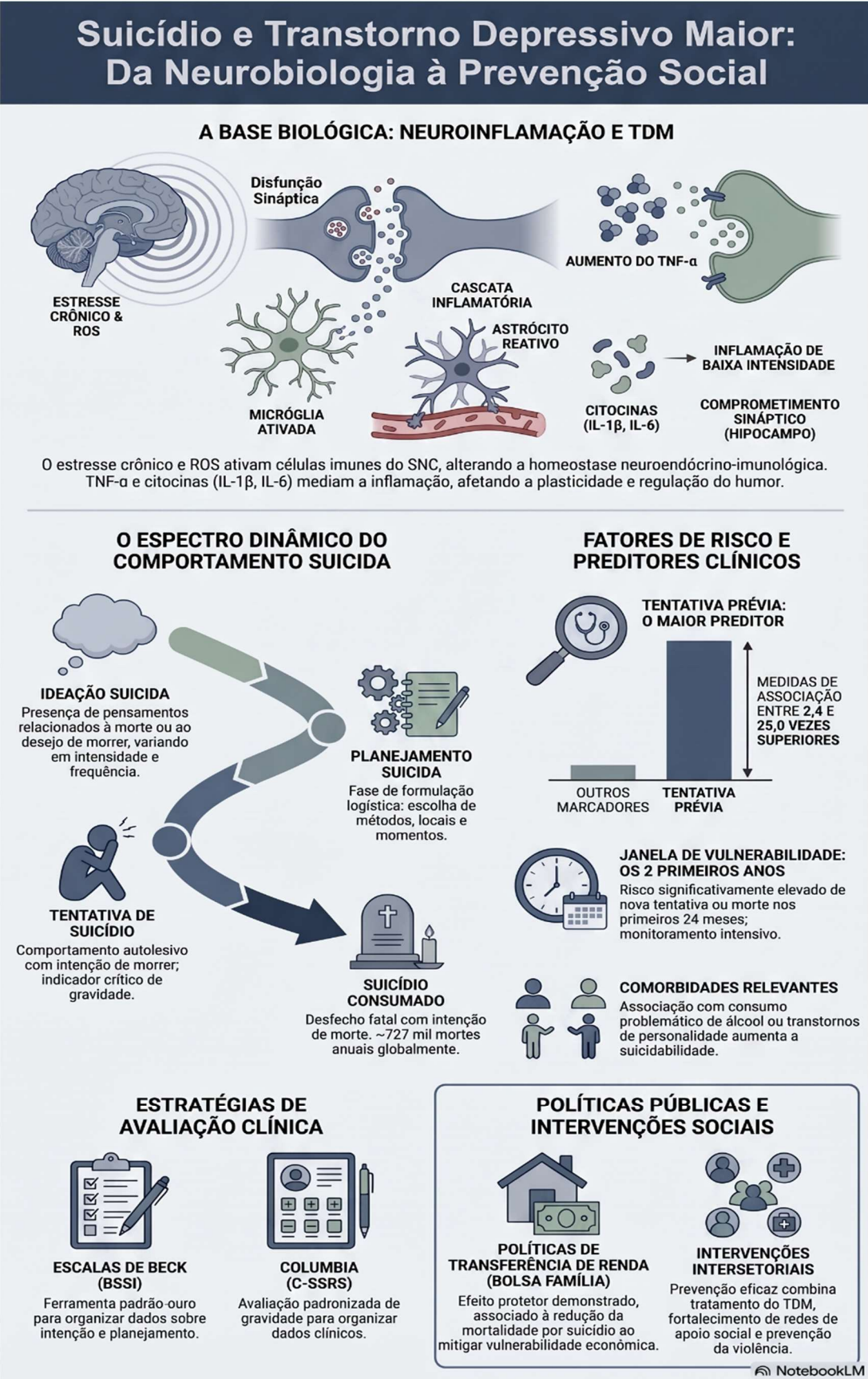
ou pessoas próximas por suicídio (Bonadiman; Naghavi; Melo, 2022; Silva *et al.*, 2024).

A prevenção deve alcançar ainda escolas, universidades e comunidades. Intervenções dirigidas a adolescentes e jovens realizadas em ambientes clínicos, escolares e comunitários foram associadas à redução de autolesão e ideação suicida. Entretanto, a literatura brasileira ainda apresenta número limitado de pesquisas interventivas, cobertura geográfica desigual e escassez de avaliações de efetividade em diferentes populações. Isso demonstra a necessidade de adaptar as estratégias às características locais e produzir evidências nacionais sobre seus resultados (Augustin; Rinozi Teixeira; Kolves, 2025).

No campo social, políticas voltadas à redução da pobreza, do desemprego, da desigualdade, da violência e do isolamento podem atuar sobre condições que aumentam a vulnerabilidade. A revisão sobre a carga do suicídio no Brasil destaca a relevância de políticas macroeconômicas, expansão dos serviços de saúde mental, fortalecimento de fatores protetivos e combate ao estigma. Entre populações indígenas, a prevenção precisa considerar conflitos familiares e intergeracionais, consumo problemático de álcool, restrição territorial, fragilização cultural, falta de acesso à educação e oportunidades de trabalho, exigindo intervenções culturalmente adequadas (Augustin; Rinozi Teixeira; Kolves, 2025; Bonadiman; Naghavi; Melo, 2022).

No Brasil, as Diretrizes Nacionais para Prevenção do Suicídio, instituídas em 2006, e a Política Nacional de Prevenção da Automutilação e do Suicídio, estabelecida em 2019, representam marcos importantes. Essas iniciativas enfatizam a participação dos serviços de saúde, da educação, da sociedade civil e de outras instituições, além da necessidade de melhorar os registros e a vigilância. Dados confiáveis e monitoramento contínuo são necessários para identificar grupos de risco, acompanhar tendências e avaliar a efetividade das políticas implementadas (Malta *et al.*, 2022).

Figura 10: Multidimensionalidade do Comportamento Suicida no TDM: Fatores de Risco Clínico, Neuroinflamação e Prevenção.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.8 Qualidade de Vida no Transtorno Depressivo Maior

A qualidade de vida constitui um desfecho relevante na avaliação do Transtorno Depressivo Maior (TDM), pois permite examinar repercussões que não são integralmente representadas pela mensuração isolada dos sintomas depressivos. O TDM pode comprometer o funcionamento físico e psicológico, as relações sociais, a capacidade para realizar atividades cotidianas e a interação do indivíduo com seu ambiente. Assim, sua avaliação deve contemplar tanto a intensidade dos sintomas quanto a percepção do paciente sobre sua saúde, seu funcionamento e sua qualidade de vida (Andrade et al., 2021).

A relação entre depressão e qualidade de vida deve ser compreendida de maneira multidimensional. Sintomas como fadiga, alterações do sono, dificuldades de concentração, sentimentos negativos e redução da capacidade funcional podem repercutir simultaneamente em diferentes dimensões da vida. Além disso, condições socioeconômicas, rede de apoio, situação ocupacional e acesso ao cuidado podem interferir nessa percepção. Dessa forma, a qualidade de vida representa um indicador complementar para avaliar a carga do TDM e os resultados do tratamento, sobretudo quando ainda existem sintomas residuais ou limitações funcionais (Assis *et al.*, 2026; Castro *et al.*, 2025).

3.8.1 Conceito de qualidade de vida

A Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida como a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, considerando o contexto cultural e o sistema de valores nos quais está inserido, bem como seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Essa concepção demonstra que a qualidade de vida não se restringe à ausência de doença ou à condição clínica objetiva, pois incorpora a avaliação subjetiva da própria existência e das circunstâncias nas quais a pessoa vive (World Health Organization, 2019).

Trata-se, portanto, de um conceito subjetivo e multidimensional, relacionado a aspectos físicos, psicológicos, sociais e ambientais. Pessoas com condições clínicas semelhantes podem apresentar percepções distintas sobre sua qualidade de vida, uma vez que essa avaliação também depende de autonomia, capacidade funcional, relações interpessoais, apoio social, condições materiais, segurança e acesso aos serviços de saúde. No contexto da saúde mental, essa abordagem é particularmente importante porque o sofrimento psíquico pode modificar tanto o funcionamento cotidiano quanto a maneira pela qual o indivíduo

percebe sua saúde e sua posição na vida (Assis *et al.*, 2026).

3.8.2 Instrumentos de avaliação da qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida pode ser realizada por meio de instrumentos padronizados, compostos por questões que mensuram diferentes dimensões da experiência individual. Esses instrumentos permitem transformar percepções subjetivas em escores organizados, possibilitando a descrição do perfil de uma população, a comparação entre grupos e a investigação de associações com características clínicas, sociais e demográficas.

A escolha do instrumento deve considerar os objetivos do estudo e as características da população investigada. Instrumentos genéricos permitem avaliar diferentes populações e condições de saúde, enquanto instrumentos específicos podem ser direcionados a determinadas doenças, grupos etários ou situações clínicas. Entre os instrumentos empregados nos estudos analisados estão o WHOQOL-BREF, aplicável à avaliação geral da qualidade de vida, e o WHOQOL-OLD, destinado especificamente à população idosa. No estudo de Assis *et al.* (2026), ambos foram utilizados para analisar a qualidade de vida de pessoas idosas, enquanto sintomas de ansiedade e depressão foram mensurados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Essa distinção é importante, pois escalas de sintomas depressivos e instrumentos de qualidade de vida avaliam construtos relacionados, porém não equivalentes (Assis *et al.*, 2026).

No TDM, a combinação desses instrumentos pode oferecer uma avaliação mais abrangente. Escalas como a Hamilton Depression Rating Scale mensuram a presença e a intensidade dos sintomas depressivos, enquanto instrumentos como o WHOQOL-BREF examinam a percepção do paciente sobre diferentes dimensões de sua vida. Desse modo, a redução dos sintomas não deve ser automaticamente interpretada como recuperação completa da qualidade de vida, sendo necessário avaliar ambos os desfechos separadamente (Andrade *et al.*, 2021; World health Organization, 1998).

3.8.3 WHOQOL

O projeto World Health Organization Quality of Life — WHOQOL foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde com a finalidade de avaliar a qualidade de vida a partir de uma perspectiva multidimensional e aplicável a diferentes contextos culturais. Sua

formulação está fundamentada na percepção do próprio indivíduo, considerando que a qualidade de vida depende da relação entre suas condições de vida, expectativas, objetivos e valores (World health Organization, 1998).

A família WHOQOL possibilita analisar diferentes dimensões da vida, sem limitar a avaliação à presença de sintomas ou doenças. Entre suas versões encontram-se o instrumento original e sua forma abreviada, o WHOQOL-BREF, além de módulos destinados a populações específicas, como o WHOQOL-OLD para pessoas idosas. Essa estrutura permite selecionar a versão mais adequada de acordo com a população, a extensão da coleta e os objetivos da pesquisa.

Os instrumentos WHOQOL não substituem a avaliação diagnóstica ou as escalas de gravidade dos transtornos mentais. Sua função é produzir uma medida complementar, centrada na percepção do participante sobre sua qualidade de vida. Em pesquisas sobre depressão, essa característica possibilita investigar como os sintomas e as condições sociais e clínicas repercutem no funcionamento e no bem-estar percebido.

3.8.4 WHOQOL-BREF

O WHOQOL-BREF corresponde à versão abreviada do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS. A versão brasileira foi traduzida e validada por Fleck et al. (2000), sendo utilizada em pesquisas clínicas e epidemiológicas. O instrumento é composto por 26 questões: duas avaliam, separadamente, a percepção geral da qualidade de vida e a satisfação com a saúde, enquanto as outras 24 estão distribuídas em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente (de Andrade et al., 2021).

O domínio físico contempla aspectos como dor e desconforto, energia e fadiga, sono e repouso, mobilidade, atividades da vida cotidiana, dependência de medicamentos ou tratamentos e capacidade para o trabalho. O domínio psicológico abrange sentimentos positivos e negativos, autoestima, imagem corporal, memória, aprendizagem, concentração e espiritualidade ou crenças pessoais. O domínio das relações sociais inclui relações pessoais, apoio social e atividade sexual, enquanto o domínio ambiental considera segurança, ambiente físico, recursos financeiros, oportunidades de adquirir informações, lazer, condições de moradia, acesso aos cuidados de saúde e transporte (Fleck *et al.*, 2000).

As respostas são apresentadas em escala do tipo Likert, com valores de 1 a 5. Conforme as orientações de correção, determinados itens formulados em sentido negativo devem ser

recodificados antes do cálculo dos domínios. De maneira geral, escores mais elevados representam melhor qualidade de vida. O instrumento permite apresentar separadamente a percepção geral, a satisfação com a saúde e os resultados dos quatro domínios, evitando que uma medida global oculte comprometimentos específicos (FLECK et al., 2000).

A relativa brevidade do WHOQOL-BREF favorece sua aplicação em estudos com populações clínicas e em investigações epidemiológicas. Castro et al. (2025), por exemplo, utilizaram o instrumento em um estudo populacional com mulheres, enquanto Andrade et al. (2022) o empregaram em pacientes com TDM em tratamento farmacológico. Entretanto, os resultados devem ser interpretados conforme as características da amostra e os procedimentos de cálculo adotados em cada pesquisa (Andrade, Pedro F. M *et al.*, 2021; Castro *et al.*, 2025)

3.8.5 Impacto do TDM na qualidade de vida

O TDM pode exercer impacto negativo sobre diferentes dimensões da qualidade de vida. No domínio físico, sintomas como fadiga, alterações do sono e redução da capacidade para executar atividades cotidianas podem limitar a funcionalidade. No domínio psicológico, sentimentos negativos, prejuízos de concentração e alterações na autoestima relacionam-se diretamente a componentes avaliados pelo WHOQOL-BREF. O transtorno também pode afetar as relações sociais, o desempenho ocupacional e a satisfação com a própria saúde, produzindo comprometimento que ultrapassa a manifestação clínica dos sintomas depressivos (Andrade, Pedro F. M *et al.*, 2021).

No estudo de Andrade et al. (2022), realizado com 29 pacientes com TDM tratados com citalopram ou escitalopram, foram avaliados sintomas depressivos pela escala de Hamilton, adesão pelo teste de Morisky-Green e qualidade de vida pelo WHOQOL-BREF. Mesmo em tratamento, alguns participantes apresentaram sintomas de intensidade moderada a intensa, e os domínios físico, psicológico, social e ambiental foram frequentemente classificados como regulares ou necessitando melhorar. Esses resultados devem ser interpretados como achados daquela amostra específica, de caráter preliminar e tamanho reduzido, não podendo ser generalizados para todas as pessoas com TDM (Andrade, Pedro F. M *et al.*, 2021)

Em conjunto, os estudos sustentam que a avaliação do TDM não deve se limitar à intensidade dos sintomas. A qualidade de vida fornece informações sobre funcionamento físico, estado psicológico, relações sociais e condições ambientais, contribuindo para

identificar prejuízos que podem permanecer mesmo durante o tratamento. Dessa forma, o cuidado ao paciente com TDM deve considerar, além do controle sintomático, a recuperação funcional, a satisfação com a saúde, o apoio social e as condições que possibilitam sua participação na vida cotidiana.

O infográfico sintetiza o conceito de Qualidade de Vida (QV) no contexto do Transtorno Depressivo Maior (TDM), destacando sua relevância como um desfecho clínico fundamental que ultrapassa a mera mensuração da gravidade dos sintomas. Baseando-se na definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), a representação enfatiza que a QV é inerentemente subjetiva e multidimensional, englobando a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, dentro de seu contexto cultural e sistema de valores.

A figura 11 ilustra a importância de ferramentas padronizadas para essa mensuração, com destaque para o instrumento WHOQOL-BREF, que estrutura a qualidade de vida em quatro domínios principais: Físico, Psicológico, Relações Sociais e Meio Ambiente. Por fim, a síntese visual evidencia o severo impacto do TDM sobre todas essas esferas e ressalta um aspecto crucial na prática clínica: a redução pontual ou a remissão dos sintomas depressivos não implica automaticamente na recuperação plena da qualidade de vida. Isso reforça a necessidade de um cuidado terapêutico integral, que contemple também a reabilitação funcional, a satisfação com a saúde e a reinserção social do paciente."

Figura 11: O Impacto Multidimensional do TDM na Qualidade de Vida e a Importância da Avaliação Subjetiva.



3.9 Farmacoterapia do Transtorno Depressivo Maior

O objetivo do tratamento farmacológico não deve limitar-se à redução parcial dos sintomas, mas buscar a remissão sintomática e a recuperação funcional. A permanência de sintomas residuais, como fadiga, insônia, dor, dificuldade de concentração, anedonia e redução da motivação, está associada a maior comprometimento funcional e risco de recaída. A escolha do medicamento deve, portanto, considerar a gravidade do episódio, os sintomas predominantes, as comorbidades clínicas e psiquiátricas, a resposta a tratamentos anteriores, os efeitos adversos esperados, a segurança e as preferências do paciente. (Correa Pulido; Malatesta, 2019; Grady; Stahl, 2015).

Os antidepressivos podem ser organizados em três grupos principais: antidepressivos clássicos, que incluem os tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase; antidepressivos monoaminérgicos modernos, compostos por ISRS, IRSN, IRDN, NaSSA, SARI, SPARI e moduladores serotoninérgicos multimodais; e antidepressivos não monoaminérgicos, representados principalmente pelos antagonistas do receptor NMDA. Essa organização é mais informativa do que a divisão por gerações, pois privilegia os mecanismos farmacológicos e permite relacioná-los à eficácia, à tolerabilidade e aos sintomas predominantes.

3.9.1 Antidepressivos clássicos

- **Antidepressivos tricíclicos**

Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) estão entre as primeiras classes empregadas no tratamento do TDM. Esses medicamentos inibem, em diferentes proporções, a recaptação de noradrenalina e serotonina por meio do bloqueio dos transportadores NET e SERT. Apesar de sua eficácia antidepressiva, também atuam sobre receptores histamínicos H₁, muscarínicos e α ₁-adrenérgicos, além de canais de sódio, o que amplia seu perfil de efeitos adversos e reduz sua segurança em situações de superdosagem. Entre os representantes encontram-se amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, desipramina e doxepina. A maprotilina e a amoxapina são compostos tetracíclicos estrutural e farmacologicamente relacionados a esse grupo. (Grady; Stahl, 2015).

Os ATCs permanecem eficazes no tratamento da depressão, mas geralmente não são priorizados como primeira escolha devido à sedação, ao ganho de peso, à hipotensão

ortostática, aos efeitos anticolinérgicos e à toxicidade cardiovascular e neurológica em superdosagem. Por essas razões, são mais frequentemente considerados após resposta inadequada a medicamentos com melhor perfil de tolerabilidade ou em situações clínicas específicas. Em indivíduos com doenças físicas associadas à depressão, os tricíclicos demonstraram eficácia, mas apresentaram pior tolerabilidade que os ISRS, reforçando a necessidade de avaliação individualizada dos riscos. (De Luca *et al.*, 2025)

- **Inibidores da monoamina oxidase**

Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) aumentam a disponibilidade de serotonina, noradrenalina e dopamina ao reduzirem sua degradação pela enzima monoamina oxidase. Os IMAOs clássicos, como fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida, apresentam inibição irreversível e pouco seletiva das isoenzimas MAO-A e MAO-B. A moclobemida, por sua vez, é classificada como inibidor reversível da MAO-A, enquanto a selegilina apresenta maior seletividade pela MAO-B em doses mais baixas.

Embora sejam antidepressivos eficazes, os IMAOs exigem maior controle das interações medicamentosas e, em alguns casos, alimentares. A associação com medicamentos que aumentam intensamente a atividade serotoninérgica ou noradrenérgica pode produzir eventos graves. Os IMAOs são, por isso, geralmente reservados para pacientes que não responderam adequadamente às opções iniciais, podendo ser considerados em quadros resistentes, desde que sejam adotados cuidados relativos à segurança, aos períodos de transição entre medicamentos e às restrições alimentares pertinentes. (Choi *et al.*, 2026).

3.9.2 Antidepressivos monoaminérgicos modernos

Os antidepressivos monoaminérgicos modernos apresentam mecanismos mais seletivos que os ATCs e os IMAOs, embora continuem atuando predominantemente sobre os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico. Esse grupo abrange classes amplas, como ISRS e IRSN, e subclasses menores, frequentemente representadas por um ou poucos medicamentos com mecanismos específicos. A seleção entre esses agentes não deve pressupor que todos os medicamentos de uma mesma classe apresentem eficácia e tolerabilidade idênticas, pois análises comparativas identificam diferenças entre fármacos pertencentes ao mesmo grupo farmacológico. (Luo *et al.*, 2021).

- **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina**

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) bloqueiam o transportador SERT e aumentam a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica. Integram essa classe fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina e fluvoxamina. Embora o aumento da serotonina ocorra rapidamente, a resposta clínica depende de adaptações receptoras e de alterações progressivas da sinalização neuronal.

Os ISRS são amplamente recomendados como alternativas iniciais para o tratamento farmacológico do TDM, principalmente por apresentarem uma relação mais favorável entre eficácia, tolerabilidade e segurança do que os antidepressivos clássicos. Uma revisão de diretrizes identificou convergência entre os documentos analisados na recomendação dos ISRS como tratamento de primeira linha. Em atenção primária, tanto os ISRS quanto os tricíclicos mostraram eficácia superior ao placebo, mas os ISRS apresentaram vantagens relacionadas à segurança e à tolerabilidade. (Arroll *et al.*, 2016; Gabriely Queiroz; Monteiro Pimentel; Oliveira da Silva Simões, 2020).

A escolha de um ISRS específico deve considerar diferenças individuais de tolerabilidade, interações medicamentosas, histórico de resposta e comorbidades. Em pacientes com doenças físicas associadas à depressão, os ISRS apresentaram a melhor relação geral entre benefício e risco quando comparados aos tricíclicos, embora a tolerabilidade possa ser inferior à observada em pacientes sem comorbidades clínicas. Portanto, a designação dos ISRS como primeira linha não elimina a necessidade de avaliação individualizada. (De Luca *et al.*, 2025).

- **Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina**

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) bloqueiam os transportadores SERT e NET, elevando a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprano e levomilnaciprano integram essa classe. O equilíbrio entre os componentes serotoninérgico e noradrenérgico varia de acordo com o medicamento e, em determinados casos, com a dose administrada.

Os IRSN podem ser utilizados no tratamento do TDM, especialmente quando sintomas como fadiga, baixa energia ou manifestações dolorosas possuem relevância clínica. A participação de serotonina e noradrenalina nas vias descendentes de modulação da dor fornece

uma base farmacológica para o emprego desses medicamentos em pacientes com depressão acompanhada de sintomas físicos dolorosos. Essa característica não significa que os IRSN sejam necessariamente superiores para todos os pacientes, mas pode contribuir para a escolha individualizada da classe. (De Luca *et al.*, 2025; Grady; Stahl, 2015).

- **Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina**

Os inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina, denominados IRDN ou NDRI, são representados principalmente pela bupropiona. Seu mecanismo envolve a inibição dos transportadores de noradrenalina e dopamina, com pequena ação direta sobre o transportador de serotonina. Por essa razão, apresenta perfil farmacológico distinto dos ISRS e IRSN.

A atividade noradrenérgica e dopaminérgica torna essa classe particularmente pertinente quando predominam fadiga, redução de energia, perda de motivação, dificuldade de concentração ou anedonia. A menor atividade serotoninérgica direta também diferencia seu perfil de efeitos adversos, sobretudo em relação à função sexual. Entretanto, a presença de determinados sintomas não determina de maneira automática a escolha da bupropiona, devendo ser consideradas as condições clínicas, contraindicações e a tolerabilidade individual. (Arroll *et al.*, 2016; Grady; Stahl, 2015).

- **Antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos**

Os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos, ou NaSSA, têm a mirtazapina como principal representante. Seu mecanismo não depende da inibição direta da recaptação de monoaminas. A ação ocorre predominantemente pelo antagonismo de receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos, que aumenta a liberação de noradrenalina e serotonina, associado ao antagonismo de receptores 5-HT₂ e 5-HT₃. Dessa forma, a transmissão serotoninérgica é direcionada principalmente para receptores 5-HT_{1A}.

O antagonismo de receptores H₁ confere à mirtazapina propriedades sedativas e pode contribuir para sua utilização em pacientes nos quais a insônia possui relevância clínica. Entretanto, esse mesmo mecanismo está relacionado a sonolência e aumento do apetite, devendo ser considerado na avaliação da tolerabilidade. Evidências de manutenção também

indicam redução do risco de recaída com mirtazapina em comparação ao placebo entre pacientes previamente estabilizados. (Kishi *et al.*, 2023).

- **Antagonistas serotoninérgicos e inibidores da recaptação**

Os antagonistas serotoninérgicos e inibidores da recaptação, ou SARI, têm a trazodona como principal representante em uso clínico. Seu mecanismo combina antagonismo de receptores 5-HT_{2A} com inibição do transportador de serotonina. A trazodona também apresenta atividade sobre receptores histamínicos e α 1-adrenérgicos, contribuindo para seus efeitos sedativos.

O perfil farmacológico dessa classe permite associar a ação antidepressiva a efeitos sobre o sono. Entretanto, a intensidade relativa de suas ações depende da dose, e seu emprego deve considerar sedação, hipotensão e outras reações decorrentes de seus alvos receptores. Estudos comparativos indicam que diferenças de eficácia e aceitabilidade podem ocorrer entre medicamentos, não sendo adequado considerar que a presença de um mecanismo serotoninérgico semelhante produza resultados equivalentes entre todas as classes (Kishi *et al.*, 2023; Luo *et al.*, 2021).

- **Inibidores da recaptação de serotonina e agonistas parciais 5-HT_{1A}**

Os inibidores da recaptação de serotonina associados ao agonismo parcial do receptor 5-HT_{1A} são denominados SPARI, tendo a vilazodona como principal representante. Esse medicamento combina bloqueio do SERT com agonismo parcial dos receptores 5-HT_{1A}, diferenciando-se dos ISRS convencionais por apresentar dois componentes de modulação serotoninérgica.

A vilazodona constitui uma opção para o tratamento farmacológico do TDM, mas sua classificação como SPARI descreve seu mecanismo e não implica superioridade clínica sobre as demais classes. A escolha deve considerar resposta anterior, sintomas predominantes, segurança e tolerabilidade. A revisão sobre otimização e troca de antidepressivos descreve a vilazodona entre os agentes com mecanismo de ação específico que podem ser considerados na busca de remissão, embora as recomendações de segunda linha permaneçam heterogêneas entre as diretrizes. (Correa Pulido; Malatesta, 2019).

- **Moduladores serotoninérgicos multimodais**

A vortioxetina é classificada como modulador serotoninérgico multimodal. Além de inibir o transportador SERT, atua como agonista, agonista parcial ou antagonista em diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos. Essa combinação produz efeitos indiretos sobre sistemas como glutamato, GABA, dopamina, noradrenalina e acetilcolina, justificando sua distinção em relação aos ISRS.

A vortioxetina demonstrou eficácia na prevenção de recaídas em pacientes com TDM previamente estabilizados e apresentou desempenho favorável de eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade em análises de manutenção. Entretanto, assim como ocorre com outros medicamentos, sua escolha não deve se fundamentar apenas na classificação farmacológica, pois fatores individuais e diferenças de efeitos adversos permanecem relevantes. (Kishi *et al.*, 2023).

3.9.3 Antidepressivos não monoaminérgicos

- **Antagonistas do receptor NMDA**

A cetamina e a esketamina atuam principalmente como antagonistas não competitivos dos receptores glutamatérgicos NMDA. Essa ação modifica a neurotransmissão glutamatérgica, favorece a estimulação dos receptores AMPA e ativa vias intracelulares associadas à plasticidade sináptica, incluindo ERK, AKT e mTOR. Também estão envolvidas a sinalização pelo BDNF e pelo receptor TrkB, com aumento da síntese de proteínas sinápticas e restauração de conexões neuronais em regiões relacionadas à fisiopatologia da depressão, como o córtex pré-frontal e o hipocampo (Floriano; Silvinato; Bernardo, 2023; Lacerda, 2020).

No tratamento do TDM, a esketamina intranasal foi estudada principalmente como terapia adjuvante, associada a um antidepressivo oral. Os antidepressivos tradicionais atuam predominantemente sobre os sistemas monoaminérgicos, por meio da inibição da recaptação ou da degradação de serotonina, noradrenalina e dopamina. Embora essas alterações ocorram logo após a administração, a melhora clínica geralmente depende de adaptações receptoras e intracelulares progressivas, podendo exigir várias semanas até a obtenção de resposta ou

remissão adequada (Grady; Stahl, 2015).

As evidências apresentadas para cetamina e esketamina concentram-se principalmente em pacientes com depressão resistente ao tratamento, geralmente caracterizada pela ausência de resposta adequada a pelo menos dois ensaios com antidepressivos administrados em dose e duração apropriadas. Entretanto, a certeza dessa evidência foi muito baixa, e o curto período de acompanhamento impede conclusões definitivas sobre a segurança em longo prazo. Assim, a ausência de aumento demonstrado de eventos graves no curto prazo não deve ser interpretada como ausência de riscos durante tratamentos prolongados (Floriano; Silvinato; Bernardo, 2023).

- **Outros agentes de ação multimodal**

O desenvolvimento de agentes multimodais representa uma tentativa de atuar simultaneamente em diferentes sistemas relacionados ao TDM. Nessa categoria podem ser incluídos tratamentos que combinam modulação glutamatérgica com ações sobre outros receptores ou transportadores. Por não constituírem uma classe farmacológica homogênea, esses medicamentos devem ser descritos individualmente de acordo com seus mecanismos e com a evidência disponível, evitando agrupá-los como se apresentassem eficácia, segurança e indicação equivalentes.

A figura 12 sintetiza as principais classes farmacológicas empregadas no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM), organizadas por seus respectivos mecanismos de ação em vez de gerações, privilegiando a relação clínica com a eficácia e a tolerabilidade. O primeiro bloco compreende os antidepressivos clássicos, incluindo os tricíclicos (ATCs) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs). Embora mantenham alta eficácia antidepressiva, estes agentes costumam ser reservados para pacientes que não responderam a intervenções iniciais devido aos seus amplos efeitos adversos, como por exemplo, como sedação, risco de toxicidade em superdosagem e severas interações medicamentosas.

No segundo bloco, são detalhados os antidepressivos monoaminérgicos modernos, que apresentam mecanismos mais seletivos. Destacam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), fortemente recomendados como primeira linha de tratamento devido à sua melhor relação entre benefício e risco. Essa categoria engloba também os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), indicados quando sintomas físicos e dolorosos possuem relevância clínica, e os inibidores da recaptação de noradrenalina e

dopamina (IRDN), cuja aplicabilidade destaca-se em quadros marcados por fadiga, redução de energia e anedonia.

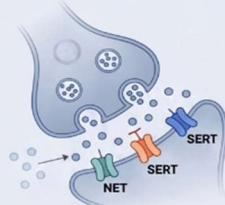
Por fim, a representação visual aborda os antidepressivos não monoaminérgicos, classe cuja principal ação afasta-se das vias tradicionais e direciona-se ao sistema glutamatérgico. Medicamentos como a cetamina e a esketamina (antagonistas do receptor NMDA) atuam estimulando vias intracelulares de plasticidade sináptica e sinalização pelo BDNF. Essas características conferem a este grupo um importante papel, essencialmente como terapia adjuvante,

Figura 12: Abordagem Farmacológica do TDM: Alvos Terapêuticos, Eficácia e Tolerabilidade Clínica.

Farmacoterapia do Transtorno Depressivo Maior (TDM): Das Classes Clássicas às Novas Fronteiras

Resumo estruturado e acadêmico das principais classes de medicamentos antidepressivos, mecanismos de ação e indicações clínicas.

1) Antidepressivos Clássicos



Mecanismo de Ação Principal: Inibição da recaptação de noradrenalina (NET) e serotonina (SERT) ou inibição da degradação enzimática de monoaminas.

Antidepressivos Tricíclicos (ATCs)

Possuem amplos efeitos adversos anticolinérgicos e cardiovasculares (bloqueio H1, muscarínicos, alfa-1).

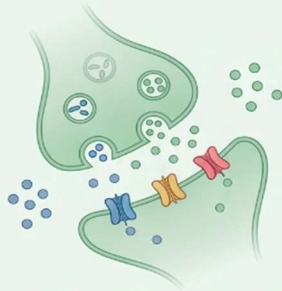
Exemplos
Amitriptilina
Imipramina

Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs)

Exigem controle rigoroso de dieta e interações medicamentosas (risco de crises hipertensivas e síndrome serotoninérgica).

Exemplos

2) Monoaminérgicos Modernos (1ª Linha)



Mecanismo de Ação Principal: Foco na inibição seletiva e modulação de transportadores de serotonina (SERT) e/ou noradrenalina (NET), com melhor perfil de tolerabilidade.

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Bloqueiam transportador SERT com alta seletividade. Primeira linha por relação superior de eficácia, segurança e tolerabilidade.

Exemplos
Escitalopram
Sertralina

Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)

Ação dupla (duais), particularmente úteis quando dor física, fadiga e baixa energia são sintomas proeminentes.

Exemplos
Venlafaxina
Duloxetina

IRDN, NaSSA e Multimodais

Bupropiona (IRDN): Foco em energia e anedonia;
Mirtazapina (NaSSA): Eficaz para insônia e falta de apetite;
Vortioxetina (Multimodal): Modula múltiplos receptores (glutamato, GABA).

Exemplos
Bupropiona
Mirtazapina
Vortioxetina

3) Não Monoaminérgicos e Novas Abordagens



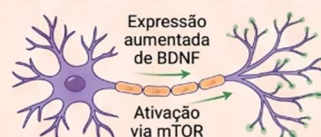
Mecanismo de Ação Principal: Antagonismo do receptor NMDA e ativação de vias de neuroplasticidade (BDNF/mTOR) para resposta rápida.

Antagonistas do Receptor NMDA

Atuam diretamente na via glutamatérgica, promovendo resposta rápida e restauração de conexões neuronais.

Exemplos
Cetamina
Esketamina (intranasal)

Foco em Neuroplasticidade (BDNF/mTOR)



Estimulam a síntese de proteínas sinápticas e aumentam a expressão de BDNF, essenciais para reverter a atrofia dendrítica.

Indicação: Depressão Resistente (DRT)

Reservados para pacientes que não responderam adequadamente a pelo menos dois ensaios com antidepressivos convencionais em doses e tempo apropriados.

3.9.4 Escolha inicial e acompanhamento do tratamento

A escolha inicial do antidepressivo deve equilibrar eficácia, tolerabilidade e segurança. As diretrizes avaliadas convergem principalmente na recomendação dos ISRS como opções de primeira linha, mas apresentam maior divergência quanto às escolhas subsequentes. A classe farmacológica, isoladamente, não determina a melhor opção, uma vez que existem diferenças entre medicamentos da mesma classe, e fatores como sintomas predominantes, comorbidades, interações, efeitos adversos, risco de superdosagem e histórico terapêutico podem modificar a escolha. (Gabriely Queiroz; Monteiro Pimentel; Oliveira da Silva Simões, 2020; Luo *et al.*, 2021).

Durante o tratamento agudo, a resposta deve ser acompanhada por avaliação sistemática dos sintomas, da adesão, da tolerabilidade e do funcionamento. A resposta parcial não equivale à remissão, pois podem permanecer sintomas clinicamente relevantes. Na presença de resposta parcial e boa tolerabilidade, pode-se considerar a otimização da dose dentro dos limites terapêuticos. Quando não há melhora inicial relevante, os estudos discutem a possibilidade de troca para outro antidepressivo, preferencialmente com mecanismo diferente, ou a adoção de estratégias de combinação e potencialização. Entretanto, a evidência comparativa entre otimização, troca e combinação ainda apresenta limitações, e as diretrizes não são uniformes quanto à sequência ideal. (Correa Pulido; Malatesta, 2019).

Nos pacientes com resposta insuficiente, as estratégias incluem troca do antidepressivo, combinação de antidepressivos com mecanismos distintos ou potencialização com agentes de outras classes. Entre as opções de potencialização discutidas na literatura encontram-se o lítio e determinados antipsicóticos de segunda geração. O lítio apresenta evidências de benefício como adjuvante, embora parte importante dos estudos tenha sido conduzida em associação com tricíclicos. Aripiprazol, quetiapina e a combinação de olanzapina com fluoxetina foram estudados como tratamentos adjuvantes aos ISRS ou IRSN. Essas estratégias são diferentes da monoterapia antidepressiva e exigem avaliação dos riscos metabólicos, neurológicos e de outras reações adversas. (Grady; Stahl, 2015).

Em quadros resistentes, diretrizes contemporâneas também consideram a troca para ATCs ou IMAOs, a potencialização com lítio ou antipsicóticos de segunda geração e a utilização de intervenções somáticas ou glutamatérgicas, conforme a gravidade, os tratamentos anteriores e a disponibilidade de acompanhamento especializado. A ausência de resposta a múltiplos tratamentos não deve conduzir automaticamente à repetição de intervenções semelhantes, sendo necessária a revisão diagnóstica, da adesão, das doses, da

duração dos ensaios terapêuticos e das comorbidades (Choi *et al.*, 2026).

3.9.5 Tratamento de continuação e manutenção

Após a remissão, a continuidade do tratamento farmacológico é importante para reduzir o risco de recaída. Uma metanálise de ensaios de manutenção identificou menor ocorrência de recaídas entre pacientes que permaneceram com o antidepressivo no qual haviam alcançado estabilização, quando comparados àqueles que passaram a receber placebo. Entre os medicamentos com eficácia superior ao placebo na prevenção de recaídas estavam representantes dos ISRS, IRSN, tricíclicos, NaSSA e moduladores multimodais. Esses dados sustentam que a manutenção do tratamento eficaz não deve ser interrompida imediatamente após a melhora clínica. (Kishi *et al.*, 2023).

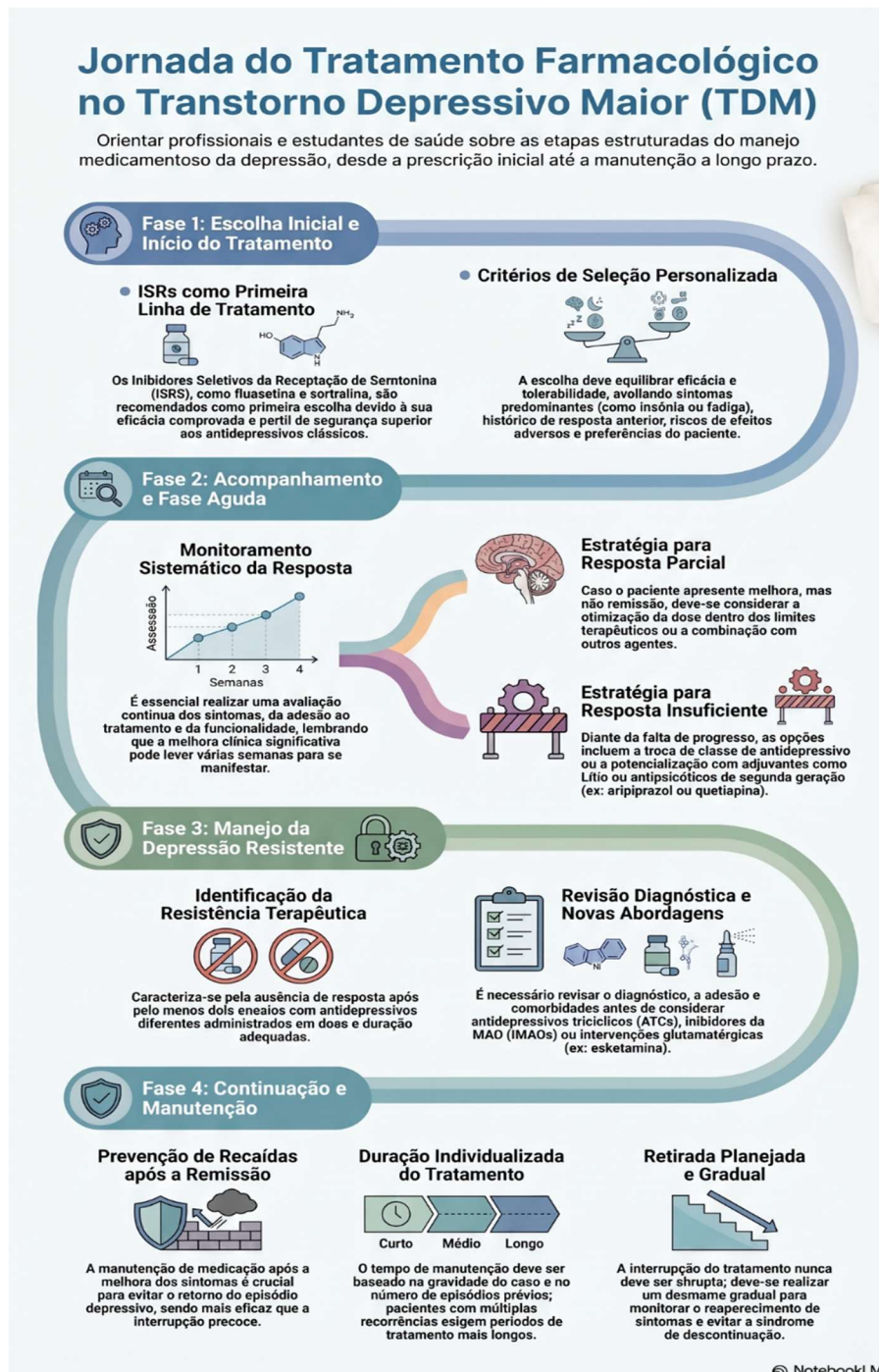
A duração da manutenção deve ser individualizada de acordo com o número de episódios anteriores, a gravidade, a presença de sintomas residuais e o risco de recorrência. A retirada do medicamento deve ser planejada e gradual, considerando a possibilidade de sintomas de descontinuação e de reaparecimento do episódio depressivo. A decisão de manter, reduzir ou suspender o tratamento deve ser acompanhada por avaliação clínica contínua, especialmente nos pacientes que apresentaram episódios recorrentes ou necessitaram de múltiplas intervenções para alcançar a remissão.

O infográfico sistematiza as principais etapas do tratamento farmacológico do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Na fase de escolha inicial, a conduta clínica deve buscar um equilíbrio entre eficácia, tolerabilidade e segurança, destacando-se os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) como as opções de primeira linha mais recomendadas. Durante a fase aguda, o monitoramento contínuo é essencial. Diante de uma resposta apenas parcial, mas com boa tolerabilidade, pode-se considerar a otimização da dose dentro dos limites terapêuticos. Caso a resposta seja insuficiente, as estratégias avançam para a troca do antidepressivo, a combinação de fármacos com mecanismos distintos ou a potencialização do tratamento com agentes adjuvantes, como o lítio ou antipsicóticos atípicos.

Nos cenários de depressão resistente ao tratamento, a abordagem exige uma criteriosa revisão diagnóstica, reavaliando a adesão, doses, duração dos ensaios e presença de comorbidades, e pode incluir a prescrição de antidepressivos tricíclicos, IMAOs ou o emprego de intervenções glutamatérgicas. Por fim, a representação visual ressalta a criticidade das fases de continuação e manutenção. As evidências demonstram que a suspensão do medicamento

imediatamente após a remissão dos sintomas eleva substancialmente o risco de recaídas. Assim, a duração do tratamento de manutenção deve ser rigorosamente individualizada com base na gravidade clínica e no histórico de episódios prévios, sendo indispensável que a futura retirada do fármaco ocorra de maneira planejada e gradual para mitigar sintomas de descontinuação

Figura 13: Etapas da Farmacoterapia no Transtorno Depressivo Maior: Otimização, Potencialização e Continuidade do Cuidado.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.10 Neuroimunologia da Depressão

A neuroimunologia da depressão busca compreender como os sistemas imunológico, nervoso e neuroendócrino interagem na fisiopatologia do transtorno depressivo maior (TDM). Essa abordagem não substitui hipóteses clássicas, mas procura integrá-las em um modelo que considera a influência de estressores ambientais, susceptibilidade biológica e alterações periféricas na comunicação entre células imunes, gliais e neurônios (Kouba *et al.*, 2024; Sălcudean *et al.*, 2025; Troubat *et al.*, 2021).

Dentro das evidências humanas mais consistentes existe a observação de alterações periféricas de citocinas em pacientes com TDM e outras psicopatologias. Uma revisão brasileira apontou alguns mediadores como biomarcadores IL-6, IL-1 β , TNF- α , embora nenhum isoladamente apresente desempenho suficiente para diagnóstico clínico. Análises de GWAS e expressão gênica em sangue identificaram genes e vias relacionadas aos sistemas nervoso e imunológico, sugerindo que diferentes conjuntos genéticos podem convergir em processos biológicos semelhantes. Essa perspectiva favorece uma interpretação em rede, na qual a susceptibilidade ao TDM não decorre de uma variante ou citocina isolada. (Cavalcante; Gomes; Melgarejo Da Rosa, 2023; Dias; Bortoloti; Hamani, 2024; Flinkenflügel *et al.*, 2024; Gędek *et al.*, 2025).

É fundamental distinguir alterações imunes leves de neuroinflamação patológica. Além disso, estudos experimentais de estresse não reproduzem integralmente o TDM humano, e os resultados sobre microglia em pacientes são menos uniformes do que nos modelos animais. Além dos mecanismos neuroendócrinos e celulares, a comunicação entre o sistema imunológico periférico e o SNC ocorre por diferentes vias. (Afridi; Suk, 2021; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021).

3.10.1 Sistema imunológico e sistema nervoso central

Citocinas circulantes podem transmitir sinais ao cérebro por regiões com maior permeabilidade vascular, pela ativação de células endoteliais e perivasculares da barreira hematoencefálica, por exemplo. Em sentido oposto, o sistema nervoso autônomo e outros mediadores neuroendócrinos modulam a atividade das células imunes periféricas. Essas vias demonstram que a comunicação neuroimune não depende necessariamente da passagem direta de grandes concentrações de citocinas para o tecido cerebral (Berthold-Losleben; Himmerich,

2008; Kiecolt-Glaser; Glaser, 2002; Ruiz *et al.*, 2022).

A barreira hematoencefálica deve ser compreendida como uma interface reguladora dinâmica, e não como uma estrutura absolutamente impermeável. Os mediadores inflamatórios podem estimular receptores presentes no cérebro, induzir a produção local de outros mediadores e, dependendo das condições, modificar a permeabilidade vascular ou favorecer o recrutamento de células imunes. Sinais inflamatórios podem influenciar o SNC mesmo quando não atravessam livremente a barreira, constituindo uma via relevante de integração entre inflamação periférica e resposta neuroimune. (Troubat *et al.*, 2020; Kouba *et al.*, 2024).

A interação entre ambiente, imunidade e SNC também podem modificar a fisiologia cerebral. Estudos realizados em modelos experimentais, descrevem alterações em fatores neurotróficos, neurogênese e sinalização imunológica ligados à formação de um ambiente cerebral potencialmente menos lesivo quando criado um ambiente favorável e menos estressor. Esses achados demonstram a plasticidade da relação entre o SNC e o sistema imune. Estímulos ambientais podem modificar processos celulares relacionados ao estresse. Entretanto, não comprovam que o enriquecimento desse ambiente, isoladamente, reverta a neuroinflamação ou trate o TDM em seres (Kouba *et al.*, 2024; Lei *et al.*, 2025; Singhal *et al.*, 2014; Troubat *et al.*, 2021).

As pesquisas genéticas acrescentam uma nova perspectiva à relação entre imunidade e transtornos do humor. As pesquisas genéticas mostram que polimorfismos em genes de citocinas como TNF α , IL1A, IL1B, IL6, IL1RN e IL10 não se associam diretamente ao risco de depressão, mesmo em famílias com transtornos de início precoce. Esse resultado mostra que, embora as citocinas tenham plausibilidade funcional, isso não significa que exista uma ligação genética direta com o diagnóstico de depressão. Escores poligênicos e análises multimodais, dão a entender que os efeitos imunológicos podem ser identificados com maior clareza sintomas como desempenho cognitivo, conectividade cerebral e neuroplasticidade ou perfil inflamatório do que no diagnóstico clínico categórico de TDM (Flinkenflügel *et al.*, 2024; Lam *et al.*, 2024).

3.10.2 Neuroinflamação

A neuroinflamação corresponde a uma resposta imune no sistema nervoso central (SNC), caracterizada por mudanças funcionais em micróglia e astrócitos, produção de

citocinas e quimiocinas e, mais comumente, recrutamento de células periféricas podendo gerar dano tecidual. Em condições de estresse crônico e em parte dos estudos sobre o TDM, as alterações identificadas podem representar um estado intermediário de adaptação neuroimune, denominado parainflamação, em vez da inflamação clássica observada em infecções, traumas ou doenças neurodegenerativas. Essa distinção é fundamental para evitar que, qualquer elevação de citocinas ou alteração glial seja interpretada como evidência de lesão cerebral inflamatória. (Stow *et al.*, 2026; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021).

No TDM, a hipótese neuroinflamatória é sustentada por estudos que identificaram concentrações periféricas elevadas de mediadores pró-inflamatórios em determinados grupos de pacientes. Uma metanálise, de Gędek *et al.* (2025), que avaliou indivíduos em primeiro episódio depressivo ou sem tratamento farmacológico encontrou alterações em IL-6, TNF- α . Outro estudo realizado, de Elgellaie *et al.* (2023), com pacientes sem tratamento identificou associações específicas entre IL-1 α , IL-6, TNF- α , características clínicas e sexo. Esses resultados reforçam a existência de um componente inflamatório em subgrupos de pacientes, mas não demonstram que as concentrações periféricas das citocinas reflitam diretamente suas concentrações cerebrais ou sejam responsáveis pela causa primária dos sintomas depressivos (Elgellaie *et al.*, 2023; Gędek *et al.*, 2025).

Do ponto de vista mecanístico, a inflamação periférica ou central pode afetar a neurotransmissão e a plasticidade cerebral por diferentes vias. Entre os mecanismos descritos estão a ativação da indoleamina 2,3-dioxigenase, com o desvio do triptofano para a via da quinurenina; o aumento de metabólitos capazes de modular receptores glutamatérgicos; alterações na captação de glutamato; produção de espécies reativas; e modificações na sinalização de fatores neurotróficos. (Dantzer *et al.*, 2011; Kaufmann *et al.*, 2017; Kouba *et al.*, 2024).

A associação entre obesidade e depressão exemplifica a importância dos fatores sistêmicos na interpretação da hipótese inflamatória. O tecido adiposo, principalmente em condições de excesso de adiposidade, participa da produção de mediadores inflamatórios e da desregulação metabólica. Nesse contexto, resistência à insulina, alterações nas adipocinas e inflamação de baixo grau podem coexistir com sintomas depressivos e modificar as concentrações de citocinas. Contudo, essa relação é bidirecional e a presença de obesidade não deve ser evidenciada de que a depressão tenha sido causada por inflamação (Oracz *et al.*, 2025; Sălcudean *et al.*, 2025).

3.10.3 Microglia

As microglias, células imunes residentes do sistema nervoso central (SNC), permanecem ativas mesmo na ausência de doença. Monitoram o microambiente, interagem com neurônios, participam da poda e remodelamento sináptico, removem detritos e contribuem para a homeostase. A depressão pode estar associada tanto a respostas microgliais exacerbadas quanto à perda ou inadequação de funções homeostáticas, dependendo do modelo experimental, da região cerebral, do tempo de exposição e do estágio clínico da doença (Wang, Xiaoqing *et al.*, 2025; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021; Yirmiya; Rimmerman; Reshef, 2015).

Estímulos relacionados a dano, infecção ou estresse podem induzir alterações morfológicas, transcricionais e metabólicas na microglia. Essas mudanças não configuram um fenótipo binário. A classificação tradicional entre estados M1 (pró-inflamatórios) e M2 (reparadores) não reflete a diversidade dos estados microgliais. Uma mesma população pode produzir mediadores inflamatórios, realizar fagocitose e participar simultaneamente de processos de dano e reparo (Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021; Xia *et al.*, 2025).

A citocina IL-1 β pode induzir mudanças funcionais na microglia ao se ligar ao receptor IL-1R1 e ativar vias de sinalização que ampliam a produção de mediadores inflamatórios. Microglia e astrócitos podem responder à IL-1 β produzindo outras citocinas e quimiocinas, como TNF- α e IL-6, sustentando um circuito de amplificação inflamatória (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Kaufmann *et al.*, 2017; Mendiola; Cardona, 2018).

Quando a comunicação entre microglia e astrócitos se mantém desregulada, há produção de IL-1 β , TNF- α , IL-6, óxido nítrico e espécies reativas que alteram a função astrocítica. Os astrócitos passam a oferecer menor suporte regulador, podendo fazer com que nas sinapses haja uma redução da depuração de glutamato, enquanto sinais microgliais favorecem maior liberação ou acúmulo desse neurotransmissor. O excesso de glutamato pode intensificar a ativação de receptores excitatórios e a entrada de cálcio intracelular, conectando inflamação, desequilíbrio energético e excitotoxicidade. (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Kouba *et al.*, 2024).

A excitotoxicidade prolongada pode comprometer mitocôndrias, produção de ATP, controle redox e integridade das espinhas dendríticas. (Lei *et al.*, 2025; Ruiz *et al.*, 2022). Estudos de neuroimagem, tecido post mortem, e marcadores periféricos, que foram incluídos na revisão de Dias *et al.* (2023), sugerem alterações gliais em alguns grupos, mas não há uma uniformidade na técnica e eles acabaram captando aspectos distintos e nem sempre

identificam um fenótipo inflamatório. As alterações de imagem ou expressão molecular até agora não permitem concluir, isoladamente, que haja ativação microglial patológica (Afridi; Suk, 2021; Dias; Bortoloti; Hamani, 2024; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021).

O potencial terapêutico da microglia depende dessa heterogeneidade, sendo assim estratégias que visam apenas inibir a célula podem eliminar funções protetoras. Intervenções que favoreçam a homeostase, limitem as cascatas excessivas ou promovam suporte sináptico parecem mais coerentes. Revisões recentes discutem antidepressivos, compostos anti-inflamatórios e abordagens experimentais capazes de modular funções microgлияis, mas ainda não há ensaios clínicos suficientes para recomendar tratamentos antidepressivos direcionados especificamente à microglia e à inflamação (Wang, Xin *et al.*, 2020; Xia *et al.*, 2025; Yirmiya; Rimmerman; Reshef, 2015).

3.10.4 Astrócitos

Os astrócitos exercem funções essenciais para a manutenção da homeostase do sistema nervoso central, participando do equilíbrio iônico, do metabolismo energético, da integridade da barreira hematoencefálica e da formação e modulação das sinapses. Essas células também removem neurotransmissores do espaço extracelular e respondem a sinais provenientes da micróglia e da circulação periférica por meio da produção de citocinas, quimiocinas e fatores tróficos. Dessa forma, a comunicação entre astrócitos, micróglia e neurônios constitui um processo fisiológico indispensável. Contudo, quando estímulos persistentes mantêm a reatividade glial, essa interação pode adquirir caráter potencialmente lesivo e comprometer as funções de suporte exercidas pelos astrócitos. (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Singhal *et al.*, 2014).

Um dos principais problemas da disfunção astrocítica é o comprometimento da remoção do glutamato presente no espaço extracelular. A inflamação crônica e o estresse podem reduzir a expressão ou prejudicar o funcionamento de transportadores astrocíticos, como o GLT-1, prolongando a exposição das células neurais ao glutamato. A estimulação glutamatérgica excessiva pode favorecer o influxo de cálcio, a sobrecarga mitocondrial, a produção de espécies reativas e a redução da eficiência energética podendo causar comprometimentos sinápticos (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Lei *et al.*, 2025).

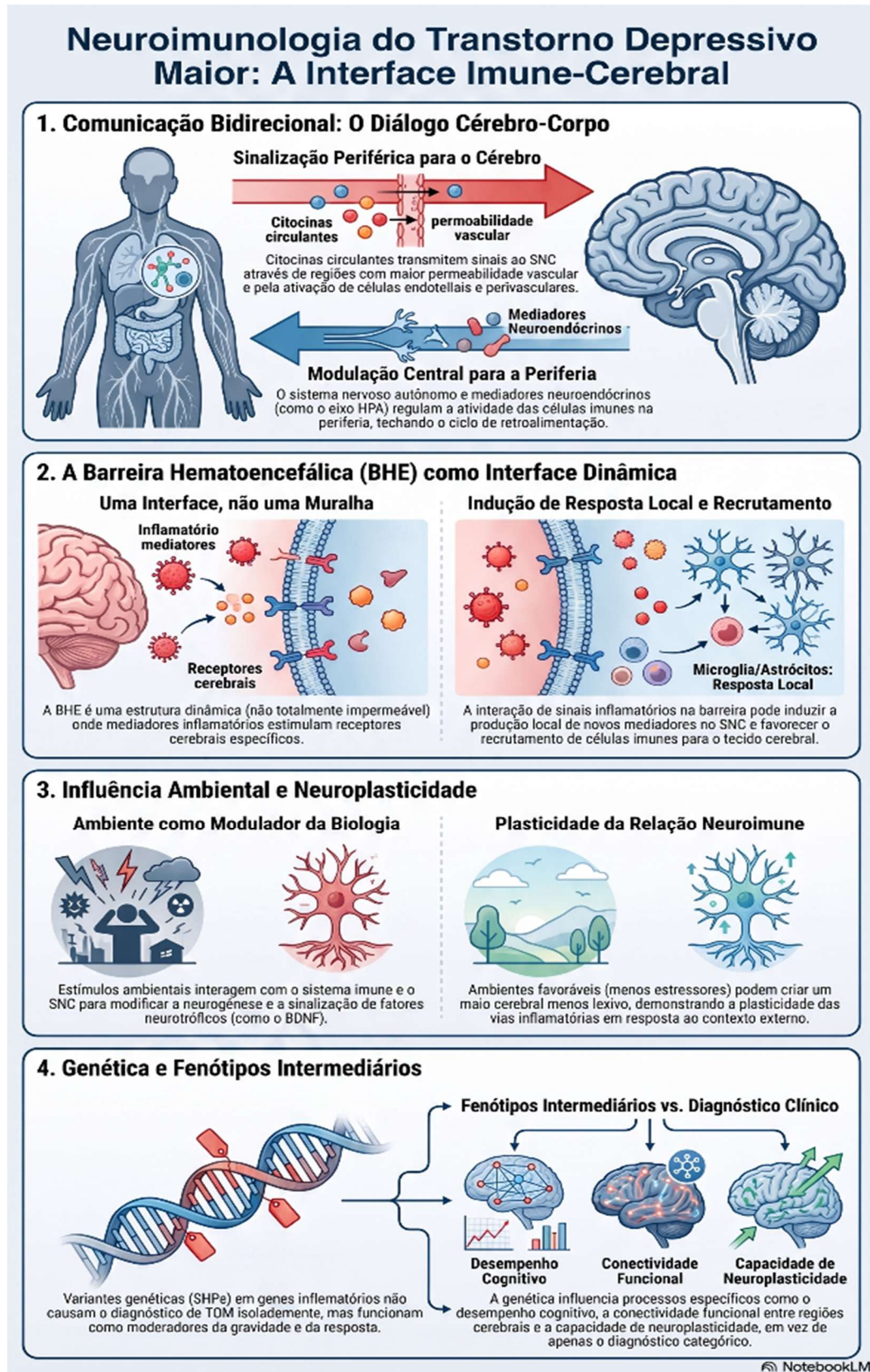
Citocinas como IL-1 β e TNF- α podem modificar a atividade dos transportadores de glutamato e estimular os astrócitos a produzirem mais e outros mediadores inflamatórios,

consequentemente de forma bidirecional com a micróglia, eles estabelecem um circuito no qual as citocinas ampliam a reatividade da glia, reduzem a depuração do glutamato, o que intensifica o estresse neuronal e favorece a formação de possíveis novos sinais de dano. Apesar de nem toda resposta astrocítica ser considerada prejudicial, uma vez que os astrócitos também participam da contenção da inflamação, ativar uma via inflamatória de forma desregulada pode prejudicar o fornecimento de substratos metabólicos e dos processos de reparação tecidual, logo o comprometimento do suporte metabólico fornecido pelos astrócitos pode aumentar a vulnerabilidade neuronal mesmo na ausência de morte celular imediata (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Mendiola; Cardona, 2018; Ting; Yang; Tsai, 2020)

A figura 14 sintetiza a complexa comunicação bidirecional existente entre o sistema imunológico, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema neuroendócrino, fundamental para a compreensão da fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM). O modelo ilustra que citocinas circulantes são capazes de transmitir sinais ao cérebro por meio de áreas com maior permeabilidade vascular e da ativação de células endoteliais da barreira hematoencefálica (BHE). A BHE, por sua vez, atua como uma interface reguladora dinâmica: os mediadores inflamatórios periféricos podem estimular receptores cerebrais e induzir a produção local de novas citocinas sem necessariamente atravessarem livremente a barreira celular. Em contrapartida, o sistema nervoso autônomo modula a atividade das células imunes periféricas de forma contínua.

A representação aborda também o impacto dos estímulos ambientais, que são capazes de modificar a comunicação neuroimune, influenciando fatores neurotróficos, a neurogênese e a manutenção de um microambiente cerebral adequado. Por fim, o esquema destaca o papel da genética molecular nesse eixo: polimorfismos em genes de citocinas inflamatórias, como *TNFA*, *IL1B* e *IL6*, não determinam isoladamente o risco para o diagnóstico clínico de TDM. Contudo, essas variantes atuam como moduladoras de fenótipos biológicos intermediários, exercendo influência mensurável sobre o desempenho cognitivo, a conectividade cerebral e o perfil de inflamação sistêmica dos indivíduos.

Figura 14: Comunicação Bidirecional Neuroimune: Integração entre o Sistema Imunológico, Sistema Nervoso Central e Fatores Genéticos.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.10.5 Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias atuam como mediadores entre a imunidade periférica, células gliais, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e neurotransmissão. IL-1 β , IL-6 e TNF- α podem influenciar o metabolismo do triptofano, a atividade de transportadores de monoaminas, a sinalização glutamatérgica, fatores neurotróficos e o metabolismo energético. Quando essa sinalização se mantém de forma persistente, pode configurar um estado inflamatório de baixa intensidade, associado a prejuízos na plasticidade sináptica e na regulação neuroendócrina. Algumas evidências apontam diferenças quantitativa de citocinas em pacientes em primeiro episódio de TDM com e sem tratamento e os controles, mas não diferem dos indivíduos em comparação entre si, o que acaba reduzindo parcialmente a hipótese de que todas as alterações sejam consequência do uso de antidepressivos (Cavalcante; Gomes; Melgarejo Da Rosa, 2023; Gędek *et al.*, 2025)

Tabela 5: Resumo das alterações neuroinflamatórias no Transtorno Depressivo Maior (TDM)

Domínio Fisiopatológico	Principais Intermediários Moleculares	Desfecho Funcional no Cérebro	Apresentação Clínica
Neurotransmissão	IDO, ácido quinolínico, p38 MAPK	Depleção de serotonina/dopamina, excitotoxicidade glutamatérgica	Anedonia, disforia, fadiga
Neuroendócrino	NF- κ B, receptores glicocorticoides	Resistência dos receptores glicocorticoides, perda do feedback negativo do eixo HPA	Hipercortisolemia, hipersensibilidade ao estresse
Neuroplasticidade	BDNF, receptor TrkB	Atrofia dendrítica, diminuição da neurogênese hipocampal	Déficits cognitivos, comprometimento da memória
Integridade da Rede	Micróglia, astrócitos (GLT-1)	Poda sináptica, extravasamento da barreira hematoencefálica	Depressão resistente ao tratamento (DRT)

Fonte: elaborado pelo autor, traduzido e adaptado (Gędek *et al.*, 2025; Gomes; Rosa, 2023)

• IL-1 β

A IL-1 β é sintetizada como uma molécula precursora biologicamente inativa. Sua produção funcional envolve uma etapa de indução da pró-IL-1 β e uma etapa de processamento

proteolítico. Sinais associados a patógenos ou dano celular são reconhecidos por receptores da imunidade inata e podem favorecer a montagem do inflamassoma NLRP3, complexo multiproteico que recruta componentes adaptadores e promove ativação da caspase-1. A caspase-1 cliva a pró-IL-1 β , originando IL-1 β madura e biologicamente ativa. Dependendo do contexto, micróglia, astrócitos e células mieloides periféricas podem participar desse processo (Kaufmann *et al.*, 2017; Mendiola; Cardona, 2018).

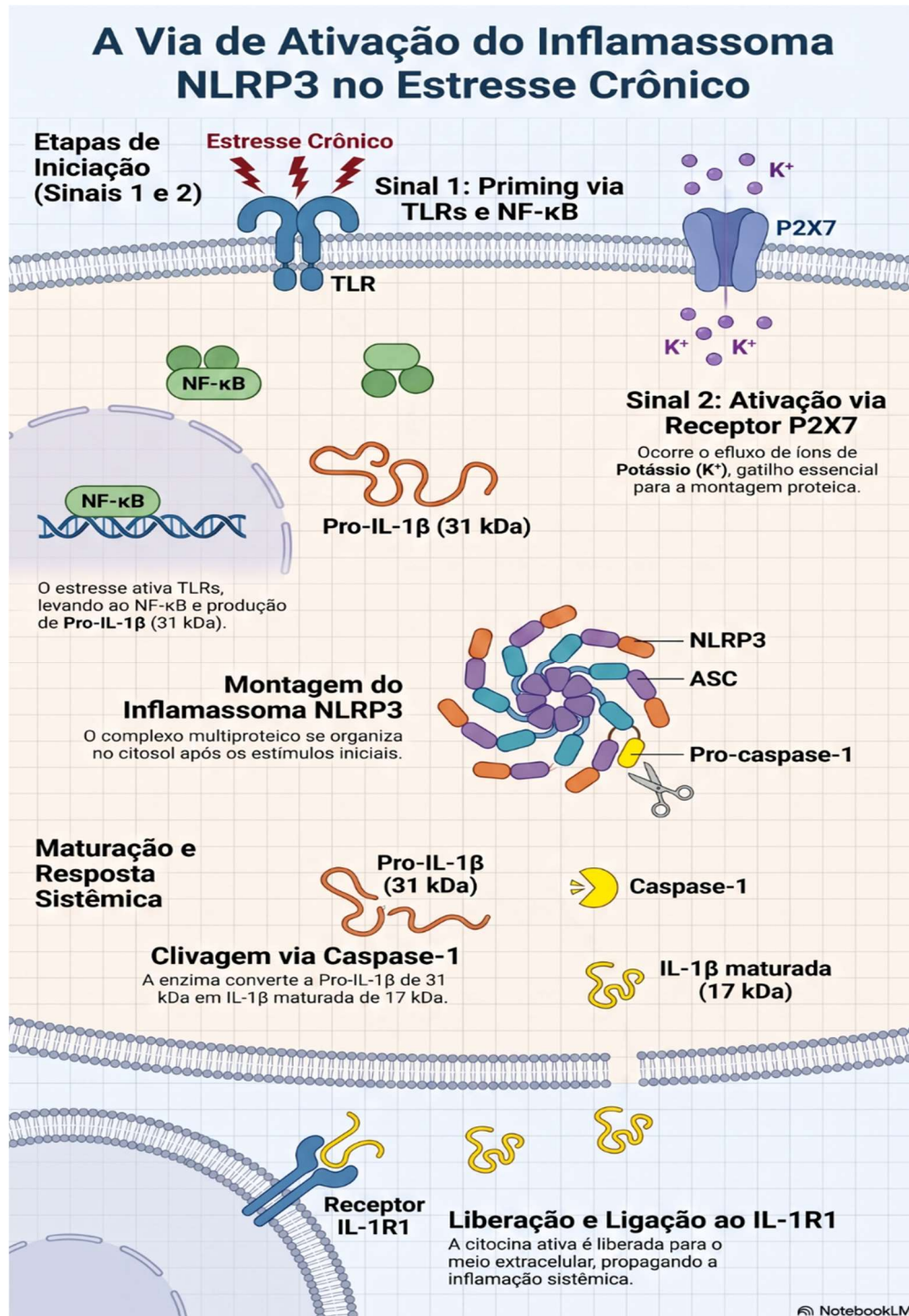
A montagem e a ativação do inflamassoma NLRP3 podem ser favorecidas por diferentes sinais celulares e a ativação desse complexo não decorre de um único estímulo universal. Após sua liberação, a IL-1 β liga-se principalmente ao receptor IL-1R1 e ativa vias intracelulares que aumentam a expressão de citocinas, quimiocinas e outras moléculas efetoras. Em contrapartida, o antagonista do receptor de IL-1, denominado IL-1Ra, compete pela ligação ao receptor e constitui um importante mecanismo endógeno de regulação dessa resposta. (Bialek *et al.*, 2020; Mendiola; Cardona, 2018)

A figura 15 ilustra detalhadamente a via de ativação do inflamassoma NLRP3, um mecanismo intracelular central na resposta neuroinflamatória associada ao estresse crônico e ao Transtorno Depressivo Maior (TDM). O fluxo bioquímico é estruturado em duas etapas principais e sequenciais. O Sinal 1 (fase de indução ou priming) ocorre quando receptores da imunidade inata, como os TLRs (Toll-Like Receptors), reconhecem sinais de estresse ou dano celular; este reconhecimento ativa a via do fator de transcrição NF- κ B, que promove a transcrição e produção da molécula precursora inativa, a pró-IL-1 β de 31 kDa.

O Sinal 2 (fase de ativação) é mediado por receptores como o P2X7, que induzem o efluxo de íons de potássio (K⁺), servindo como o gatilho intracelular essencial para a organização e montagem do complexo multiproteico do inflamassoma NLRP3 no citosol. Uma vez completamente montado, o inflamassoma recruta os componentes adaptadores e promove a ativação da enzima caspase-1. Esta enzima, por sua vez, realiza a clivagem proteolítica da pró-IL-1 β , convertendo-a em sua forma madura e biologicamente ativa de 17 kDa.

Por fim, a IL-1 β madura é liberada para o meio extracelular, onde se liga aos seus receptores específicos (IL-1R1) nas células-alvo (como micróglia e astrócitos). Essa sinalização desencadeia a amplificação de cascatas inflamatórias que comprometem a homeostase glial e contribuem para os prejuízos na neurotransmissão e na plasticidade cerebral característicos da depressão

Figura 15: Cascata Sinalizadora da Neuroinflamação: Mecanismo de Montagem do NLRP3 e Clivagem via Caspase-1 no TDM.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

No sistema nervoso central, a IL-1 β pode modificar o estado funcional da micróglia e dos astrócitos, ampliando a produção de TNF- α , IL-6, espécies reativas e mediadores quimiotáticos. Esse processo pode estabelecer um circuito de retroalimentação positiva, no

qual sinais de dano promovem a ativação do NLRP3, a IL-1 β madura intensifica a reatividade glial e o ambiente resultante produz novos estímulos inflamatórios. Apesar de a IL-1 β também participa de processos fisiológicos de defesa, reparação e regulação. Seus efeitos variam conforme a intensidade e a duração do estímulo, a região cerebral e a população celular envolvida (Farooq *et al.*, 2017; Wang, Xiaoqing *et al.*, 2025).

A influência da IL-1 β sobre o metabolismo da serotonina e a plasticidade neuronal ocorre por vias indiretas e interdependentes. A ativação inflamatória pode estimular o metabolismo do triptofano pela via da quinurenina, reduzindo sua disponibilidade relativa para a síntese serotoninérgica e aumentando a formação de metabólitos capazes de modular a neurotransmissão glutamatérgica. Em um estudo com idosos, de Thomas *et al.* (2005), os pacientes com depressão maior apresentaram concentrações séricas de IL-1 β superiores às observadas nos controles, além de associação entre essa citocina e a gravidade dos sintomas depressivos. Contudo, a amostra foi limitada a 19 participantes com depressão maior, 20 com sintomas depressivos sub-sindrômicos e 21 controles. (Dantzer *et al.*, 2011; Farooq *et al.*, 2017; Wang, Xiaoqing *et al.*, 2025).

Uma revisão sistemática, de Gędek *et al.* (2025), também identificou alterações de IL-1 β em estudos com pacientes em primeiro episódio depressivo ou sem tratamento farmacológico, embora os resultados não tenham sido uniformes em todas as análises. Portanto, as evidências sustentam uma associação clínica em determinadas amostras, mas não validam a IL-1 β como biomarcador isolado de sintomas depressivos

• IL-6

A IL-6 apresenta funções dependente da cascata e não deve ser classificada exclusivamente como pró-inflamatória apesar de estar mais presente nesse contexto. Sua sinalização clássica, com receptor de membrana recruta e ativa a proteína transmembrana Glicoproteína 130 (gp130), complex que juntos podem estar associados a respostas reguladoras, metabólicas e neurotróficas. Na chamada transsinalização, a IL-6 liga-se a uma forma solúvel do IL-6R. Esse complexo pode ativar a gp130 em células que não apresentam IL-6R α na membrana, ampliando o número de células responsivas à IL-6. Via que é frequentemente relacionada a efeitos pró-inflamatórios e a origem celular, a concentração, a forma do receptor e o tempo de exposição explicam por que os estudos sobre IL-6 apresentam resultados aparentemente contraditórios (Roohi; Jaafari; Hashemian, 2021; Ting; Yang; Tsai,

2020).

A IL-6 participa da função cerebral normal e que sua ausência completa não representa um estado ideal. Por outro lado, modelos com produção persistente ou excessiva evidenciam reatividade glial e alterações funcionais. A evidência é sólida quanto à existência de ações centrais da IL-6, mas sua relação direta com sintomas específicos do TDM humano ainda não foi desvendada (Aniszewska *et al.*, 2015; Ting; Yang; Tsai, 2020).

A IL-6 também interage com o eixo HPA, estimulando componentes da resposta neuroendócrina e modulando a atividade dos glicocorticoides. Em contexto de estresse crônico, a persistência dessa sinalização pode contribuir para hiperatividade do eixo, alterações do cortisol e prejuízo da retroalimentação negativa. Essa relação é bidirecional, já que os glicocorticoides também regulam a produção de citocinas. Portanto, concentrações isoladas de IL-6 ou cortisol não permitem determinar a direção causal entre inflamação, estresse e depressão (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Roohi; Jaafari; Hashemian, 2021).

Um estudo clínico, de Elgellaie et al. (2023), relaciona IL-6 a dimensões como gravidade depressiva, estresse e características metabólicas, mas as associações com fadiga, anedonia e cognição não são uniformes. Em pacientes sem tratamento, análises que consideraram sintomas psicológicos, adiposidade e indicadores cardiovasculares identificaram padrões dependentes do sexo. A revisão de Roohi et al. (2021), destacou que idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, sono, comorbidades e medicamentos podem modificar os resultados de IL-6 também (Elgellaie et al., 2023; Roohi et al., 2021).

Obesidade, alterações do sono e disfunção metabólica podem coexistir com aumento de IL-6 e sintomas depressivos. O tecido adiposo contribui para o ambiente inflamatório sistêmico, enquanto estresse e privação ou fragmentação do sono modulam respostas neuroendócrinas e imunes. Essas relações podem gerar confusão em estudos observacionais, já que níveis elevados de IL-6 podem refletir múltiplas condições simultâneas. A interpretação adequada exige ajuste para adiposidade, doenças metabólicas, horário da coleta, tratamento e outros fatores clínicos (Oracz *et al.*, 2025; Roohi; Jaafari; Hashemian, 2021).

A evidência mais consistente de elevação de IL-6 refere-se ao sangue periférico, especialmente soro e plasma. Metanálises em pacientes em primeiro episódio ou sem antidepressivos, bem como estudos clínicos em indivíduos sem tratamento, apoiam diferenças periféricas em determinadas amostras. Não há estudos clínicos suficientemente robustos que confirmem aumento de IL-6 no líquido cefalorraquidiano ou por neuroimagem em TDM (Aniszewska *et al.*, 2015; Elgellaie *et al.*, 2023; Gędek *et al.*, 2025).

Na depressão resistente, o estudo de Kosanovic Rajacic et al., (2025), analisou a fototerapia com 54 mulheres e 50 controles mostrou níveis mais elevados de IL-6 nas pacientes no início. Após quatro semanas de tratamento, não houve redução significativa da citocina no grupo total, embora diferenças tenham surgido quando as participantes foram divididas segundo resposta clínica. Esse achado não demonstra que a elevação de IL-6 seja mecanismo da resposta, muito menos que possa orientar fototerapia sem replicação independente (Kosanovic Rajacic *et al.*, 2025).

- **TNF- α**

As revisões de Ma et al. (2016), Bortolato et al. (2015) e Berthold-Losleben (2008), descrevem o TNF- α como um mediador envolvido tanto na sinalização inflamatória sistêmica quanto na central. Na periferia, essa citocina é produzida principalmente por células imunes, enquanto, no sistema nervoso central, pode ser sintetizada por micróglia, astrócitos e outras populações celulares, dependendo do contexto fisiológico ou patológico. Seus efeitos são mediados sobretudo pelos receptores TNFR1 e TNFR2 e variam conforme a forma presente do TNF- α , o receptor predominante, a célula-alvo e o microambiente. Em concentrações fisiologicamente reguladas, o TNF- α participa da defesa imunológica, da homeostase e da plasticidade sináptica. Entretanto, sua produção excessiva ou persistente pode favorecer inflamação, apoptose e alterações na neurotransmissão. (Bortolato *et al.*, 2015; Dias; Bortoloti; Hamani, 2024; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

As revisões de Ma et al. (2016) e Dantzer et al. (2011) indicam que o TNF- α pode interferir nos sistemas monoaminérgicos por meio do aumento da atividade dos transportadores de serotonina e da modificação da sinalização dopaminérgica. A citocina também pode estimular a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase, desviando o metabolismo do triptofano para a via da quinurenina e reduzindo sua disponibilidade relativa para a síntese de serotonina, contudo ainda não se sabe ao certo quanto efeito esse desvio pode alterar na fisiologia normal, a concentração periférica de TNF- α não representa uma medida direta da disponibilidade cerebral de serotonina ou dopamina, o que limita a transposição desses resultados para pacientes com TDM. (Dantzer *et al.*, 2011; Ma; Zhang; Baloch, 2016)

As revisões de Bortolato et al. (2015), Kouba et al. (2024) e Ruiz et al. (2022) também relacionam a sinalização persistente do TNF- α à produção de espécies reativas, à peroxidação de componentes celulares, às alterações mitocondriais e à redução da eficiência energética. O

TNF- α pode ainda modificar a atividade de receptores glutamatérgicos e de transportadores gliais, favorecendo a excitotoxicidade quando sua ação ocorre em um ambiente inflamatório prolongado. Esses mecanismos estabelecem uma ligação biologicamente plausível entre inflamação, comprometimento da plasticidade neuronal e disfunção cognitiva (Bortolato *et al.*, 2015; Kouba *et al.*, 2024; Ruiz *et al.*, 2022).

Ja a revisão de Kiecolt-Glaser e Glaser (2002) descrevem que a exposição a citocinas inflamatórias pode induzir o denominado comportamento de doença, caracterizado por fadiga, redução da atividade, alterações no sono e no apetite e diminuição do interesse pelo ambiente. A sobreposição entre essas manifestações e alguns sintomas depressivos contribuiu para a formulação da hipótese inflamatória da depressão. Uma resposta adaptativa a estímulos imunológicos pode se relacionar ao TDM, sobretudo quando atrelado ao curso clínico, contexto psicossocial e heterogeneidade próprios. Dessa forma, a semelhança entre as manifestações sustenta a existência de uma possível via compartilhada, mas não nos permite fazer uma equivalência de causa e efeito (Kiecolt-Glaser; Glaser, 2002; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

A revisão sistemática com metanálise, de Gędek *et al.* (2025), identificou concentrações elevadas de TNF- α em pacientes em primeiro episódio depressivo e em indivíduos sem tratamento antidepressivo, quando comparados a controles saudáveis. Em contrapartida, o estudo clínico original de Elgellaie *et al.* (2023), que comparou 60 pacientes com TDM sem tratamento e 60 controles, não encontrou diferença significativa nas concentrações plasmáticas de TNF- α entre os grupos. Nesse estudo, o TNF- α apresentou associações com ansiedade e hostilidade, especialmente entre as mulheres, mas não com a gravidade depressiva de maneira uniforme. A revisão sistemática de Gomes e Rosa (2023) também destaca a heterogeneidade dos resultados relacionados aos biomarcadores inflamatórios. Essas evidências mostram que sexo, adiposidade, gravidade clínica, comorbidades e diferenças metodológicas podem contribuir para a variabilidade dos achados. Por isso, o TNF- α pode integrar perfis inflamatórios utilizados em pesquisa, mas não possui especificidade suficiente para diagnosticar ou classificar individualmente o TDM. (Cavalcante; Gomes; Melgarejo Da Rosa, 2023; Elgellaie *et al.*, 2023; Gędek *et al.*, 2025).

As revisões de Bortolato *et al.* (2015) e relata que antagonistas do TNF- α foram investigados em modelos experimentais, em pacientes com doenças inflamatórias acompanhadas de sintomas depressivos e em um ensaio clínico com depressão resistente. Nesse ensaio, o infliximabe não apresentou benefício antidepressivo geral superior ao placebo. Análises posteriores, contudo, indicaram possível benefício entre participantes que

apresentavam inflamação basal mais elevada, resultado que de acordo com os autores deve ser levado com cautela. Além disso, nos estudos realizados em doenças inflamatórias, não é possível distinguir completamente se a melhora do humor decorreu de um efeito antidepressivo direto ou da redução da atividade da doença de base (Bortolato *et al.*, 2015; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.10.6 Citocinas anti-inflamatórias

Citocinas anti-inflamatórias limitam a intensidade e a duração das respostas imunes, mediadores anti-inflamatórios, como por exemplo, IL-4, IL-10 e TGF- β podem reduzir determinadas respostas, favorecer perfis reguladores e modificar a atividade glial; entretanto, seus efeitos variam com tecido, receptor, concentração e momento e não significa que seus efeitos sejam invariavelmente protetores (Cortes-Altamirano *et al.*, 2026; Kouba *et al.*, 2024; Nava *et al.*, 2025).

Na depressão, essas citocinas podem integrar um sistema imunorregulador compensatório mobilizado em resposta ao aumento de mediadores pró-inflamatórios. Sendo assim, concentrações elevadas não significam necessariamente proteção efetiva, podendo refletir uma tentativa insuficiente de restabelecimento da homeostase imunológica. As citocinas anti-inflamatórias podem participar da regulação da micróglia, dos astrócitos, da neurogênese e da plasticidade sináptica, mas ainda não podem ser consideradas como biomarcador diagnóstico ou alvo terapêutico estabelecido para o TDM.

- **IL-4**

A IL-4 é uma citocina imunorreguladora capaz de influenciar a resposta funcional da microglia. A redução do receptor microglial de IL-4 pode levar à diminuição da neurogênese e ao aumento da vulnerabilidade ao estresse, enquanto a intensificação da sinalização restaurou a neurogênese. Sendo assim é possível que a IL-4 favorece a resiliência ao estresse por meio da comunicação entre neurônios, microglia e células progenitoras neurais, embora a maioria dos estudos esteja restritos apenas a modelos experimentais (Park *et al.*, 2015).

A evidência clínica sobre IL-4 é heterogênea. Em estudo caso-controle realizado em Bangladesh, por Sarmin *et al.*, (2024), pacientes apresentaram concentrações séricas mais elevadas em comparação aos controles, com associação positiva à gravidade dos sintomas.

Em outro estudo, relatado por Wang et al., (2022), pacientes com depressão apresentaram níveis séricos menores de IL-4 no início do acompanhamento, e as mudanças observadas durante tratamento com estimulação magnética transcraniana repetitiva não estabeleceram a citocina como mediadora específica da resposta terapêutica (Sarmin *et al.*, 2024; Wang, Qiang *et al.*, 2022).

- **IL-10**

A revisão de Mollazadeh et al. (2017) descreve a IL-10 como uma citocina pleiotrópica produzida por diferentes populações da imunidade inata e adaptativa, incluindo macrófagos, células dendríticas, células natural killer, linfócitos B e diferentes subpopulações de linfócitos T. No sistema nervoso central, a IL-10 também pode ser produzida por micróglia, astrócitos e neurônios. Sua atuação inicia-se pela ligação ao receptor de IL-10, com posterior ativação de vias intracelulares, especialmente o eixo JAK1/STAT3. Essa sinalização reduz a produção de IL-1 β , TNF- α e outros mediadores pró-inflamatórios, além de diminuir a expressão de moléculas relacionadas à apresentação de antígenos e à ativação das células imunes (Mollazadeh *et al.*, 2019).

A revisão de Petralia et al. (2020) acrescenta que tanto a micróglia quanto os astrócitos expressam receptores para IL-10. Na micróglia, essa citocina pode limitar a ativação inflamatória, enquanto, nos astrócitos, pode favorecer a produção de mediadores reguladores capazes de reduzir a atividade inflamatória microglial. Dessa maneira, a IL-10 pode contribuir para a contenção de respostas neuroinflamatórias persistentes e para a redução de processos potencialmente neurotóxicos. Esses efeitos, contudo, dependem da integridade dos receptores e das vias intracelulares ativadas, não podendo ser inferidos somente a partir da concentração periférica da citocina (Mollazadeh *et al.*, 2019; Petralia *et al.*, 2020).

A revisão sistemática de Cortes-Altamirano et al. (2026) reforça que a atividade da IL-10 depende do contexto inflamatório e terapêutico. A citocina apresenta relevância mecanística e pode integrar perfis inflamatórios compostos, mas ainda não constitui biomarcador independente ou alvo terapêutico validado para o TDM ou para a depressão resistente. Além disso, em diversos estudos incluídos, a IL-10 foi avaliada como marcador secundário ou exploratório dentro de painéis contendo várias citocinas (Cortes-Altamirano *et al.*, 2026).

- **TGF- β**

A revisão de Petralia et al. (2020) descreve o TGF- β como uma citocina com funções imunorreguladoras, envolvida na manutenção da homeostase celular, na proteção neuronal e na plasticidade do sistema nervoso central. Os autores destacam que as vias de sinalização relacionadas ao TGF- β e à activina participam da regulação de redes sinápticas associadas à cognição e à estabilidade do humor. Dessa forma, alterações nessas vias apresentam plausibilidade biológica para contribuir com modificações comportamentais e cognitivas apesar de não totalmente desvendado (Fu *et al.*, 2023; Petralia *et al.*, 2020).

Ainda sobre a revisão de Petralia et al. (2020), alguns estudos encontraram concentrações elevadas de TGF- β 1 em pacientes com TDM e associação com maior gravidade dos sintomas. Outra investigação identificou aumento da produção de TGF- β 1 *in vitro* tanto em pacientes com TDM que apresentavam comportamento suicida quanto naqueles sem esse comportamento, em comparação com controles (Nava *et al.*, 2025; Petralia *et al.*, 2020).

3.11 Neuroinflamação e comportamento depressivo

A neuroinflamação compreende um conjunto de respostas imunológicas desenvolvidas no sistema nervoso central (SNC), envolvendo alterações funcionais da micróglia e dos astrócitos, produção de citocinas e quimiocinas e mudanças na comunicação entre o sistema imunológico periférico e o cérebro. No transtorno depressivo maior (TDM), evidências clínicas e experimentais indicam a participação desses processos em determinados grupos de pacientes. Entretanto, as alterações inflamatórias não são uniformes, de modo que a neuroinflamação deve ser compreendida como um componente fisiopatológico possível em subgrupos do TDM, e não como um mecanismo universal da doença. (Elgellaie *et al.*, 2023; Gędek *et al.*, 2025).

As citocinas pró-inflamatórias podem modificar a neurotransmissão, a atividade neuroendócrina, a plasticidade sináptica e o metabolismo energético cerebral. Entre elas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) apresenta relevância por participar da ativação glial, da regulação das respostas ao estresse e da produção de outros mediadores inflamatórios. A elevação persistente dessa citocina pode contribuir para fadiga, alterações do sono e do apetite, redução da atividade e menor interesse pelo ambiente. Embora essas manifestações se sobreponham parcialmente aos sintomas depressivos, o comportamento de doença provocado

por citocinas não deve ser considerado equivalente ao TDM. (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.11.1 Estrutura molecular

O TNF- α pertence à superfamília dos fatores de necrose tumoral e é inicialmente sintetizado como uma proteína transmembrana. Sua forma transmembrana biologicamente ativa é constituída por três monômeros formando um homotrímero. A clivagem do domínio extracelular pela enzima conversora do TNF- α , conhecida como TACE (Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme) ou ADAM17 (A Disintegrin and Metalloproteinase 17), libera a forma solúvel da citocina, constituída por monômeros de aproximadamente 17 kDa, que também se organizam como homotrímero (Bortolato *et al.*, 2015).

As formas transmembrana e solúvel podem exercer atividades parcialmente sobrepostas, mas apresentam diferenças quanto à ativação dos receptores TNFR1 e TNFR2. Assim, a função biológica do TNF- α não depende apenas de sua concentração, mas também da forma molecular predominante, do receptor ativado, da população celular e do ambiente fisiológico ou inflamatório (Bortolato *et al.*, 2015; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.11.2 Gene *TNFA*

A literatura utiliza com frequência a designação *TNFA* para o gene responsável pela síntese do TNF- α , embora seu símbolo gênico oficial seja TNF. Para fins de padronização, o termo TNF deve ser utilizado para representar o gene, enquanto TNF- α designa a proteína produzida. A expressão desse gene é regulada e pode ser induzida por estímulos infecciosos, sinais de dano celular, citocinas e outros mediadores da resposta imunológica (Ma; Zhang; Baloch, 2016).

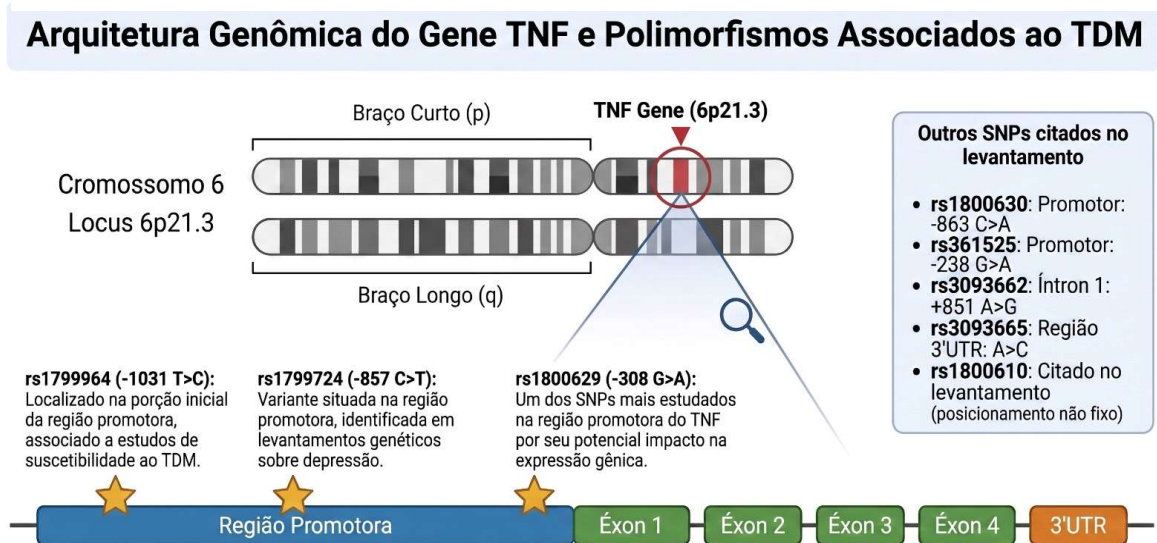
Diversos polimorfismos foram identificados no locus do TNF, sobretudo em regiões reguladoras. Essas variantes têm sido investigadas por sua possível influência sobre a transcrição do gene e a quantidade de TNF- α produzida. Entretanto, a identificação de um polimorfismo não demonstra automaticamente efeito funcional, elevação da citocina ou aumento da suscetibilidade à depressão. Essas relações precisam ser confirmadas por estudos de expressão e associação conduzidos em diferentes populações (Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.11.3 Localização cromossômica

O gene TNF está localizado no braço curto do cromossomo 6, na região 6p21.3, dentro da região de classe III do complexo principal de histocompatibilidade. Esse segmento cromossômico contém diversos genes relacionados à regulação imunológica e à inflamação, constituindo uma região geneticamente complexa e com elevada densidade gênica (García-Domínguez, 2025).

A localização do TNF próxima a outros genes imunológicos dificulta a interpretação isolada de estudos de associação. Uma variante identificada no locus pode estar em desequilíbrio de ligação com outros polimorfismos próximos, fazendo com que a associação observada seja influenciada por haplótipos mais amplos. Portanto, a localização cromossômica reforça a relevância imunológica do gene, mas não estabelece causalidade entre uma variante específica e o TDM. (Ma; Zhang; Baloch, 2016).

Figura 16: Arquitetura Genômica do Gene TNF e Polimorfismos Associados ao TDM



Estrutura compreende uma longa região promotora (reguladora) seguida por 4 éxons (segmentos codificantes de proteína) e uma região terminal 3'UTR. O fluxo de informação genética inicia na região promotora (5').

© NotebookLM

Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.11.4 Estrutura gênica

O gene TNF apresenta extensão aproximada de três quilobases e é constituído por quatro éxons separados por três íntrons. Sua estrutura inclui uma região promotora, responsável pelo controle da transcrição; uma região transcrita, que origina o RNA

mensageiro; e regiões não traduzidas nas extremidades do transcrito, envolvidas na regulação de sua estabilidade e utilização celular (García-Domínguez, 2025).

Os polimorfismos estudados no locus do TNF podem estar localizados na região promotora, nos íntrons ou nas regiões não traduzidas. Variantes não codificantes não substituem diretamente aminoácidos na proteína TNF- α . Caso apresentem efeito funcional, esse efeito deverá ocorrer por mecanismos regulatórios, como modificações da transcrição, do processamento ou da estabilidade do RNA mensageiro (García-Domínguez, 2025; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.11.5 Região promotora

A região promotora do gene TNF contém sequências reguladoras que controlam o início e a intensidade da transcrição. Entre os polimorfismos promotores abordados nos artigos encontram-se rs1800629, localizado na posição -308 G/A; rs1799724, na posição -857 C/T; rs1799964, na posição -1031 T/C; rs361525, na posição -238 G/A; e rs1800630, na posição -863 C/A. Como estão localizados na região promotora, esses SNPs não alteram diretamente a sequência de aminoácidos do TNF- α (Tartter *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2020).

O possível efeito funcional dessas variantes dependeria de alterações na atividade promotora ou na ligação de fatores de transcrição. Entretanto, os resultados disponíveis são inconsistentes. A análise de monócitos estimulados e a metanálise de estudos funcionais não identificaram associação consistente entre os polimorfismos -238 G/A, -308 G/A e -857 C/T e a expressão do RNA mensageiro ou a produção de TNF- α em indivíduos saudáveis. Portanto, a localização promotora não deve ser tratada como demonstração automática de funcionalidade (Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.11.6 Produção e secreção do TNF- α

Na periferia, o TNF- α pode ser produzido por monócitos, macrófagos, linfócitos e outras células imunológicas, além de células endoteliais e adipócitos. No SNC, a micróglia constitui uma fonte importante da citocina durante respostas imunológicas, embora astrócitos e neurônios também possam produzi-la em determinadas condições. A origem e a quantidade de TNF- α dependem do tecido, da intensidade do estímulo e da duração da resposta (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Bortolato *et al.*, 2015).

Após sua síntese, o TNF- α permanece inicialmente associado à membrana celular. A TACE/ADAM17 promove a clivagem do domínio extracelular e libera a forma solúvel. Os próprios receptores do TNF também podem sofrer clivagem, originando receptores solúveis capazes de se ligar à citocina e modificar sua disponibilidade. Dessa maneira, a intensidade da sinalização resulta do equilíbrio entre TNF- α transmembrana, TNF- α solúvel, receptores celulares e receptores solúveis. (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Bortolato *et al.*, 2015).

3.11.7 Receptores do TNF

As ações do TNF- α são mediadas principalmente pelo TNFR1 e pelo TNFR2. O TNFR1 também é denominado p55, enquanto o TNFR2 é conhecido como p75. Os dois receptores reconhecem o TNF- α , mas apresentam diferenças em sua distribuição celular, afinidade pelas formas solúvel e transmembrana da citocina e composição dos domínios intracelulares (Bortolato *et al.*, 2015; Brymer *et al.*, 2019).

A ativação dos receptores pode desencadear respostas inflamatórias, proliferativas, reparadoras, neurotróficas ou apoptóticas. Portanto, TNFR1 e TNFR2 não devem ser classificados de maneira absoluta como receptores exclusivamente patológico e protetor. O resultado depende da intensidade e da duração da sinalização, do tipo celular e das proteínas adaptadoras disponíveis (Bortolato *et al.*, 2015; Shin *et al.*, 2017).

3.11.8 TNFR1

O TNFR1 apresenta expressão ampla nos diferentes tecidos e pode ser ativado pelas formas solúvel e transmembrana do TNF- α , embora o TNF- α solúvel esteja particularmente relacionado à sua estimulação. Esse receptor contém um domínio intracelular de morte, que possibilita o recrutamento de proteínas adaptadoras e o desenvolvimento de respostas de sobrevivência, inflamação ou morte celular. (Ma; Zhang; Baloch, 2016; Shin *et al.*, 2017).

Após a ligação do TNF- α , o TNFR1 recruta proteínas como a TRADD e participa da formação de complexos intracelulares. Esses complexos podem ativar NF- κ B e MAPK ou, em determinadas condições, iniciar mecanismos dependentes de caspases. A ativação do TNFR1, portanto, não resulta necessariamente em apoptose, pois vias inflamatórias e de sobrevivência podem ser estimuladas simultaneamente (Brymer *et al.*, 2019; Shin *et al.*, 2017).

3.11.9 TNFR2

O TNFR2 apresenta expressão mais restrita, sendo encontrado principalmente em células do sistema imunológico, células endoteliais e determinadas populações do sistema nervoso. Sua ativação é preferencialmente associada ao TNF- α transmembrana. Diferentemente do TNFR1, o TNFR2 não possui um domínio intracelular de morte. (Bortolato et al., 2015; Brymer et al., 2019).

A sinalização pelo TNFR2 está relacionada principalmente à sobrevivência, proliferação e reparação celular. No SNC, esse receptor pode participar da proteção e regeneração tecidual, embora seus efeitos dependam do contexto e de sua interação com outras vias. Assim, os resultados obtidos em culturas celulares ou animais geneticamente modificados não devem ser diretamente extrapolados para pacientes com TDM (Brymer *et al.*, 2019; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

3.11.10 Vias de sinalização intracelular

A ligação do TNF- α aos receptores promove o recrutamento de proteínas adaptadoras e a formação de complexos multiproteicos na membrana plasmática. Esses complexos regulam a ativação de quinases e fatores de transcrição, determinando se a célula desenvolverá uma resposta inflamatória, adaptativa, proliferativa ou apoptótica (Brymer *et al.*, 2019; Ma; Zhang; Baloch, 2016).

As principais vias relacionadas à sinalização pelo TNF- α incluem NF- κ B, MAPK e mecanismos dependentes de caspases. Essas vias mantêm comunicação entre si. O NF- κ B pode induzir proteínas que limitam a apoptose, enquanto a ativação das caspases pode degradar componentes envolvidos na sobrevivência celular. Dessa forma, os efeitos do TNF- α são produzidos por um equilíbrio dinâmico entre diferentes mecanismos intracelulares (Bortolato *et al.*, 2015).

3.11.11 NF- κ B

O NF- κ B representa uma família de fatores de transcrição envolvida na resposta imunológica, na inflamação e na sobrevivência celular. A estimulação dos receptores de TNF promove a ativação de complexos de quinases que regulam a proteína inibitória I κ B. Com a

remoção desse mecanismo de inibição, o NF- κ B pode translocar-se para o núcleo e modificar a expressão de genes relacionados à produção de citocinas, moléculas de adesão e proteínas de sobrevivência. (Brymer *et al.*, 2019; Mekinian *et al.*, 2011).

A ativação do NF- κ B apresenta efeito dependente do contexto. Embora mantenha a produção de mediadores inflamatórios, essa via também induz proteínas capazes de limitar a apoptose. A inibição do NF- κ B pode, em determinadas células, aumentar a suscetibilidade à morte induzida pelo TNF- α . Portanto, sua ativação não deve ser considerada exclusivamente lesiva (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Mekinian *et al.*, 2011).

3.11.12 MAPK

As proteínas quinases ativadas por mitógenos incluem as vias p38, JNK e ERK, relacionadas à resposta ao estresse, à regulação da expressão gênica, à plasticidade e à sobrevivência celular. Na sinalização pelo TNF- α , a ativação de p38 e JNK pode participar da produção de mediadores inflamatórios e, quando persistente, favorecer alterações sinápticas e mecanismos associados à morte celular (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Ma; Zhang; Baloch, 2016)

Em modelos experimentais, a p38 MAPK participa da ativação de transportadores de serotonina induzida pelo TNF- α , aumentando a recaptação desse neurotransmissor. Entretanto, esse mecanismo foi demonstrado principalmente em modelos celulares e animais. Por isso, não é possível utilizar a concentração periférica de TNF- α como medida direta da disponibilidade cerebral de serotonina em pacientes com depressão (Berthold-Losleben; Himmerich, 2008; Ma; Zhang; Baloch, 2016)

3.11.13 Apoptose

A apoptose associada ao TNF- α ocorre principalmente por meio do domínio de morte do TNFR1. Em determinadas condições, o recrutamento de proteínas adaptadoras promove a ativação da caspase-8 e, posteriormente, de caspases efetoras, como a caspase-3. Essa sequência pode resultar na fragmentação organizada dos componentes celulares e na eliminação da célula (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Ma; Zhang; Baloch, 2016; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021)

O desfecho apoptótico depende do equilíbrio entre as vias de morte e os mecanismos de sobrevivência. A ativação simultânea do NF- κ B pode induzir proteínas antiapoptóticas e

impedir que a estimulação do TNFR1 resulte em morte celular. Portanto, a presença de TNF- α ou a ativação do TNFR1 não comprova isoladamente a ocorrência de apoptose no tecido nervoso (Woodburn et al., 2021)

3.11.14 Papel fisiológico do TNF- α

Em concentrações reguladas, o TNF- α participa da defesa contra agentes infecciosos, da ativação e do recrutamento de células imunológicas e da coordenação da resposta inflamatória. A citocina também pode induzir mecanismos reguladores que contribuem para o encerramento da resposta imune, demonstrando que sua função não se limita à promoção da inflamação (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Ma; Zhang; Baloch, 2016; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021).

No SNC, o TNF- α participa da modulação da transmissão e da plasticidade sináptica, além de influenciar sobrevivência, proliferação e diferenciação celular. Seus efeitos variam conforme a concentração, o receptor ativado, a região cerebral e o estágio de desenvolvimento. Assim, a presença fisiológica da citocina integra mecanismos de defesa e homeostase cerebral (Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Ma; Zhang; Baloch, 2016; Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021).

3.11.15 Papel patológico do TNF- α

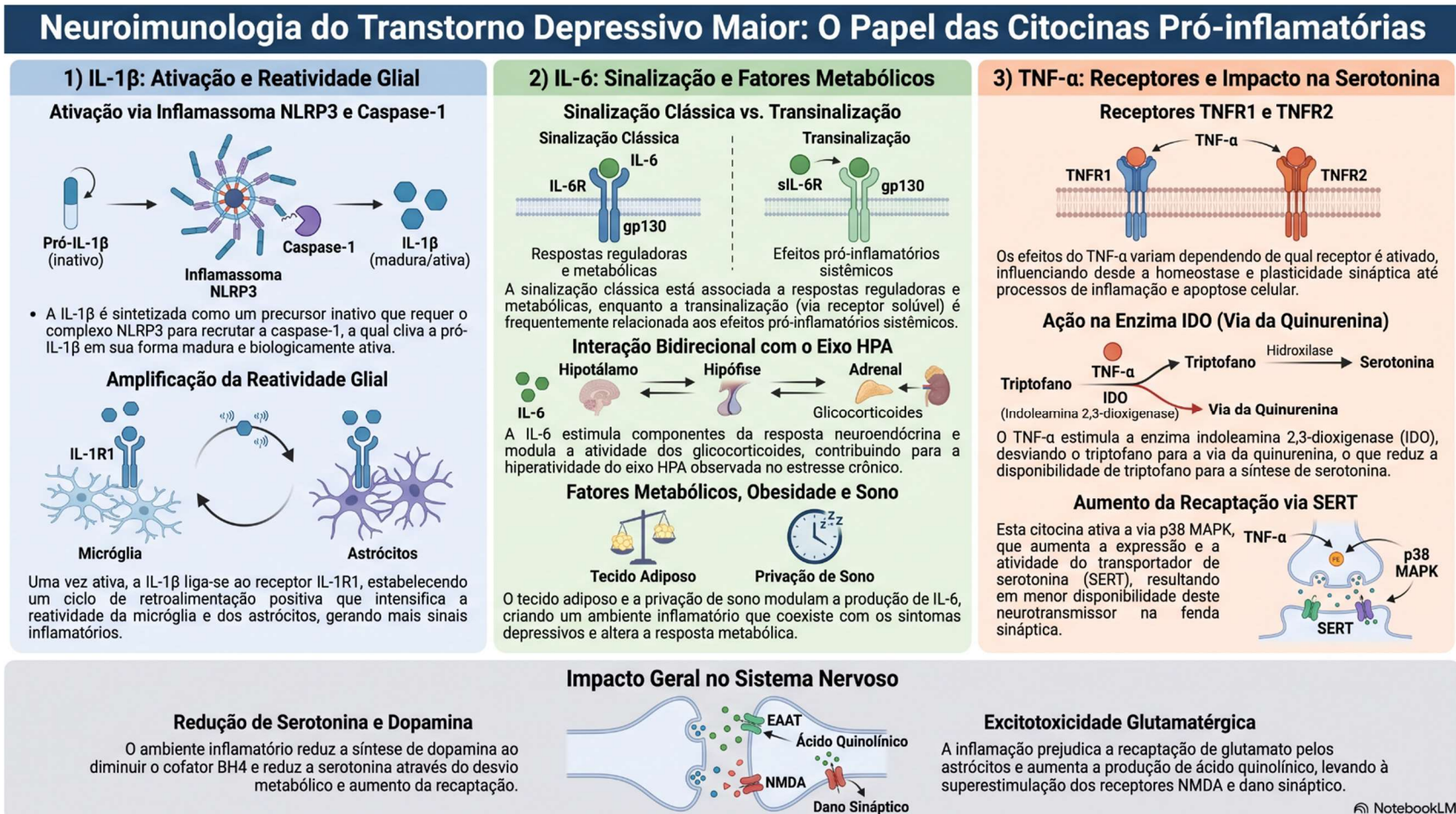
A produção excessiva ou persistente de TNF- α pode sustentar circuitos de amplificação inflamatória. A citocina estimula a produção de IL-1 e IL-6, aumenta a formação de mediadores reativos e favorece a reatividade de micróglia e astrócitos. Como consequência, podem ocorrer alterações na barreira hematoencefálica, na comunicação glial e nos mecanismos de manutenção da atividade sináptica (Bortolato *et al.*, 2015; Brymer *et al.*, 2019).

O TNF- α também pode modificar a atividade de receptores glutamatérgicos, transportadores gliais de glutamato e receptores GABAérgicos. Em modelos experimentais, essas alterações foram relacionadas à excitotoxicidade, ao estresse oxidativo, à disfunção mitocondrial e ao comprometimento da plasticidade. Entretanto, esses resultados não demonstram que a elevação periférica do TNF- α produza necessariamente o mesmo conjunto de alterações no cérebro de todos os pacientes com TDM (Afridi; Suk, 2021; Bernaus; Blanco; Sevilla, 2020; Brymer *et al.*, 2019).

O painel visual ilustra o papel central desempenhado pelas citocinas pró-inflamatórias — especificamente a IL-1 β , a IL-6 e o TNF- α — na fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Essas moléculas atuam como mediadores cruciais entre a imunidade periférica, as células gliais, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e os sistemas de neurotransmissão. No caso da IL-1 β , sua forma ativa é gerada após a montagem do inflamassoma NLRP3 e a clivagem enzimática pela caspase-1; uma vez ativa, ela induz modificações funcionais na microglia e nos astrócitos, amplificando a produção de outros mediadores inflamatórios. A IL-6, que atua tanto por sinalização clássica quanto por transsinalização celular, possui uma importante relação bidirecional com o eixo HPA, onde estimula respostas neuroendócrinas e é simultaneamente influenciada por fatores sistêmicos como obesidade, distúrbios do sono e estresse crônico.

O TNF- α , agindo por meio de seus receptores TNFR1 e TNFR2, compromete a sinalização monoaminérgica, uma vez que induz o aumento da atividade dos transportadores de recaptação de serotonina e favorece a peroxidação e disfunção mitocondrial. De maneira global, essas vias inflamatórias compartilham a capacidade de ativar a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), o que desvia o metabolismo do triptofano para a via da quinurenina. Esse desvio resulta na redução da disponibilidade de serotonina e na produção de metabólitos neurotóxicos associados à hiperestimulação de receptores NMDA, promovendo a excitotoxicidade glutamatérgica e alterando a plasticidade sináptica

Figura 17: Vias de Sinalização das Citocinas Pró-Inflamatórias e seus Impactos na Fisiopatologia da Depressão Maior



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.12 Genética Molecular dos Transtornos Psiquiátricos

A genética molecular dos transtornos psiquiátricos investiga como variações na sequência e na regulação do genoma podem contribuir para suscetibilidade, manifestações clínicas e resposta ao tratamento. No transtorno depressivo maior (TDM), essa abordagem não sustenta um modelo monogênico, pois o transtorno apresenta arquitetura complexa e poligênica, na qual numerosas variantes de pequeno efeito interagem entre si e com fatores ambientais, psicossociais, metabólicos e clínicos. Consequentemente, a presença de um alelo associado não determina que o indivíduo desenvolverá o transtorno, mas pode modificar probabilidades dentro de um contexto biológico mais amplo (Mikhalitskaya *et al.*, 2023; Singh, Amit *et al.*, 2024).

A revisão sistemática de Singh et al. (2023) identificou extensa heterogeneidade na literatura genética do TDM. Para suscetibilidade, foram reunidos estudos contendo aproximadamente 1.200 variantes distribuídas em 545 genes; para resposta aos antidepressivos, foram identificadas 921 variantes em 412 genes. Entretanto, somente 31 variantes relacionadas à suscetibilidade e 18 associadas à resposta terapêutica haviam sido replicadas em pelo menos dois estudos. Esses resultados demonstram que a quantidade de associações publicadas é muito superior ao número de achados reproduzidos, impedindo que a maioria das variantes seja considerada biomarcador clínico validado. (Singh, Amit *et al.*, 2024)

A genética molecular também permite investigar fenótipos intermediários, como concentrações de citocinas, metabolismo de medicamentos, conectividade cerebral, sintomas específicos e resposta a determinadas classes farmacológicas. Esses desfechos podem apresentar associações genéticas mesmo quando não existe uma relação consistente com o diagnóstico categórico de TDM. Portanto, é necessário diferenciar variantes relacionadas à suscetibilidade, gravidade, fisiologia intermediária e resposta terapêutica, pois esses resultados não representam o mesmo fenômeno clínico. (Flinkenflügel *et al.*, 2024; Mikhalitskaya *et al.*, 2023).

3.12.1 Conceitos fundamentais

O gene corresponde a uma unidade do genoma capaz de originar produtos funcionais, como proteínas ou moléculas de RNA. Formas alternativas de uma sequência em determinado

locus são denominadas alelos, enquanto o conjunto de alelos de um indivíduo constitui seu genótipo. O fenótipo corresponde às características observáveis ou mensuráveis resultantes da interação entre genótipo, regulação da expressão gênica, desenvolvimento e ambiente. Nos transtornos psiquiátricos, essa relação é probabilística, uma vez que o mesmo genótipo pode estar associado a manifestações diferentes conforme o contexto biológico e ambiental (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Singh, Kritika *et al.*, 2022).

A expressão gênica representa o processo pelo qual a informação contida no DNA é utilizada para produzir RNA e, quando aplicável, proteínas. Esse processo depende não apenas da sequência codante, mas também de promotores, elementos regulatórios, estrutura da cromatina e mecanismos epigenéticos. Assim, uma variante pode exercer efeito molecular sem modificar a sequência de aminoácidos da proteína, por exemplo, ao alterar quantidade, momento ou localização da expressão de um gene. Entretanto, o efeito regulatório deve ser demonstrado experimentalmente e não pode ser presumido exclusivamente pela localização da variante (Mekinian *et al.*, 2011; Singh, Kritika *et al.*, 2022).

Em doenças complexas, a herdabilidade populacional não deve ser interpretada como determinismo individual. A estimativa de herdabilidade indica quanto da variabilidade de um fenótipo, em uma população e contexto específicos, está relacionada a diferenças genéticas. Não significa que determinada proporção da doença de uma pessoa tenha sido causada por genes, nem elimina a influência do ambiente. Essa distinção é particularmente importante no TDM, cuja heterogeneidade clínica dificulta a identificação de fronteiras biológicas uniformes (Singh, Kritika *et al.*, 2022).

3.12.2 Variabilidade genética humana

A variabilidade genética humana compreende diferenças de sequência distribuídas pelo genoma e inclui substituições de nucleotídeos, inserções, deleções e outras formas de variação. Parte dessas diferenças não apresenta consequência funcional conhecida, enquanto outras podem modificar a estrutura de proteínas, a expressão gênica, o metabolismo de medicamentos ou a interação entre moléculas. A relevância de uma variante depende de sua localização, frequência, associação com outras variantes e efeito no contexto celular investigado (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Singh, Priyam; Kumar, 2024)

As frequências alélicas podem variar entre populações de diferentes ancestralidades. Essa diversidade interfere na capacidade de reproduzir associações genéticas e pode levar a

resultados distintos quando uma variante é estudada em populações europeias, asiáticas, africanas ou latino-americanas. Também podem ocorrer diferenças relacionadas a sexo, idade, exposição ambiental e características clínicas. Portanto, associações identificadas em um grupo não devem ser automaticamente generalizadas para outras populações (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Fabbri; Zohar; Serretti, 2018).

Variantes próximas podem ser herdadas conjuntamente em razão do desequilíbrio de ligação, formando haplótipos. Nesse caso, uma associação atribuída a determinado polimorfismo pode refletir o efeito de outra variante geneticamente correlacionada. O estudo funcional de polimorfismos do promotor do *TNFA* demonstrou a importância dessa questão, pois a análise das variantes de maneira isolada ou em combinações haplotípicas não confirmou diferenças consistentes na produção de TNF- α em indivíduos saudáveis (Mekinian *et al.*, 2011).

3.12.3 Polimorfismos genéticos

Polimorfismos genéticos são variações de sequência presentes na população. Eles podem ocorrer em regiões codantes, intrônicas, promotoras, intergênicas ou em outras regiões regulatórias. Os polimorfismos codantes podem ser sinônimos, quando não alteram o aminoácido, ou não sinônimos, quando modificam a sequência proteica. Já os polimorfismos não codantes podem influenciar transcrição, processamento de RNA ou ligação de fatores regulatórios, embora muitos não apresentem efeito mensurável (Elgellaie *et al.*, 2023).

A presença de uma associação estatística entre polimorfismo e transtorno não demonstra que a variante seja responsável pela doença. Ela pode estar em desequilíbrio de ligação com a variante causal, atuar apenas em determinado contexto ou representar um resultado falso-positivo. A revisão de Singh *et al.* (2023) mostrou que a maioria das associações com TDM e resposta antidepressiva havia sido relatada apenas uma vez. Mesmo entre as variantes replicadas, os valores preditivos positivos permaneceram modestos, não alcançando desempenho suficiente para diagnóstico molecular individual. (Elgellaie *et al.*, 2023).

Nos genes de citocinas, as associações podem envolver o diagnóstico psiquiátrico, a concentração do mediador, a gravidade sintomática ou a resposta ao tratamento. Essas relações precisam ser analisadas separadamente. Um polimorfismo associado à quantidade de uma citocina não é necessariamente um marcador de TDM, assim como uma variante

associada a sintomas depressivos após uma doença médica não representa obrigatoriamente risco para depressão primária (Mikhalitskaya *et al.*, 2023; Misener *et al.*, 2008).

3.12.4 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

Os SNPs, ou polimorfismos de nucleotídeo único, correspondem à substituição de uma base por outra em uma posição determinada do genoma. Cada variante registrada recebe um identificador iniciado por “rs”, permitindo que a mesma posição seja reconhecida independentemente da nomenclatura utilizada para o gene ou o transcrito. No *TNFA*, por exemplo, rs1800629 corresponde à substituição G>A convencionalmente descrita na posição –308 do promotor (Ma; Zhang; Baloch, 2016).

A posição de um SNP influencia a hipótese sobre seu possível efeito. Variantes codantes não sinônimas podem modificar a estrutura da proteína; variantes sinônimas não alteram diretamente o aminoácido, embora possam, em determinadas circunstâncias, influenciar outros processos; e variantes promotoras ou intrônicas podem possuir potencial regulatório. Entretanto, expressões como “SNP funcional” ou “alelo de alta expressão” exigem evidência experimental, pois uma localização regulatória não comprova que a variante altere efetivamente a expressão do gene (Mekinian *et al.*, 2011).

Os SNPs são frequentemente utilizados em estudos de genes candidatos e em estudos de associação genômica ampla. Nos primeiros, variantes são selecionadas com base em hipóteses biológicas; nos GWAS, centenas de milhares ou milhões de posições são analisadas sem restringir a investigação a uma via previamente escolhida. A abordagem genômica reduz a dependência de hipóteses específicas, mas exige amostras grandes, controle rigoroso de múltiplas comparações e replicação independente (Elgellaie *et al.*, 2023; Li, Qingqin S. *et al.*, 2020).

3.12.5 Polimorfismos funcionais

Um polimorfismo funcional é aquele para o qual existe evidência de que a variação modifica algum processo molecular ou celular, como expressão gênica, atividade de uma enzima, afinidade de ligação, estabilidade do RNA ou estrutura da proteína. A funcionalidade pode ser investigada por ensaios de expressão, estudos de proteína, modelos celulares, tecidos humanos ou análises de associação entre genótipo e concentração de um produto biológico.

Predições computacionais podem indicar potencial funcional, mas não substituem validação experimental (Elgellaie *et al.*, 2023; Mekinian *et al.*, 2011).

O rs1800629 exemplifica a diferença entre plausibilidade regulatória e efeito comprovado. Embora esteja no promotor do *TNFA* e tenha sido relacionado a diferenças de transcrição em alguns experimentos, Mekinian *et al.* (2011) não observaram associação entre os genótipos e a expressão de RNA mensageiro ou a produção de TNF- α em monócitos estimulados. A metanálise funcional conduzida pelos autores também não confirmou efeito consistente dessa variante em indivíduos saudáveis. Portanto, não é adequado classificá-la universalmente como variante de alta ou baixa produção de TNF- α (Mekinian *et al.*, 2011).

3.12.6 Estudos de associação genética

Os estudos de genes candidatos selecionam variantes com base em mecanismos considerados biologicamente plausíveis, como neurotransmissão, neuroplasticidade, eixo HPA, metabolismo farmacológico ou inflamação. Essa estratégia permite investigação direcionada, mas apresenta vulnerabilidade a amostras pequenas, seleção de resultados positivos, diferenças de ancestralidade, múltiplos testes e ausência de replicação. A predominância histórica desse desenho contribuiu para a quantidade elevada de associações não reproduzidas na genética psiquiátrica (Elgellaie *et al.*, 2023).

Os estudos caso-controle comparam frequências alélicas ou genotípicas entre pessoas com e sem o desfecho. Para que seus resultados sejam interpretáveis, é necessário definir criteriosamente o fenótipo, examinar equilíbrio de Hardy-Weinberg, controlar estratificação populacional e considerar covariáveis clínicas. Estudos familiares, como o realizado por Misener *et al.* (2008) em 384 famílias, reduzem parte do problema de estratificação. Nesse estudo, não houve transmissão preferencial dos polimorfismos de TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN e IL10 para descendentes com transtornos do humor de início precoce, nem associação dos haplótipos avaliados (Misener *et al.*, 2008).

Os GWAS utilizam critérios estatísticos mais rigorosos em razão do número elevado de comparações. Li, Tian e Hinds (2020) identificaram três loci com significância genômica: rs4884091, relacionado à resposta aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina; rs4955665, associado à resposta aos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina; e rs150245813, associado à depressão resistente em comparação à não resistente. Entretanto, os fenótipos foram obtidos por autorrelato retrospectivo e os achados ainda necessitam de

replicação independente (Li, Qingqin S. *et al.*, 2020)

A ausência de replicação entre estudos candidatos e GWAS pode decorrer de definições diferentes de resposta, medicamentos distintos, duração do tratamento, ancestralidade e arquitetura poligênica. A associação com determinado fármaco também não significa que a variante prediga resposta a toda uma classe. Assim, resultados genômicos devem ser interpretados como pontos de partida para validação funcional e clínica, e não como testes imediatamente aplicáveis à seleção terapêutica (Elgellaie *et al.*, 2023; Li, Qingqin S. *et al.*, 2020).

3.12.7 Farmacogenética

A farmacogenética investiga como variantes específicas influenciam a resposta a medicamentos, enquanto a farmacogenômica adota uma abordagem mais ampla, podendo integrar múltiplos genes e algoritmos combinatórios. Na antidepressão, podem ser estudados genes farmacocinéticos, responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, e genes farmacodinâmicos, relacionados aos alvos e às vias de ação dos fármacos. Essa distinção é relevante porque uma variante que modifica concentração plasmática pode ter evidência clínica mais direta do que variantes associadas apenas a mecanismos hipotéticos de resposta (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Fabbri; Zohar; Serretti, 2018).

Entre os genes farmacocinéticos, as evidências mais consolidadas concentram-se em CYP2D6 e CYP2C19, que participam do metabolismo de diversos antidepressivos. Variantes nesses genes originam fenótipos metabólicos diferentes e podem modificar exposição ao medicamento, tolerabilidade e necessidade de ajuste. Fabbri, Zohar e Serretti (2018) identificaram aproximadamente 40 testes farmacogenéticos comerciais, mas somente CYP2D6 e CYP2C19 estavam simultaneamente presentes em todos os painéis avaliados e respaldados por diretrizes ou informações farmacológicas. A composição dos demais painéis foi heterogênea e nem todos os genes comercializados possuíam validação clínica equivalente (Fabbri; Zohar; Serretti, 2018).

No ensaio randomizado de Pérez *et al.* (2017), o tratamento guiado por painel farmacogenético não aumentou significativamente o desfecho primário de resposta sustentada durante 12 semanas. Entretanto, foi observada maior proporção de respondedores na semana 12 e melhor tolerabilidade entre pacientes que já apresentavam efeitos adversos. O resultado sugere possível utilidade em desfechos específicos, mas não demonstra superioridade

uniforme do teste para todos os pacientes ou para todos os momentos do tratamento (Pérez *et al.*, 2017).

Em idosos com TDM e falha medicamentosa prévia, a análise de Forester *et al.* (2020) encontrou maiores taxas de resposta e remissão na oitava semana com o tratamento farmacogenômico combinatório. Contudo, a diferença no desfecho de melhora percentual dos sintomas não alcançou significância estatística. Além disso, a análise foi restrita a um subgrupo do ensaio original, com menor diversidade étnica e poder reduzido para algumas comparações, devendo ser interpretada como evidência complementar (Forester *et al.*, 2020).

A metanálise de Wang *et al.* (2023), composta por 11 ensaios randomizados e 5.347 participantes, encontrou maiores taxas de resposta e remissão nas semanas 8 e 12, mas não nas semanas 4 e 24. Os autores interpretaram que os testes poderiam acelerar a exclusão de opções menos adequadas, sem necessariamente aumentar o resultado terapêutico final. O estudo também reconheceu heterogeneidade entre plataformas, genes, populações, instrumentos de avaliação e financiamento industrial (Wang, Xinrui *et al.*, 2023).

Em contraste, a revisão sistemática de Khorassani, Jermain e Cadiz (2024), que incluiu 22 estudos prospectivos, dos quais 16 eram ensaios randomizados, concluiu que o uso farmacogenômico rotineiro e indiscriminado não produziu melhora consistente dos resultados clínicos em comparação ao tratamento habitual. A aplicação pode ser mais justificável em subgrupos com intolerância, múltiplas falhas terapêuticas ou uso de medicamentos metabolizados por CYP2D6, CYP2C19 e CYP2B6. Portanto, as evidências apoiam uma utilização seletiva e clinicamente contextualizada, e não a substituição da avaliação psiquiátrica por um painel genético (Khorassani; Jermain; Cadiz, 2024).

A medicina de precisão também pode incorporar biomarcadores não genéticos. O ensaio de Zhukovsky *et al.* (2026) combinou características clínicas, comportamentais e de neuroimagem para orientar sertralina ou bupropiona. A designação de um medicamento compatível com os marcadores não produziu diferença significativa no desfecho principal, embora participantes com marcadores positivos para uma ou ambas as opções tenham apresentado trajetórias mais favoráveis do que aqueles com marcadores negativos. Esse resultado demonstra que medicina de precisão e farmacogenética não são conceitos equivalentes e que biomarcadores precisam ser validados prospectivamente antes de aplicação clínica (Zhukovsky *et al.*, 2026).

3.12.8 Polimorfismos do Gene *TNFA*

O gene *TNFA*, atualmente denominado TNF, localiza-se no cromossomo 6p21.33, na região de classe III do complexo principal de histocompatibilidade. Ele codifica o TNF- α , uma citocina envolvida na sinalização imune sistêmica e central. O gene situa-se em uma região genômica com elevado desequilíbrio de ligação, o que dificulta atribuir uma associação exclusivamente a uma variante, pois o sinal pode refletir haplótipos ou genes próximos (Ma; Zhang; Baloch, 2016; Mekinian *et al.*, 2011).

Os polimorfismos mais investigados encontram-se na região promotora, como rs1800629, rs1799724, rs1799964, rs361525 e rs1800630. Por serem não codantes, essas variantes não modificam a sequência de aminoácidos do TNF- α . Seu efeito hipotético estaria relacionado à transcrição, mas os resultados funcionais permanecem inconsistentes e dependentes da população, do tipo celular, do estímulo e do método utilizado (Mekinian *et al.*, 2011; Mikhailitskaya *et al.*, 2023).

A revisão de Mikhailitskaya *et al.* (2023) identificou estudos relacionando variantes do *TNFA* à suscetibilidade, a sintomas específicos e à resposta terapêutica. Entretanto, os resultados foram heterogêneos. No estudo familiar de Misener *et al.* (2008), rs1799964, rs1799724, rs1800629 e rs361525 não foram associados, isoladamente ou em haplótipos, a transtornos do humor de início na infância. Isso demonstra que a plausibilidade inflamatória do TNF- α não equivale a uma associação genética estabelecida (Mikhailitskaya *et al.*, 2023; Misener *et al.*, 2008).

3.12.9 Polimorfismos da região promotora

- **rs1800629 (-308 G/A)**

O rs1800629 corresponde à substituição G>A na posição -308 do promotor do *TNFA*. Estudos individuais relataram associações com TDM, depressão pós-AVC e comportamento suicida, mas os resultados variaram conforme população e desfecho. A metanálise de Shin *et al.* (2017), que reuniu dez estudos caso-controle, não encontrou associação geral entre alelos ou genótipos do rs1800629 e depressão. O estudo familiar de Misener *et al.* (2008) também não identificou associação com transtornos do humor de início precoce (Misener *et al.*, 2008; Shin *et al.*, 2017).

Consiste na substituição de guanina por adenina na posição convencional -308. Por não se encontrar na sequência codificadora, não modifica a composição de aminoácidos do

TNF- α . Embora sua localização permita considerar um possível papel regulatório sobre a transcrição, a revisão funcional e a metanálise de Mekinian et al. (2011) não encontraram efeito consistente do genótipo sobre as concentrações de RNA mensageiro ou da proteína TNF- α em indivíduos saudáveis. Portanto, deve ser descrito como variante promotora potencialmente regulatória, mas não como polimorfismo funcional definitivamente comprovado (Mekinian *et al.*, 2011).

- **rs1799724 (-857 C/T)**

SNP localizado na região promotora e não codante do gene TNF. Não altera diretamente a estrutura da proteína. O rs1799724 corresponde à substituição C>T. É frequentemente denominado -857 C/T, embora algumas publicações utilizem -850 C/T em razão de diferenças na sequência de referência e no sistema empregado para numerar o promotor. Trata-se de uma variante não codante e, por isso, não modifica diretamente a estrutura do TNF- α . O estudo funcional incluído na revisão de Mekinian et al. (2011) não demonstrou associação consistente entre esse SNP e a produção de RNA mensageiro ou proteína TNF- α . Assim, sua localização é compatível com potencial regulatório, mas sua funcionalidade não está estabelecida de maneira conclusiva. Por exemplo, Kang et al. (2017) não identificaram associação independente da variante com ideação suicida. Portanto, a evidência disponível permanece limitada e dependente do contexto, sem validação para diagnóstico ou previsão de resposta antidepressiva (Kang *et al.*, 2017; Mekinian *et al.*, 2011; Misener *et al.*, 2008).

- **rs1799964 (-1031 T/C)**

O rs1799964 corresponde à variante promotora -1031 T>C, embora alguns trabalhos utilizem outra numeração em relação ao transcrito, como c.-1211 T>C. No estudo de Misener et al. (2008), não houve associação com transtornos do humor de início precoce. Jeleń et al. (2021) também não encontraram associação com depressão recorrente, gravidade dos sintomas ou resposta à farmacoterapia (Jeleń *et al.*, 2021; Misener *et al.*, 2008).

SNP localizado na região promotora e não codante do gene TNF. Não produz substituição de aminoácidos. Alguns trabalhos propuseram que esse SNP poderia interferir na regulação transcricional, mas o número de estudos funcionais é pequeno e os resultados não

permitem reconhecer um efeito regulatório uniforme. Dessa forma, deve ser apresentado como SNP da região promotora com função potencial, porém ainda não confirmada (Mekinian *et al.*, 2011; Misener *et al.*, 2008).

- **rs361525 (-238 G/A)**

O rs361525 consiste na substituição G>A na posição convencional -238 da região promotora do gene TNF. Nas anotações genômicas, é classificado como variante a montante do gene, sem consequência sobre a sequência codificadora. Portanto, não modifica os aminoácidos nem a estrutura primária do TNF- α . A análise funcional de Mekinian *et al.* (2011) não demonstrou relação consistente entre seus genótipos e as concentrações de RNA mensageiro ou proteína TNF- α . Sua localização permite classificá-lo como variante potencialmente regulatória, mas não como SNP funcional definitivamente demonstrado (Mekinian *et al.*, 2011).

Na revisão sistemática de Ma, Zhang e Baloch (2016) também registrou resultados negativos para a participação do rs361525 na suscetibilidade ao TDM em alguns estudos. Portanto, não há evidência suficiente para classificá-lo como marcador funcional, diagnóstico ou farmacogenético da depressão. A revisão de Mikhalitskaya *et al.* (2023) relatou um estudo no qual o genótipo GA foi associado a menor risco de depressão pré-natal, mas esse achado pertence a uma população específica e não foi apresentado como evidência geral para TDM (Ma; Zhang; Baloch, 2016; Mekinian *et al.*, 2011; Mikhalitskaya *et al.*, 2023).

- **rs1800630 (-863 C/A)**

O rs1800630 está localizado na posição -863 do promotor do *TNFA* e envolve substituição C>A. É um SNP não codante da região promotora e, consequentemente, não altera a sequência de aminoácidos do TNF- α . Estudos funcionais mencionados por Mekinian *et al.* (2011) apresentaram resultados diferentes quanto a uma possível interferência nas concentrações de TNF- α . Por essa razão, é mais adequado descrevê-lo como variante promotora com potencial regulatório, mas sem efeito funcional uniforme e conclusivamente demonstrado (Mekinian *et al.*, 2011; Qidwai; Khan, 2011).

3.12.10 Impacto funcional dos SNPs

As variantes rs1800629, rs1799724, rs1799964, rs361525 e rs1800630 estão localizadas em região não codante e não alteram diretamente a sequência de aminoácidos do TNF- α . Seu possível impacto ocorreria sobre a regulação da transcrição. Entretanto, a literatura funcional disponível é mais consistente em demonstrar heterogeneidade do que um efeito uniforme. Para rs1800629, rs1799724 e rs361525, os ensaios com monócitos e a síntese funcional não confirmaram diferenças consistentes de RNA mensageiro ou proteína (Mekinian *et al.*, 2011).

A quantidade circulante de TNF- α resulta de múltiplos fatores além do genótipo, incluindo tipo celular, intensidade do estímulo imune, comorbidades, adiposidade, medicamentos e condições de coleta. Por essa razão, uma associação entre SNP e concentração de TNF- α observada em determinado grupo não deve ser generalizada para todos os tecidos ou populações. Da mesma forma, concentrações periféricas da citocina não representam diretamente sua produção no sistema nervoso central (Ma; Zhang; Baloch, 2016; Mekinian *et al.*, 2011).

A associação funcional também pode depender de haplótipos e de variantes em desequilíbrio de ligação. Como o *TNFA* está situado em uma região genômica complexa, um SNP associado pode atuar como marcador de outra sequência causal. A demonstração de funcionalidade exige, portanto, replicação do efeito molecular, coerência entre diferentes métodos e confirmação em tecidos ou modelos biologicamente relevantes para o desfecho investigado (Elgellaie *et al.*, 2023; Mekinian *et al.*, 2011).

3.12.11 TNF- α e Resposta ao Tratamento Antidepressivo

O TNF- α pode participar de mecanismos relacionados à resposta antidepressiva por sua interação com o eixo HPA, metabolismo do triptofano, sinalização monoaminérgica e neuroplasticidade. Contudo, a existência dessas vias não significa que a concentração da citocina ou um polimorfismo do *TNFA* seja capaz de selecionar individualmente o antidepressivo mais eficaz. Os estudos disponíveis apresentam resultados variáveis e não definiram ponto de corte ou algoritmo clínico validado baseado em TNF- α (Jeleń *et al.*, 2021; Mekinian *et al.*, 2011).

A principal associação farmacogenética específica encontrada nos artigos foi a relação

relatada entre rs1799964 e resposta terapêutica em uma amostra polonesa, na qual o alelo T e o genótipo TT foram associados à menor efetividade e o alelo C e o genótipo CT à resposta favorável. Entretanto, esse resultado não foi reproduzido no estudo preliminar de Jeleń et al. (2021), que não encontrou associação de rs1799964 ou rs1800629 com a variação da gravidade após farmacoterapia. Assim, a evidência permanece insuficiente para orientar escolha ou dose de antidepressivos (Fanelli; Serretti, 2019; Jeleń *et al.*, 2021).

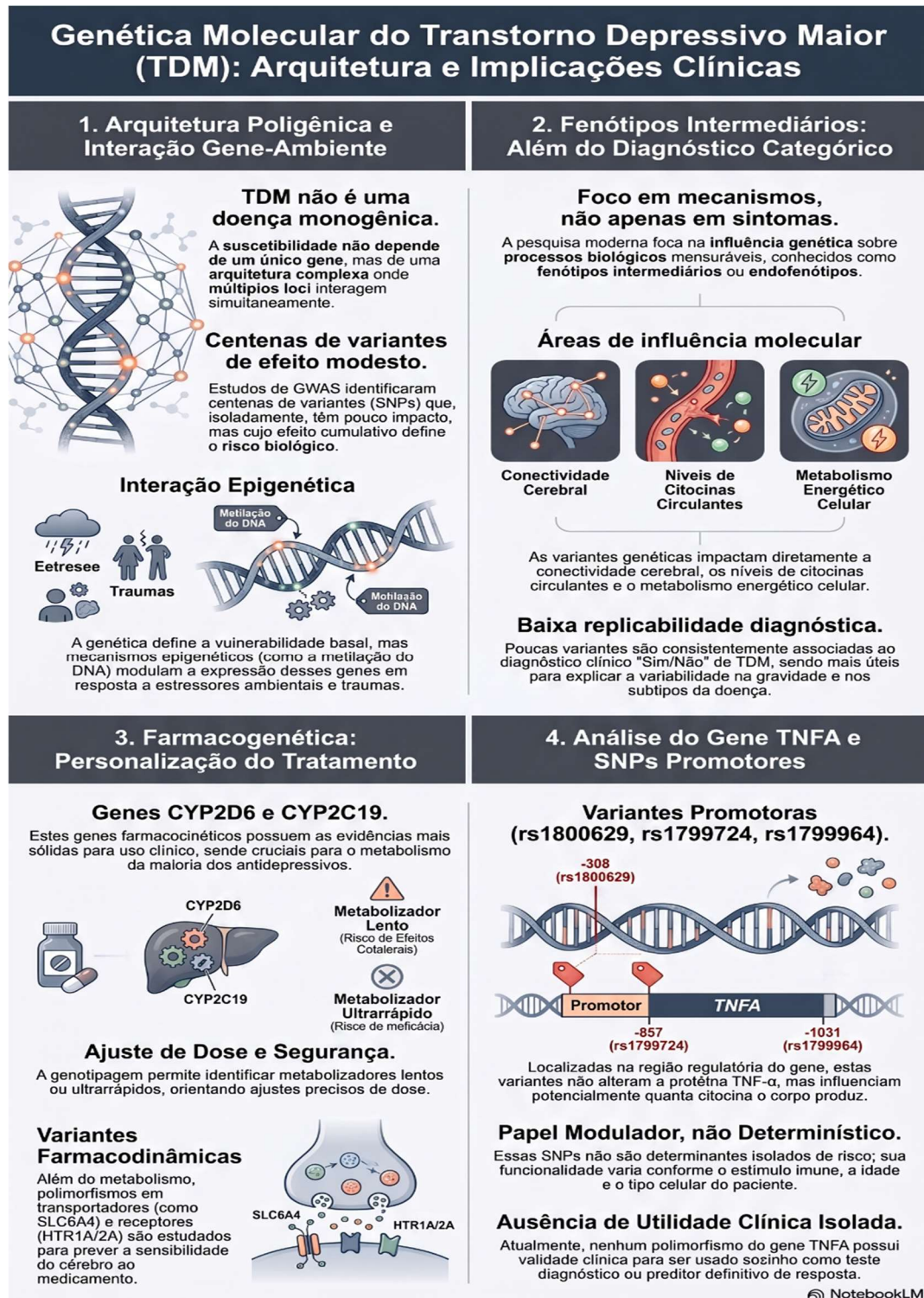
Os estudos genômicos de resposta antidepressiva também não estabeleceram o *TNFA* como marcador farmacogenético principal. O GWAS de Li, Tian e Hinds (2020) identificou loci em RNF219-AS1, MECOM e 10p11.1, mas não uma associação de significância genômica com as variantes promotoras clássicas do *TNFA*. Paralelamente, os testes farmacogenômicos com maior respaldo concentram-se nos genes metabólicos CYP2D6 e CYP2C19. Dessa maneira, a investigação do *TNFA* permanece relevante para compreender mecanismos inflamatórios e fenótipos intermediários, mas não possui utilidade clínica validada para seleção de antidepressivos (Fanelli; Serretti, 2019; Li, Qingqin S. *et al.*, 2020).

O infográfico sintetiza os princípios da genética molecular aplicada aos transtornos psiquiátricos, com foco no Transtorno Depressivo Maior (TDM). A representação visual destaca que o TDM não obedece a um modelo monogênico, caracterizando-se por uma arquitetura complexa e altamente poligênica. Nessa configuração, centenas de variantes genéticas de pequeno efeito interagem dinamicamente entre si e com os fatores ambientais, psicossociais e clínicos, de modo que a presença de um alelo de risco não determina, isoladamente, o desenvolvimento do transtorno. Essa enorme heterogeneidade explica a dificuldade de replicação científica de muitos marcadores de suscetibilidade e direciona a investigação genética para a modulação de fenótipos intermediários — como os níveis circulantes de citocinas, a conectividade cerebral e o metabolismo medicamentoso — em vez de focar apenas no diagnóstico clínico categórico.

No âmbito da farmacogenética, o modelo ilustra a primazia das vias farmacocinéticas, evidenciando que os polimorfismos nos genes metabólicos CYP2D6 e CYP2C19 constituem, atualmente, as ferramentas mais bem consolidadas para orientar ajustes de dosagem e mitigar efeitos adversos no uso de antidepressivos. Em contraste, marcadores farmacodinâmicos (como os relacionados a receptores ou citocinas) ainda apresentam respostas inconsistentes na predição de eficácia. Especificamente no que tange ao gene *TNFA*, o esquema consolida que seus principais polimorfismos (rs1800629, rs1799724 e rs1799964) situam-se na região promotora e não modificam a estrutura proteica. De acordo com a literatura vigente, essas variantes não atuam como determinantes etiológicos independentes do risco para o TDM, e

sua utilização clínica isolada para a predição de resistência ao tratamento ainda é considerada investigativa, necessitando de validação em painéis multivariados futuros

Figura 18: Genética Molecular e Farmacogenética do TDM: Da Arquitetura Poligênica à Modulação por Polimorfismos do Gene TNFA.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.13 Farmacogenética da depressão

A farmacogenética da depressão investiga como variações genéticas individuais podem modificar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança dos antidepressivos. Essas variações podem atuar sobre a farmacocinética, alterando absorção, metabolismo e exposição ao medicamento, ou sobre a farmacodinâmica, interferindo nos transportadores, receptores e vias biológicas relacionadas ao mecanismo terapêutico. No transtorno depressivo maior (TDM), essa abordagem busca reduzir o caráter empírico da escolha farmacológica, identificando características genéticas que possam contribuir para resposta insuficiente, efeitos adversos ou necessidade de ajustes de dose. Entretanto, a resposta antidepressiva é complexa e não pode ser explicada por um único polimorfismo, pois também é influenciada por fatores clínicos, ambientais, sociodemográficos, étnicos e relacionados ao tratamento (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Fabbri; Zohar; Serretti, 2018).

As evidências mais consolidadas concentram-se nos genes CYP2D6 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo de diferentes antidepressivos. Variantes nesses genes permitem classificar os indivíduos como metabolizadores lentos, intermediários, normais, rápidos ou ultrarrápidos. Nos metabolizadores lentos, a menor atividade enzimática pode elevar a exposição ao medicamento e aumentar a probabilidade de efeitos adversos; nos metabolizadores rápidos ou ultrarrápidos, a eliminação acelerada pode resultar em concentrações insuficientes e menor eficácia. Essas relações apresentam maior aplicabilidade para a seleção de doses e para o manejo da tolerabilidade do que para a previsão direta e isolada da remissão do TDM (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Fabbri; Zohar; Serretti, 2018; Pérez *et al.*, 2017).

Além dos genes metabólicos, foram estudadas variantes relacionadas à neurotransmissão, à neuroplasticidade e à resposta imunológica. Entre elas estão polimorfismos de SLC6A4, que codifica o transportador de serotonina; HTR1A e HTR2A, relacionados aos receptores serotoninérgicos; BDNF, envolvido na plasticidade neuronal; COMT, associado ao metabolismo das catecolaminas; e genes de citocinas, como IL6, IL1B e *TNFA*. Os resultados desses marcadores farmacodinâmicos, contudo, são mais heterogêneos e dependem da população estudada, do antidepressivo utilizado, da definição de resposta e da origem étnica dos participantes. Por essa razão, ainda não apresentam o mesmo nível de aplicabilidade clínica atribuído aos genes CYP2D6 e CYP2C19 (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Fabbri; Zohar; Serretti, 2018).

3.13.1 Polimorfismos e resposta terapêutica

Os polimorfismos farmacocinéticos podem influenciar a resposta terapêutica ao alterarem a quantidade de medicamento disponível no organismo. Variações em CYP2D6 e CYP2C19 foram relacionadas a diferenças de exposição a antidepressivos e a outros agentes utilizados na potencialização do tratamento. A revisão de Bertollo, Mocelin e Ignácio descreve que fenótipos metabólicos não normais podem produzir alterações específicas para cada medicamento, aumentando a exposição em metabolizadores lentos ou reduzindo a concentração terapêutica nos metabolizadores rápidos. Dessa maneira, a genotipagem pode contribuir principalmente para orientar doses, evitar concentrações inadequadas e reduzir efeitos adversos capazes de comprometer a continuidade do tratamento (Forester *et al.*, 2020; Khorassani; Jermain; Cadiz, 2024)

Entre os genes farmacodinâmicos, o polimorfismo 5-HTTLPR do SLC6A4 foi associado, em parte dos estudos, a diferenças na resposta e na remissão com inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A revisão mais recente aponta que o alelo L foi relacionado a melhor resposta em populações brancas, enquanto os resultados não se reproduzem de maneira uniforme em populações asiáticas. O polimorfismo Val66Met, rs6265, do BDNF também foi relacionado à resposta aos ISRS, particularmente em estudos realizados com populações asiáticas. Entretanto, a inconsistência entre amostras e grupos étnicos impede que esses marcadores sejam utilizados isoladamente para selecionar antidepressivos na prática clínica (Gabriel *et al.*, 2020; Wang, Xinrui *et al.*, 2023).

Os estudos de associação genômica ampla reforçam que a resposta antidepressiva possui arquitetura poligênica. Li, Tian e Hinds identificaram loci associados à resposta aos ISRS e IRSN, incluindo rs4884091 na região de RNF219-AS1 para resposta aos ISRS e rs4955665 em MECOM para resposta aos IRSN. Embora tenham atingido significância genômica nas análises apresentadas, os efeitos observados foram modestos, e os próprios autores destacaram limitações referentes à definição autorreferida da resposta terapêutica e à necessidade de replicação em amostras clínicas independentes (Li, Qingqin S. *et al.*, 2020).

No campo imunogenético, o *TNFA* apresenta um achado relevante, mas ainda isolado. A revisão sobre polimorfismos de citocinas descreveu que, em uma amostra polonesa de pacientes com depressão, o alelo T e o genótipo TT do rs1799964 foram associados à menor efetividade da farmacoterapia, enquanto o alelo C e o genótipo CT foram relacionados a uma resposta terapêutica mais favorável. Esse resultado sugere que variações na região regulatória do *TNFA* podem participar da heterogeneidade da resposta ao tratamento, possivelmente por

influenciarem a sinalização inflamatória. Contudo, o achado não estabelece o rs1799964 como marcador clínico validado, pois deriva de um estudo específico e ainda necessita de replicação em outras populações, com tratamentos e critérios de resposta padronizados (Bialek *et al.*, 2020; Mikhalitskaya *et al.*, 2023).

Outros polimorfismos de *TNFA*, como rs1800629 e rs1799724, foram investigados principalmente em relação à suscetibilidade ao TDM, início da doença, gravidade, sintomas e interação com condições clínicas, e não de forma consistente como preditores de resposta antidepressiva. O rs1800629 apresentou associações diferentes entre populações, incluindo relação com início precoce, risco de suicídio ou ocorrência de depressão em alguns estudos, mas ausência de associação em outros. O rs1799724 também foi relacionado a depressão pós-acidente vascular cerebral ou a risco de sintomas depressivos em contextos específicos. Portanto, esses achados não permitem concluir que esses SNPs predigam de forma direta e reprodutível a eficácia de uma classe específica de antidepressivos (Mikhalitskaya *et al.*, 2023; Sandoval-Carrillo *et al.*, 2018).

A participação de outros genes de citocinas também foi observada. Polimorfismos de IL6 foram associados à resposta à duloxetina, enquanto combinações de variantes de IL1B e IL10 foram relacionadas à resposta ao tratamento em pacientes com TDM. Variantes de IL18 foram associadas a maior risco e menor tempo até a recaída após a terapia. Esses resultados sugerem que a resposta antidepressiva pode envolver uma rede imunológica mais ampla, e não apenas o TNF- α . Entretanto, a diversidade de amostras, medicamentos e desfechos dificulta comparar os estudos e impede a utilização clínica isolada desses marcadores (Draganov *et al.*, 2019; Mikhalitskaya *et al.*, 2023; Santos *et al.*, 2016).

3.13.2 Polimorfismos e resistência ao tratamento

A depressão resistente ao tratamento é geralmente definida pela ausência de resposta a dois ou mais tratamentos antidepressivos consecutivos, administrados em dose e duração adequadas. A resistência, entretanto, não constitui um fenótipo exclusivamente genético. Sua ocorrência pode envolver diagnóstico inadequado, comorbidades, baixa adesão, efeitos adversos, diferenças farmacocinéticas, características clínicas do episódio e múltiplas vias biológicas. A farmacogenética busca identificar componentes hereditários que contribuam para essa ausência de resposta, mas as evidências disponíveis indicam uma arquitetura poligênica, com efeitos individuais geralmente pequenos (Li, Qingqin S. *et al.*, 2020; Oliveira-

Maia *et al.*, 2024).

No GWAS de Li, Tian e Hinds, a comparação entre depressão resistente e não resistente identificou o rs150245813, localizado em 10p11.1, como associado ao fenótipo de resistência. As análises em nível gênico também destacaram genes relacionados à imunidade, como LTB, LST1 e NCR3, além de enriquecimento sugestivo de genes envolvidos na sinalização de interleucinas e em processos imunes. Esses resultados oferecem suporte à possibilidade de que mecanismos imunológicos participem da resposta insuficiente aos antidepressivos, mas não demonstram que a resistência seja causada por uma única variante inflamatória ou que esses achados já possam ser empregados na decisão terapêutica individual (Li, Qingqin S. *et al.*, 2020).

A relação entre TNF- α e resistência terapêutica pode ser discutida em dois níveis distintos. No nível biológico, concentrações inflamatórias mais elevadas e aumento do TNF- α foram associados em determinados estudos a pior resposta a intervenções antidepressivas. No nível genético, o rs1799964 foi relacionado à menor efetividade farmacológica em portadores do alelo T ou genótipo TT. Entretanto, os dados não demonstram que esse polimorfismo seja necessário ou suficiente para determinar resistência ao tratamento. Também não há, nos estudos analisados, evidência consistente de que rs1800629, rs1799724 ou outros SNPs do *TNFA* identifiquem de forma reprodutível pacientes com depressão resistente (Mikhailitskaya *et al.*, 2023; Santos *et al.*, 2016).

Os genes CYP2D6 e CYP2C19 podem contribuir indiretamente para quadros classificados como resposta inadequada. Um metabolizador ultrarrápido pode não alcançar exposição terapêutica suficiente com determinadas doses, enquanto um metabolizador lento pode apresentar concentrações elevadas, efeitos adversos e interrupção precoce. Nesses casos, a aparente resistência pode refletir exposição farmacológica inadequada e não ausência de sensibilidade do transtorno ao mecanismo antidepressivo. Por essa razão, a farmacogenética metabólica possui maior plausibilidade clínica na investigação de múltiplas falhas terapêuticas, especialmente quando existem intolerância, efeitos adversos desproporcionais ou resposta inesperada às doses usuais (Bertollo; Mocelin; Ignácio, 2025; Pérez *et al.*, 2017).

Em um ensaio multicêntrico, randomizado e duplo-cego, a escolha terapêutica orientada por painel farmacogenético não aumentou significativamente o desfecho primário de resposta sustentada durante 12 semanas. Contudo, foram observadas diferenças favoráveis em alguns desfechos secundários de resposta e tolerabilidade, especialmente quando os profissionais seguiram as recomendações do teste e entre participantes com falhas farmacológicas anteriores. Esses achados sugerem possível utilidade em pacientes

selecionados, mas não demonstram que o teste farmacogenético, de forma isolada, reverta a resistência ao tratamento (Pérez *et al.*, 2017).

3.13.3 Perspectivas clínicas

A aplicação clínica mais fundamentada da farmacogenética na depressão está relacionada aos genes de metabolização CYP2D6 e CYP2C19. Recomendações farmacogenéticas já foram elaboradas para determinados antidepressivos tricíclicos e ISRS, com o objetivo de orientar a dose, considerar medicamentos alternativos e reduzir o risco de concentrações excessivas ou insuficientes. Nesse contexto, o resultado genético deve ser interpretado em conjunto com idade, função hepática, comorbidades, tabagismo, interações medicamentosas, adesão e resposta clínica, pois o genótipo representa apenas um dos determinantes da exposição ao fármaco (Fabbri; Zohar; Serretti, 2018; Pérez *et al.*, 2017).

Os painéis comerciais apresentam considerável heterogeneidade quanto ao número e ao tipo de genes incluídos. Alguns avaliam apenas CYP2D6 e CYP2C19, enquanto outros incorporam SLC6A4, HTR2A, BDNF, COMT, genes glutamatérgicos e diversas variantes com evidência clínica limitada. A existência de dezenas de painéis diferentes, com algoritmos próprios e frequentemente não transparentes, dificulta a comparação entre resultados. A revisão de Fabbri, Zohar e Serretti concluiu que o nível de evidência era mais elevado para CYP2C19 e CYP2D6, enquanto a efetividade global e a relação custo-utilidade dos testes permaneciam incertas (Fabbri; Zohar; Serretti, 2018).

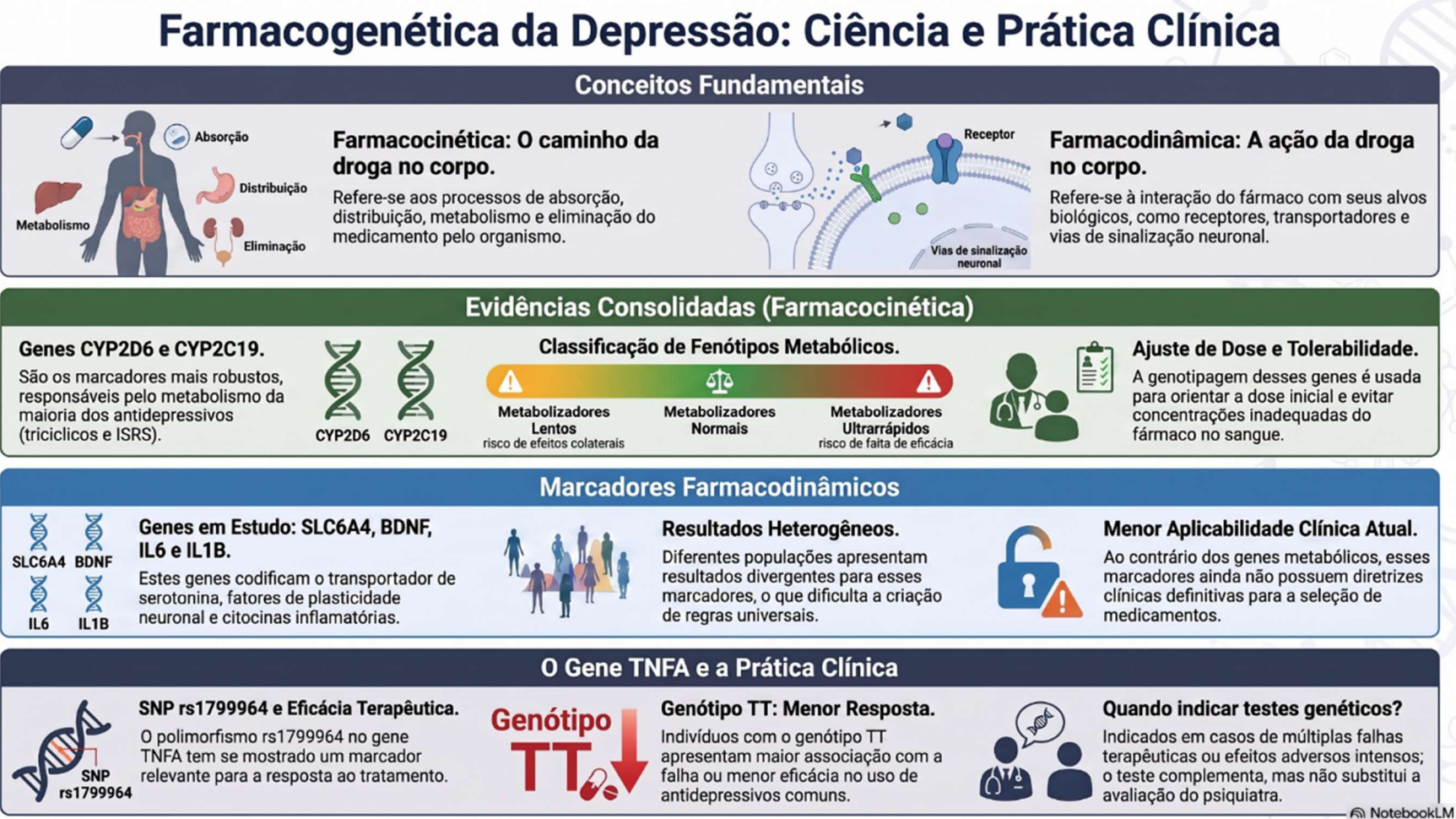
As revisões de ensaios clínicos apresentam resultados não inteiramente convergentes. Uma metanálise de ensaios randomizados identificou maiores taxas de resposta e remissão com tratamento farmacogenômico nas semanas 8 e 12, mas não nas semanas 4 ou 24, além de diferenças entre populações asiáticas e brancas. Em contraste, uma revisão sistemática mais recente concluiu que, considerando o conjunto dos estudos prospectivos, a testagem farmacogenômica ampla e rotineira não produziu mudanças consistentes nos desfechos clínicos quando comparada ao tratamento habitual. Essa divergência indica que eventuais benefícios podem depender do painel utilizado, do momento de aplicação, da adesão do profissional às recomendações e das características da população avaliada (Khorassani; Jermain; Cadiz, 2024; Wang, Xinrui *et al.*, 2023).

Dessa forma, a testagem farmacogenética parece mais justificável como instrumento complementar em situações clínicas específicas, como múltiplas falhas terapêuticas, efeitos

adversos intensos, respostas incomuns às doses habituais, polifarmácia ou necessidade de utilizar medicamentos com recomendações farmacogenéticas estabelecidas. O teste não deve substituir a avaliação clínica, nem ser interpretado como método capaz de indicar com certeza qual antidepressivo produzirá remissão. Sua maior utilidade atual está em reduzir incompatibilidades entre o perfil metabólico e o medicamento, orientar ajustes de dose e apoiar decisões compartilhadas entre profissional e paciente (Fabbri; Zohar; Serretti, 2018; Khorassani; Jermain; Cadiz, 2024; Pérez *et al.*, 2017).

Em relação ao *TNFA*, as perspectivas clínicas ainda são predominantemente investigativas. O rs1799964 (-1031 T/C) apresenta um sinal de associação com efetividade farmacológica, enquanto rs1800629 (-308 G/A) e rs1799724 (-857 C/T) foram relacionados a diferentes fenótipos depressivos em estudos específicos. Entretanto, não há evidência suficiente para recomendar a genotipagem desses SNPs na seleção de antidepressivos ou na identificação individual da depressão resistente. Estudos futuros devem replicar os achados em amostras maiores e etnicamente diversas, padronizar a definição de resposta e resistência, especificar os medicamentos utilizados e integrar genótipos do *TNFA* com concentrações de TNF- α , outros marcadores inflamatórios, variáveis metabólicas e características clínicas. Assim, o *TNFA* pode vir a integrar painéis multivariados de medicina de precisão, mas não deve ser utilizado atualmente como marcador farmacogenético isolado (Draganov *et al.*, 2019; Mikhailitskaya *et al.*, 2023).

Figura 19: Fatores Genéticos Moduladores do Tratamento Antidepressivo: Da Farmacocinética à Resistência Terapêutica.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026.

3.14 Doença Cardiovascular e Depressão

A depressão e as doenças cardiovasculares apresentam uma relação complexa e potencialmente bidirecional. A literatura analisada indica que a depressão pode preceder o aparecimento de doenças cardiovasculares, coexistir com elas ou surgir após eventos cardíacos importantes. Ao mesmo tempo, o diagnóstico de uma cardiopatia, a limitação funcional, a recorrência de hospitalizações e a incerteza prognóstica podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de sintomas depressivos. Essa relação não significa que uma condição cause necessariamente a outra, pois ambas são heterogêneas e influenciadas por fatores biológicos, comportamentais, ambientais e clínicos (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

Entre os mecanismos propostos para explicar essa comorbidade encontram-se a inflamação sistêmica, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o desequilíbrio autonômico, a ativação plaquetária, a disfunção endotelial e as alterações metabólicas. Fatores comportamentais associados à depressão, como menor atividade física, tabagismo, consumo de álcool, alimentação inadequada e baixa adesão ao tratamento, também podem contribuir para o risco cardiovascular. Esses elementos não atuam de maneira isolada, mas formam uma rede de interações capaz de modificar tanto o estado mental quanto a progressão da doença cardiovascular (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

A hipótese de uma base biológica compartilhada também recebeu apoio de análises genéticas e transcriptômicas. Singh *et al.* (2022) identificaram 185 genes cuja expressão geneticamente predita apresentou associação tanto com depressão quanto com doença arterial coronariana, com enriquecimento de vias relacionadas à imunidade, inflamação e cardiomiopatias. Contudo, esse estudo foi disponibilizado como preprint, utilizou modelos construídos predominantemente com dados de ancestralidade europeia e não demonstrou que os genes identificados estabeleçam uma relação causal entre as doenças. Portanto, seus resultados sustentam uma possível arquitetura poligênica compartilhada, mas ainda possuem caráter exploratório (Singh, Kritika *et al.*, 2022)

3.14.1 Inflamação sistêmica e doença cardiovascular

A inflamação sistêmica de baixo grau é uma das principais vias investigadas na interface entre depressão e doença cardiovascular. Citocinas e proteínas de fase aguda, como

IL-6, TNF- α , proteína C-reativa e fibrinogênio, participam da ativação endotelial, do recrutamento de leucócitos e da resposta vascular. No contexto aterosclerótico, a persistência desses processos pode contribuir para o crescimento e a instabilidade da placa, embora a presença de um marcador inflamatório elevado não determine, isoladamente, a existência ou a gravidade de uma doença cardiovascular (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

Em um estudo transversal com 128 pacientes com doença arterial coronariana, Singh *et al.* (2024) observaram correlações positivas entre proteína C-reativa, IL-6, fibrinogênio e indicadores de gravidade coronariana. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas na estenose coronariana ou no escore de Gensini quando os pacientes foram simplesmente divididos em grupos de alta e baixa inflamação. Esse resultado sugere que os marcadores inflamatórios podem acompanhar aspectos da doença, mas não são suficientes, isoladamente, para classificar sua gravidade. Além disso, o desenho transversal impede determinar se a inflamação precedeu ou decorreu da progressão coronariana (Singh, Amit *et al.*, 2024).

A presença de depressão pode acrescentar outra dimensão a esse ambiente inflamatório. No estudo retrospectivo de Rus *et al.* (2025), os participantes com depressão apresentaram modificações mais acentuadas, ao longo de dois anos, em parâmetros como proteína C-reativa, fibrinogênio, IL-6, TNF- α e cortisol. Também foi encontrada associação entre depressão e síndrome coronariana aguda. Todavia, a ausência de randomização, a possibilidade de confundimento residual e o caráter retrospectivo não permitem concluir que a inflamação tenha mediado causalmente a associação observada. (Rus *et al.*, 2025).

3.14.2 Doença arterial coronariana

A doença arterial coronariana caracteriza-se principalmente pelo desenvolvimento de aterosclerose nas artérias responsáveis pela irrigação do miocárdio. A formação da placa aterosclerótica envolve retenção e modificação de lipídios, ativação endotelial, recrutamento de células imunes e produção de mediadores inflamatórios. A progressão desse processo pode comprometer o fluxo sanguíneo, produzir isquemia e, nos casos de instabilidade ou ruptura da placa, favorecer trombose e eventos coronarianos (Singh, Amit *et al.*, 2024; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

As revisões analisadas relatam que a depressão está associada tanto à ocorrência quanto ao prognóstico da doença coronariana. Entre as vias propostas estão o aumento da

atividade simpática, alterações do eixo HPA, disfunção endotelial, maior reatividade plaquetária e comportamentos que dificultam a prevenção cardiovascular. Entretanto, parte expressiva dessa literatura é observacional, e os resultados variam conforme idade, sexo, duração do acompanhamento, gravidade da depressão e controle de fatores cardiovasculares tradicionais. Por isso, a depressão deve ser compreendida como possível componente de risco e prognóstico, e não como causa única da doença coronariana. (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

No campo genético, Golimbet *et al.* (2017) avaliaram homens com doença isquêmica do coração, com e sem depressão, e controles saudáveis. O genótipo CC do polimorfismo IL4 rs2243250 foi mais frequente nos pacientes com doença isquêmica, independentemente da presença de depressão. Por sua vez, o IL6 rs1800795 apresentou associação com o fenótipo combinado de doença isquêmica e depressão em comparação aos controles, mas não diferenciou de maneira significativa os pacientes cardíacos com e sem depressão. Os polimorfismos TNF rs1800629 e CRP rs2794521 não foram associados à doença isquêmica ou à depressão comórbida. Como o estudo foi restrito a homens e utilizou abordagem de genes candidatos, seus resultados necessitam de replicação independente (Golimbet *et al.*, 2017).

3.14.3 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca representa uma condição clínica na qual alterações estruturais ou funcionais comprometem a capacidade do coração de manter débito adequado às necessidades do organismo. Além das alterações hemodinâmicas, sua progressão pode envolver ativação neuro-hormonal, disfunção endotelial, estresse oxidativo e aumento de mediadores inflamatórios. A depressão pode coexistir com essa condição e relacionar-se à redução da capacidade funcional, menor adesão terapêutica e maior dificuldade para o autocuidado. Entretanto, as evidências disponíveis não demonstram que a depressão seja responsável, isoladamente, pelo desenvolvimento da insuficiência cardíaca (Opielak *et al.*, 2021; Warriach *et al.*, 2022).

Apesar desse resultado negativo para depressão, entre os pacientes que apresentavam simultaneamente insuficiência cardíaca e depressão, o polimorfismo TNF rs1799964 teve o genótipo CC foi associado a concentrações mais elevadas de TNF- α e proteína C-reativa, menor fração de ejeção, pior classificação funcional, maior frequência de caquexia e menor sobrevida. Esses achados indicam possível valor prognóstico do rs1799964 em um subgrupo

específico, mas não demonstram que o genótipo aumente o risco de desenvolver insuficiência cardíaca. O tamanho da amostra e o pequeno número de portadores do genótipo CC limitam sua aplicação clínica e exigem confirmação em coortes maiores (Opielak *et al.*, 2021).

3.14.4 Síndrome coronariana aguda

A síndrome coronariana aguda compreende manifestações decorrentes de redução súbita do fluxo coronariano, frequentemente relacionada à instabilidade ou ruptura de uma placa aterosclerótica e à formação de trombo. Citocinas pró-inflamatórias, ativação endotelial e reatividade plaquetária podem participar desse processo. Em pacientes com depressão, alterações autonômicas, endócrinas e comportamentais foram propostas como fatores capazes de acrescentar vulnerabilidade, embora essas vias não tenham sido confirmadas como uma sequência causal única (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

No estudo retrospectivo de Rus *et al.* (2025), 26,5% dos participantes com depressão apresentaram síndrome coronariana aguda, em comparação com 15,7% daqueles sem depressão, com diferença estatisticamente significativa. O estudo também identificou alterações de marcadores inflamatórios no grupo com depressão. Entretanto, por se tratar de associação observacional, não é possível estabelecer se a depressão precedeu causalmente o evento, se os marcadores inflamatórios atuaram como mediadores ou se fatores não controlados influenciaram simultaneamente os dois desfechos (Rus *et al.*, 2025).

Kang *et al.* (2017) avaliaram polimorfismos genéticos e ideação suicida em 969 pacientes nas primeiras semanas após uma síndrome coronariana aguda, dos quais 711 foram reavaliados após um ano. O alelo curto do 5-HTTLPR apresentou associação com ideação suicida na fase aguda mesmo após ajustes e correção para múltiplas comparações. As associações inicialmente observadas para TNF rs1800629 e para os polimorfismos IL1B rs16944 e rs1143634 não permaneceram significativas após os ajustes. Nenhum polimorfismo apresentou associação significativa com ideação suicida após um ano. Esses resultados se referem à ideação suicida após o evento coronariano e não demonstram suscetibilidade genética ao TDM ou à própria síndrome coronariana (Kang *et al.*, 2017).

3.14.5 Depressão em pacientes cardiopatas

A depressão em pacientes cardiopatas possui relevância clínica porque pode coexistir

com limitações funcionais, dor, fadiga, alterações do sono, medo de recorrência e perda de autonomia. Além de comprometer a qualidade de vida, os sintomas depressivos podem interferir na adesão medicamentosa, na participação em programas de reabilitação e na adoção de medidas preventivas. Por outro lado, sintomas somáticos da doença cardíaca podem sobrepor-se a manifestações depressivas, tornando necessária uma avaliação clínica que considere tanto os aspectos afetivos e cognitivos quanto a condição cardiovascular (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

Os artigos analisados utilizaram métodos diferentes para definir depressão e seus desfechos. Golimbet *et al.* (2017) avaliaram depressão clinicamente diagnosticada em homens com doença isquêmica; Opielak *et al.* (2021) utilizaram confirmação psiquiátrica e o Inventário de Depressão de Beck em pacientes com insuficiência cardíaca; Kang *et al.* (2017) investigaram principalmente ideação suicida após síndrome coronariana aguda; e Rus *et al.* (2025) empregaram entrevista estruturada baseada no DSM-5 e escala de gravidade. Essa heterogeneidade impede interpretar todos os resultados como se representassem uma mesma população de pacientes com TDM (Golimbet *et al.*, 2017; Kang *et al.*, 2017; Rus *et al.*, 2025).

Diante dessa sobreposição clínica, as revisões defendem a integração da avaliação da saúde mental ao acompanhamento cardiovascular. Entretanto, a identificação de sintomas depressivos não autoriza atribuir a evolução cardíaca exclusivamente à depressão, assim como alterações inflamatórias não confirmam que o paciente possua um subtipo inflamatório de TDM. A abordagem mais adequada deve considerar gravidade dos sintomas, risco de suicídio, funcionalidade, comorbidades, medicamentos em uso e fatores cardiovasculares convencionais (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

3.14.6 TNF- α e doença cardiovascular

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida por células imunes, células endoteliais, adipócitos e, em determinadas condições, cardiomiócitos e células do sistema nervoso central. Sua sinalização ocorre principalmente por meio dos receptores TNFR1 e TNFR2, cujos efeitos variam conforme a forma solúvel ou transmembrana da citocina, a célula-alvo e o contexto fisiológico. Assim, o TNF- α participa tanto de respostas defensivas e reguladoras quanto de processos potencialmente lesivos quando sua produção permanece elevada (Ma; Zhang; Baloch, 2016).

No sistema cardiovascular, a literatura de revisão relaciona o TNF- α à ativação

endotelial, ao recrutamento de células inflamatórias e a processos envolvidos na aterosclerose. Em conjunto com IL-6 e proteína C-reativa, essa citocina pode integrar um ambiente associado à instabilidade da placa, trombose e alterações da contratilidade miocárdica. Entretanto, a concentração periférica de TNF- α não determina isoladamente a atividade inflamatória vascular e pode ser influenciada por idade, adiposidade, infecções, comorbidades, medicamentos e gravidade clínica (Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

A participação do TNF- α na depressão acrescenta uma possível interface neuroimune. A citocina pode influenciar o eixo HPA, a sinalização monoaminérgica, o metabolismo do triptofano e a atividade de células gliais. Ao mesmo tempo, a observação de TNF- α elevado em algumas amostras de pacientes deprimidos não demonstra que essa elevação seja a causa dos sintomas nem que esteja presente em todos os casos de TDM. Desse modo, o TNF- α pode ser entendido como parte de uma rede inflamatória compartilhada entre depressão e doença cardiovascular, mas não como biomarcador isolado das duas condições. (Ma; Zhang; Baloch, 2016; Warriach *et al.*, 2022; Xu, Linjie *et al.*, 2024).

O estudo de Rus *et al.* (2025) encontrou modificações de TNF- α juntamente com outros marcadores no grupo com depressão e maior frequência de síndrome coronariana aguda. Já Opielak *et al.* (2021) observaram TNF- α mais elevado nos portadores do genótipo CC do rs1799964 que apresentavam insuficiência cardíaca e depressão. Embora coerentes com a hipótese inflamatória, esses resultados pertencem a contextos clínicos diferentes e não comprovam que o TNF- α tenha mediado os eventos cardiovasculares observados (Opielak *et al.*, 2021; Rus *et al.*, 2025).

3.14.7 Polimorfismos do *TNFA* e risco cardiovascular

O gene *TNFA*, também denominado TNF, localiza-se na região de classe III do complexo principal de histocompatibilidade, no cromossomo 6. Entre as variantes mais investigadas encontram-se rs1800629, rs1799964, rs1799724, rs361525, rs1800630 e rs1800750. A maioria está localizada na região promotora e, portanto, não modifica diretamente a sequência de aminoácidos do TNF- α . Seu possível efeito seria regulatório, por meio de alterações na transcrição, mas essa consequência funcional não pode ser presumida apenas pela localização da variante (Ma; Zhang; Baloch, 2016; Mekinian *et al.*, 2011).

Mekinian *et al.* (2011) avaliaram os polimorfismos -238 G>A, -308 G>A e -857 C>T em monócitos de indivíduos saudáveis e realizaram uma revisão com metanálise funcional do

rs1800629. Não foram encontradas diferenças consistentes na expressão de RNA mensageiro ou na produção de TNF- α segundo os genótipos avaliados. Consequentemente, a afirmação de que o alelo A do rs1800629 sempre produz mais TNF- α não é sustentada de maneira uniforme, pois os efeitos podem depender do tipo celular, do estímulo, da população e da estrutura haplotípica (Mekinian *et al.*, 2011).

Para o rs1800629, localizado na posição -308 do promotor, a metanálise de Shin *et al.* (2017), composta por dez estudos caso-controle, não encontrou associação geral com depressão. Jeleń *et al.* (2021) também não identificaram associação dessa variante com depressão recorrente, gravidade sintomática ou resposta terapêutica. No contexto cardiovascular, Golimbet *et al.* (2017) não encontraram associação com doença isquêmica nem com depressão comórbida. Em pacientes após síndrome coronariana aguda, a associação inicial com ideação suicida não permaneceu significativa após ajustes e correção para múltiplas análises. Dessa forma, o conjunto disponível não sustenta o rs1800629 como marcador de risco para TDM ou doença cardíaca (Golimbet *et al.*, 2017; Jeleń *et al.*, 2021; Kang *et al.*, 2017; Shin *et al.*, 2017).

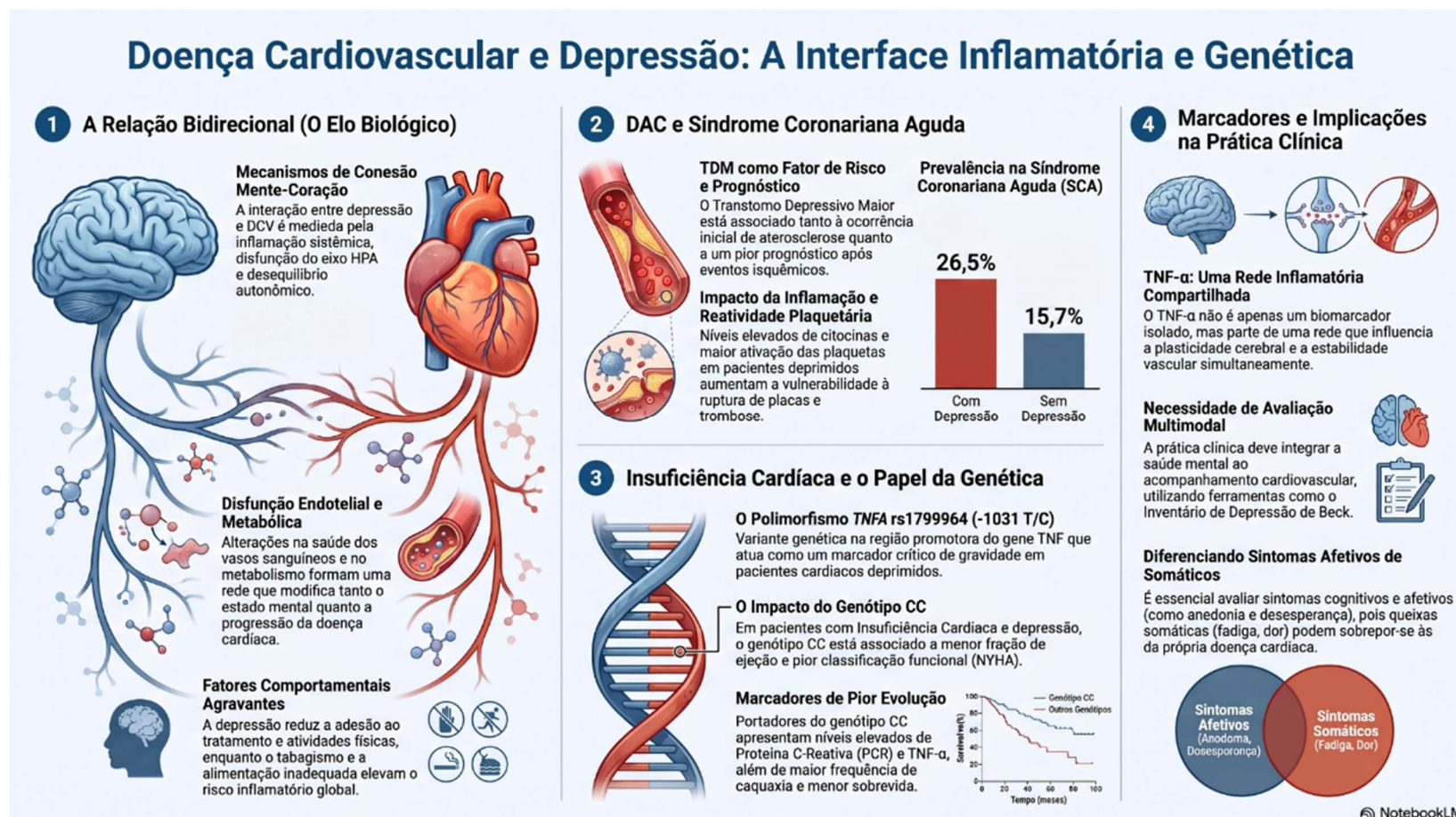
O rs1799964, localizado na posição -1031 do promotor, também não apresentou associação com ocorrência ou gravidade da depressão nos estudos de Jeleń *et al.* (2021) e Opielak *et al.* (2021). Contudo, no segundo estudo, o genótipo CC foi relacionado a pior perfil inflamatório e cardiovascular entre pacientes que já apresentavam insuficiência cardíaca e depressão. Portanto, o resultado deve ser interpretado como possível associação prognóstica dentro de uma amostra clínica específica, e não como evidência de risco genético para desenvolver insuficiência cardíaca, doença coronariana ou TDM. (Jeleń *et al.*, 2021; Opielak *et al.*, 2021).

Quanto ao rs1799724, correspondente à posição -857 ou -850 conforme a nomenclatura utilizada, o estudo de Kang *et al.* (2017) não identificou associação independente com ideação suicida após síndrome coronariana aguda. Para rs361525, rs1800630 e rs1800750, os artigos apresentados não fornecem evidência clínica direta de associação com risco cardiovascular em pacientes com TDM. Resultados provenientes de esclerose múltipla, lúpus, doença inflamatória intestinal ou estudos exclusivamente funcionais não devem ser extrapolados para depressão e doença cardiovascular (Kang *et al.*, 2017; Mekinian *et al.*, 2011).

Em síntese, os polimorfismos do *TNFA* não apresentam, até o momento, força de evidência suficiente para serem utilizados como marcadores individuais de suscetibilidade cardiovascular ou psiquiátrica. Os resultados mais promissores referem-se a fenótipos

intermediários, como intensidade da inflamação e prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, mas ainda necessitam de replicação. A análise transcriptômica de Singh et al. (2022) reforça que a comorbidade entre depressão e doença coronariana provavelmente envolve redes poligênicas e múltiplas vias, em vez de depender de uma única variante do *TNFA* (Opielak et al., 2021; Singh, Kritika et al., 2022).

Figura 20: Relação Bidirecional entre Transtorno Depressivo Maior e Doença Cardiovascular: Vias Biológicas, Marcadores Inflamatórios e Impacto Prognóstico do Polimorfismo rs1799964.



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026

4 MÉTODOS

4.1 Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

Esta revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as recomendações da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020; PAGE, et al 2023) (ANEXO A) e foi registrada prospectivamente no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro CRD420251242724 (ANEXO C).

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos a priori com base na estrutura PECOS (População, Exposição, Comparação, Desfechos e Delineamento do estudo).

A População compreendeu indivíduos adultos (≥ 18 anos) diagnosticados exclusivamente com Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou estudos que apresentassem, pelo menos, dados analisados separadamente para pacientes com TDM, de acordo com critérios diagnósticos padronizados (DSM ou CID) ou entrevistas clínicas estruturadas validadas.

A Exposição de interesse consistiu na variabilidade genética do gene *TNFA*, com ênfase especial nos polimorfismos localizados na região promotora, incluindo rs1800629 (-308 G/A), rs1799724 (-857 C/T) e rs1799964 (-1031 T/C). Entretanto, outras variantes do gene *TNFA* também foram consideradas elegíveis quando investigadas em associação com desfechos relacionados ao TDM.

A Comparação consistiu na distribuição das frequências genotípicas e/ou alélicas entre indivíduos com TDM e controles sem depressão, ou entre subgrupos clinicamente definidos (por exemplo, respondedores versus não respondedores ao tratamento; presença versus ausência de comorbidade cardiovascular).

Os Desfechos previamente definidos incluíram:

- suscetibilidade ao Transtorno Depressivo Maior;
- gravidade dos sintomas ou fenótipos dimensionais;
- resposta ao tratamento antidepressivo; e
- desfechos psiquiátricos no contexto da doença cardiovascular.

Foram considerados elegíveis estudos observacionais (caso-controle, coorte ou transversais) e estudos de intervenção conduzidos em populações humanas.

Foi realizada uma busca abrangente da literatura nas seguintes bases de dados eletrônicas, desde o início de sua indexação até dezembro de 2025: MEDLINE (via PubMed),

Web of Science, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal CAPES/MEC. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou ao período de publicação.

A estratégia de busca combinou descritores controlados (Medical Subject Headings – MeSH) e termos livres relacionados ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Transtorno Depressivo Maior e polimorfismos genéticos. Operadores booleanos foram utilizados para compor a estratégia de busca da seguinte forma: “TNF- α ”, “Depressive Disorder, Major”, e “Polymorphism, Genetic”, combinados com os operadores “AND”. (*TNFA* OR “tumor necrosis factor alpha” OR TNFalpha) AND (“Major Depressive Disorder” [MeSH] OR depression) AND (polymorphism OR SNP OR SNV OR variant) AND (rs361525 OR “-238” OR rs1799964 OR “-1031” OR rs1799724 OR “-863” OR rs1800630 OR “-863” OR rs3093662 OR “-851” OR rs3093665 OR rs1800629 OR “-308” OR rs1800610 OR “+489”).

Foram excluídos os estudos do tipo revisão de literatura, revisões sistemáticas, metanálises, resumos publicados em anais de eventos científicos, estudos conduzidos em animais ou in vitro, bem como aqueles que não apresentavam dados suficientes sobre as frequências genótípicas ou alélicas relacionadas ao Transtorno Depressivo Maior (TDM), impossibilitando a interpretação das associações genéticas

4.2 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores, utilizando um formulário padronizado e previamente testado, desenvolvido no Microsoft Excel. As informações extraídas incluíram: primeiro autor, ano de publicação, país, delineamento do estudo, tamanho da amostra, critérios diagnósticos para Transtorno Depressivo Maior (TDM), características da população, método de genotipagem, polimorfismos do *TNFA* avaliados, frequências genótípicas e alélicas, modelos estatísticos empregados, principais desfechos e valores de p ou estimativas de efeito reportadas.

Nos estudos que envolveram comorbidade cardiovascular, também foram extraídas informações adicionais referentes ao diagnóstico cardíaco, biomarcadores inflamatórios, índices de gravidade clínica e desfechos prognósticos.

Quando dados relevantes estavam pouco claros ou incompletos, as informações foram interpretadas diretamente a partir dos resultados publicados pelos estudos originais. Ferramentas automatizadas de extração de dados não foram utilizadas.

4.3 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica e a adequação da descrição dos estudos incluídos foram avaliadas utilizando a diretriz Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS). Embora a GRIPS tenha sido originalmente desenvolvida para aprimorar a transparência e a completude dos relatos em estudos de predição de risco genético, sua estrutura sistematizada permite a avaliação dos principais domínios metodológicos relevantes para pesquisas de associação genética (Janssens *et al.*, 2011).

A avaliação foi conduzida de forma independente por dois revisores. Cada um dos 25 itens da diretriz GRIPS foi classificado como adequadamente reportado (pontuação = 1) ou insuficientemente reportado/não reportado (pontuação = 0). Ao final, foi calculada a pontuação total de cada estudo, permitindo uma estimativa global da qualidade do relato metodológico. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso e, quando necessário, por arbitragem de um terceiro revisor.

Os estudos que atingiram pelo menos 75% do total de itens da GRIPS foram considerados como apresentando qualidade metodológica adequada. Esse ponto de corte foi definido a priori, com o objetivo de assegurar uniformidade na avaliação dos estudos incluídos.

Em virtude da heterogeneidade dos delineamentos dos estudos e da ausência de modelos preditivos em diversas investigações incluídas, não foi aplicada uma ferramenta quantitativa formal para avaliação do risco de viés específica para estudos randomizados ou de coorte. Diferenças no perfil genético das populações, no tamanho amostral, nos critérios diagnósticos, no delineamento dos estudos e nos polimorfismos analisados podem contribuir para a variabilidade dos resultados observados em estudos de associação genética envolvendo doenças complexas, como o Transtorno Depressivo Maior. Além disso, algumas investigações foram conduzidas com amostras reduzidas, o que pode diminuir o poder estatístico e aumentar a probabilidade de ocorrência de erro do tipo II, limitando a detecção de associações genéticas verdadeiras.

As possíveis fontes de viés também foram consideradas na interpretação dos resultados. Estudos de associação genética são particularmente suscetíveis a vieses relacionados à estratificação populacional, ao tamanho reduzido ou desequilibrado das amostras e às diferenças nos critérios diagnósticos ou nos instrumentos clínicos utilizados para avaliar a depressão. Adicionalmente, variações no delineamento dos estudos, nos métodos de genotipagem e nas abordagens estatísticas podem influenciar a identificação e a interpretação

das associações entre os polimorfismos do *TNFA* e o Transtorno Depressivo Maior.

Essas diferenças metodológicas, associadas ao número limitado de estudos disponíveis para determinadas variantes genéticas, podem contribuir para as inconsistências observadas na literatura. Dessa forma, os achados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações inerentes aos estudos observacionais de associação genética, uma vez que correções estatísticas inadequadas podem resultar tanto na subestimação quanto na superestimação dos efeitos genéticos, dependendo do contexto analítico e da interação entre ancestralidade, fatores ambientais, estratificação populacional, variabilidade do tamanho amostral e multiplicidade de testes estatísticos.

Por fim, é importante reconhecer que diversos estudos incluídos foram baseados em amostras relativamente pequenas, o que pode aumentar o risco de erro aleatório e reduzir o poder estatístico. Amostras reduzidas são mais suscetíveis tanto a resultados falso-positivos quanto falso-negativos, contribuindo potencialmente para as inconsistências entre os estudos. Assim, a interpretação das associações genéticas deve considerar a variabilidade introduzida pelo tamanho amostral e pela heterogeneidade das populações investigadas.

4.4 Considerações sobre vieses e limitações metodológicas

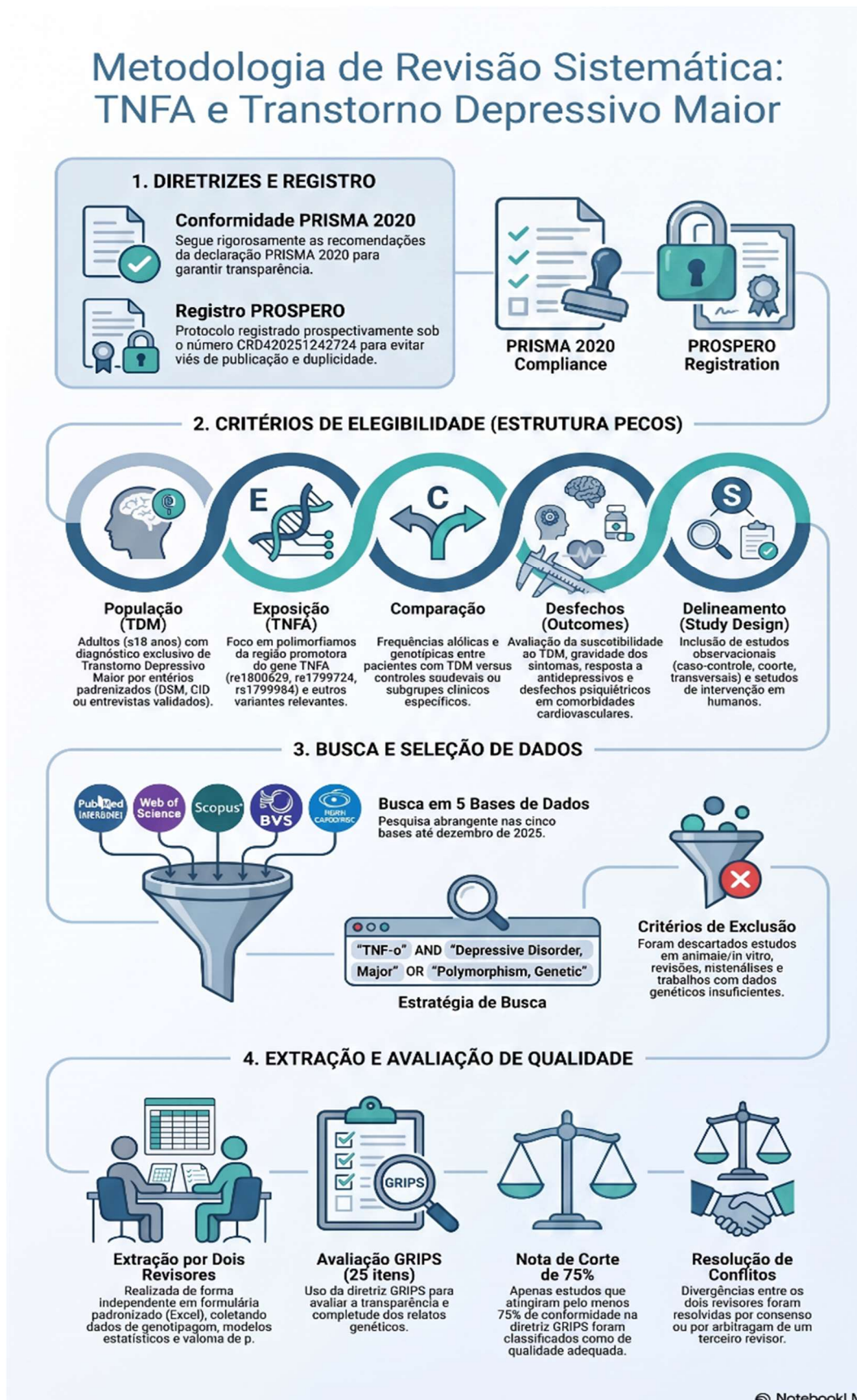
Na interpretação dos resultados desta revisão sistemática, foram consideradas as potenciais fontes de viés inerentes aos estudos de associação genética incluídos. Esse tipo de investigação é particularmente suscetível à influência da estratificação populacional, de tamanhos amostrais reduzidos ou desequilibrados e das diferenças nos critérios diagnósticos e instrumentos clínicos empregados para avaliação do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Adicionalmente, variações no delineamento dos estudos, nos métodos de genotipagem e nas abordagens estatísticas utilizadas podem influenciar a identificação e a interpretação das associações entre os polimorfismos do *TNFA* e o TDM.

As diferenças no perfil genético das populações, no tamanho das amostras, nos critérios diagnósticos, no delineamento metodológico e nos polimorfismos investigados também podem contribuir para a variabilidade dos resultados observados em estudos de associação genética envolvendo doenças complexas, como o Transtorno Depressivo Maior. Além disso, diversas investigações foram conduzidas com amostras relativamente pequenas, o que pode reduzir o poder estatístico, aumentar a probabilidade de ocorrência de erro do tipo II e limitar a identificação de associações genéticas verdadeiras.

Essas diferenças metodológicas, associadas ao número limitado de estudos disponíveis para determinadas variantes genéticas, podem explicar parte das inconsistências observadas na literatura. Dessa forma, os resultados desta revisão devem ser interpretados com cautela, uma vez que as limitações inerentes aos estudos observacionais de associação genética podem levar tanto à subestimação quanto à superestimação dos efeitos genéticos, dependendo do contexto analítico, da ancestralidade da população, da influência de fatores ambientais, da estratificação populacional, da variabilidade do tamanho amostral e da multiplicidade de testes estatísticos realizados (Lawson *et al.*, 2020).

Por fim, reconhece-se que a predominância de estudos com amostras reduzidas aumenta a suscetibilidade tanto a resultados falso-positivos quanto falso-negativos, contribuindo potencialmente para a heterogeneidade dos achados. Assim, a interpretação das associações genéticas deve considerar cuidadosamente a influência do tamanho amostral e da heterogeneidade populacional sobre a robustez das evidências disponíveis. A Figura 21 resume os passos para criação da revisão sistemática.

Figura 21: Fluxo Metodológico da Revisão Sistemática: Estratégia de Busca, Extração de Dados e Avaliação de Qualidade



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, 2026

4.5 Uso de Ferramentas de Inteligência Artificial

Em conformidade com a Política de Integridade na Atividade Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), foi realizado o registro explícito do uso de ferramentas de Inteligência Artificial (IA) empregadas durante a elaboração desta dissertação.

A ferramenta NotebookLM (Google) foi utilizada exclusivamente como recurso auxiliar para a elaboração de representações visuais e figuras esquemáticas. Para a geração dessas figuras, foram empregados como prompts trechos do próprio texto desenvolvido na dissertação, sem inserção de conteúdo externo destinado à produção de resultados científicos inéditos. As figuras produzidas tiveram finalidade ilustrativa e foram posteriormente revisadas pelo autor quanto à sua adequação ao conteúdo apresentado.

Adicionalmente, foi utilizada a ferramenta Grammarly para apoio na revisão linguística do manuscrito, especificamente para correção de aspectos relacionados à gramática, ortografia, pontuação e clareza textual. O uso da ferramenta não envolveu a produção de conteúdo científico, interpretação de resultados, elaboração de análises ou definição de conclusões.

A responsabilidade integral pelo conteúdo, interpretação dos dados, análises, resultados e conclusões apresentados nesta dissertação permanece exclusivamente do autor, em consonância com as diretrizes de integridade científica estabelecidas pelo CNPq.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

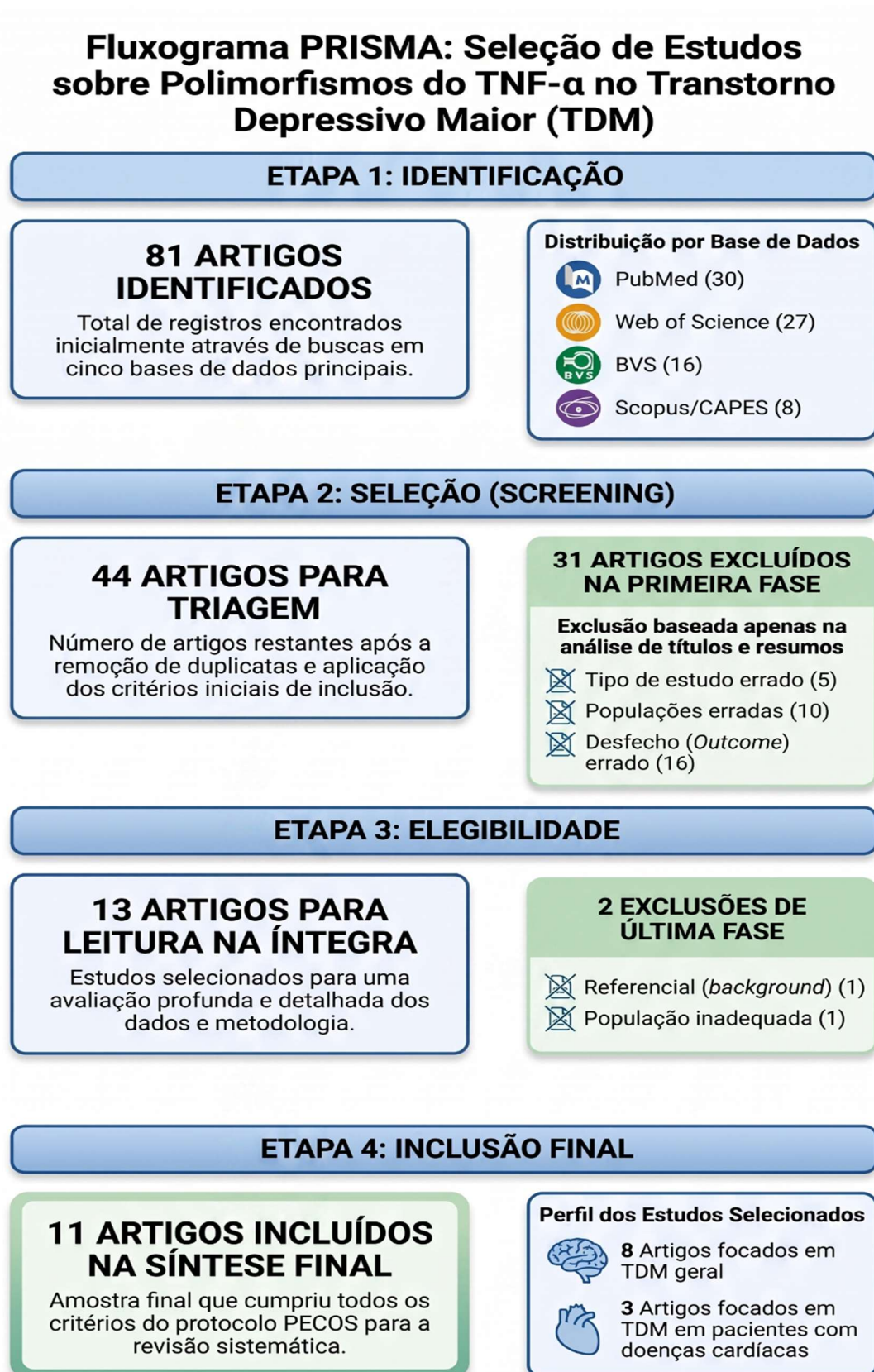
A estratégia de busca sistemática identificou 81 registros nas bases de dados eletrônicas selecionadas. Após a remoção de 37 registros duplicados, permaneceram 44 estudos para a etapa de triagem por título e resumo. Após a avaliação independente dos títulos e resumos com base nos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, 31 registros foram excluídos. As principais razões para exclusão nessa etapa incluíram a ausência de dados genéticos relacionados aos polimorfismos do *TNFA*, estudos conduzidos em modelos não humanos, ausência de avaliação específica do Transtorno Depressivo Maior (TDM) e publicações do tipo revisão.

Em seguida, 13 artigos em texto completo foram recuperados e avaliados quanto à elegibilidade. Após análise detalhada, dois estudos foram excluídos: um por não apresentar análise genotípica separada para pacientes com TDM, uma vez que indivíduos com transtornos psiquiátricos depressivos e não depressivos foram analisados conjuntamente; e outro porque o texto completo não pôde ser obtido, apesar das tentativas de acesso. Consequentemente, 11 estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram incorporados à síntese qualitativa final.

Nesta revisão, SNPs adicionais do gene *TNFA* (rs361525 (-238), rs1800630 (-863), rs3093662 (-851), rs3093665 e rs1800610 (+489)) foram incluídos na estratégia de busca com o objetivo de ampliar a identificação de variantes potencialmente relevantes. Entretanto, não foram encontrados estudos que investigassem especificamente essas variantes em populações humanas diagnosticadas com Transtorno Depressivo Maior, de acordo com os critérios estabelecidos pelo modelo PECOS. Dessa forma, esses polimorfismos foram excluídos das análises finais.

O processo detalhado de identificação, triagem, avaliação da elegibilidade e inclusão dos estudos encontra-se apresentado na Figura 22 (fluxograma PRISMA)

Figura 22: Fluxograma dos artigos seleccionados detalhando o processo de triagem dos estudos.



NotebookLM

Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, adaptado de Soares et al. (2026).

5.2 Características gerais dos estudos incluídos

Os 11 estudos incluídos demonstraram considerável heterogeneidade quanto à distribuição geográfica, tamanho amostral, caracterização clínica e definição dos desfechos. Oito estudos investigaram a associação entre polimorfismos do *TNFA* e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) em populações sem comorbidade cardiovascular, enquanto três estudos avaliaram pacientes com doença cardiovascular associada a sintomas depressivos. Os estudos incluídos compreenderam delineamentos transversais e longitudinais, característica que pode ter influenciado a interpretação das relações temporais entre marcadores inflamatórios e desfechos depressivos. Essa distinção foi considerada durante a síntese dos dados, visando contextualizar adequadamente as associações relatadas.

Os oito estudos focados exclusivamente em TDM foram conduzidos em diferentes continentes, incluindo Ásia (China e Iraque), Europa (Polônia e Itália), América do Norte (Canadá) e Oceania (Austrália). O tamanho das amostras variou substancialmente, desde pequenas coortes com menos de 40 participantes até grandes estudos caso-controle com mais de 800 indivíduos diagnosticados com TDM. A maioria dos estudos adotou delineamento caso-controle, embora também tenham sido incluídas análises transversais e investigações baseadas em neuroimagem. Os critérios diagnósticos foram, em geral, fundamentados em entrevistas clínicas estruturadas compatíveis com o DSM ou em escalas validadas para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos.

As principais características desses oito estudos, incluindo distribuição dos genótipos, frequências alélicas, associações estatísticas e principais desfechos clínicos, encontram-se resumidas na Tabela 1.

Os três estudos que abordaram pacientes com comorbidade cardiovascular avaliaram populações com insuficiência cardíaca crônica, doença arterial coronariana e síndrome coronariana aguda. Essas investigações ampliaram a análise para além do diagnóstico psiquiátrico, incorporando biomarcadores inflamatórios, índices de função cardíaca e desfechos prognósticos. Suas características metodológicas e principais achados são apresentados na Tabela 2.

No conjunto, foram incluídos oito estudos originais que investigaram a relação entre polimorfismos do gene *TNF- α* e depressão maior, sintomas depressivos ou fenótipos relacionados, publicados entre 2009 e 2021. Esses estudos foram realizados em quatro continentes, sendo Europa e Ásia responsáveis por três estudos cada (37,5%), enquanto América do Norte e Oceania contribuíram com um estudo cada (12,5%). Entre essas

investigações, cinco (62,5%) utilizaram delineamento caso-controle, duas (25%) adotaram delineamento transversal populacional com análise dimensional dos sintomas e uma (12,5%) empregou delineamento caso-controle associado à neuroimagem estrutural.

De modo geral, os estudos incluídos utilizaram delineamentos observacionais amplamente empregados em pesquisas de associação genética. Especificamente, oito dos onze estudos (72,7%) utilizaram delineamento caso-controle; dois estudos (18,2%) adotaram delineamento transversal para avaliação de sintomas depressivos ou fenótipos relacionados; e um estudo (9,1%) incorporou seguimento clínico em pacientes com doença cardiovascular, oferecendo uma perspectiva longitudinal limitada. Assim, o conjunto de evidências disponível é predominantemente derivado de estudos observacionais, sem modelos prospectivos de predição de risco genético.

Tabela 6: Comparação entre estudos que avaliaram o efeito de variantes do gene TNF- α e o Transtorno Depressivo Maior

Autor principal	País	Ano	Título	Objetivo/Tipo de estudo	Amostra TDM (n)	Resultado obtido	Valor de p	Frequência genotípica
Aamal Muhsen Kadhum	Iraque	2021	<i>Associations of Tumor Necrosis Factor-α G-308A (rs1800629) Gene Polymorphisms with Major Depressive Disorder</i>	Analisar os polimorfismos do gene TNF- α no transtorno depressivo maior por meio de PCR alelo-específica. Estudo caso-controle.	Casos TDM n.º 17 Controle n.º 19	Houve associação fraca entre os genótipos de TNF- α e o TDM, porém associação significativa com a frequência alélica. Os genótipos tiveram impacto fraco sobre o TDM, mas a distribuição dos alelos pode desempenhar papel potencial na doença.	Frequência genotípica: GG: p = 0,095; GA: p = 0,8009; AA: p = 0,8009. Frequência alélica: EHW (G vs. A) p = 0,0001.	TNFA-308 G/A rs1800629 Casos TDM: G/G = 29,4% (n=5); G/A = 64,7% (n=11); A/A = 11,8% (n=2) Controle: G/G = 84,2% (n=16); A/G = 15,8% (n=3)
Margaret Tartter	Austrália	2015	<i>Effects of Chronic Interpersonal Stress Exposure on Depressive Symptoms are Moderated by Genetic Variation at IL6 and IL1β in Youth</i>	Investigar os SNPs funcionais em IL6 (-174G>C), IL1 β (-511C>T) e TNF (-308G>A) como moderadores da relação entre estresse crônico e o aumento dos sintomas depressivos em jovens. Estudo transversal.	N.º 444 jovens adultos australianos com sintomas depressivos	Não foram encontrados efeitos principais relevantes de TNF, tampouco efeito moderador relevante de TNF sobre o desfecho depressivo relatado.	TNF x estresse interpessoal crônico p = 0,11. Sintomas depressivos em resposta a estresse não interpessoal p = 0,08. TNF x estresse não interpessoal: p = 0,57. TNF x estresse interpessoal: p = 0,10.	Não relatada.
Agneszka Jeleń	Polônia	2021	<i>Preliminary investigation of two promoter region polymorphisms of the TNFA gene in patients with recurrent depressive disorder</i>	Determinar a frequência dos SNPs TNFA G-308A (rs1800629) e T-1031C (rs1799964) em pacientes com transtorno depressivo recorrente e avaliar sua associação com o desenvolvimento/progressão da doença e com a resposta ao tratamento. Estudo caso-controle.	Casos TDM 83 (M:25, F:58) Controle 248	Não houve diferença significativa nos genótipos/alelos entre casos e controles para G-308A e T-1031C; também não houve associação com variáveis clínicas/terapêuticas.	G-308A genótipos p = 0,5050; alelos p = 0,7442. T-1031C genótipos p = 0,7141; alelos p = 0,6961. Resposta terapêutica (variação HDRS): G-308A p = 0,109; T-1031C p = 0,1361. EHW p > 0,05.	TNFA-308 G/A rs1800629 G/G 58 (69,9%); G/A 25 (30,1%); A/A 0 Controles: G/G 172 (69,4%); G/A 72 (29,0%); A/A 4 (1,6%) TNFA-1031 T/C rs1799964 T/T 55 (66,3%); T/C 25 (30,1%); C/C 3 (3,6%) Controles: T/T 167 (67,3%); T/C 76 (30,6%); C/C 5 (2,1%)

Katarzyna Bialek	Polônia	2020	<i>Preliminary Study of the Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of IL-1α, IL-1β and TNF-α Genes on the Occurrence, Severity and Treatment Effectiveness of the Major Depressive Disorder</i>	Testar 5 SNPs (IL1α/IL1β/TNF-α: rs1143623, rs1143627, rs17561, rs1799964 - 1211T>C — TNF-α, rs1800629 488G>A — TNF-α) quanto ao risco, à gravidade (HDRS) e à resposta a antidepressivos; avaliar interações gene-gene. Estudo caso-controle.	Casos TDM n.º 270 Controle n.º 231	Identifica polimorfismos associados à gravidade e à resposta ao tratamento; rs1799964 está associado a menor resposta (genótipo TT e alelo T).	Resposta terapêutica ao tratamento TNFA-1031 T/C rs1799964: p = 0,001; TT p = 0,004; CT p = 0,032; alelo T p = 0,003. 488G>A sem associação com a resposta p = 0,616 e com os alelos p = 0,644. EHW p > 0,05.	TNFA-1031 T/C rs1799964 150 Responsivos: T/T 94 (62,7%); C/T 45 (30,0%); C/C 11 (7,3%) 73 Não responsivos: T/T 60 (82,2%); C/T 12 (16,4%); C/C 1 (1,4%) TNFA-308 G/A rs1800629 150 Responsivos: A/A 2 (1,3%); G/A 44 (29,3%); G/G 104 (69,3%) 73 Não responsivos: A/A 1 (1,4%); G/A 19 (26,0%); G/G 53 (72,6%)
Junxiong Zhao	China	2020	<i>Identification of TNFA influencing MDD risk and clinical features in Han Chinese</i>	Comparar a expressão periférica do mRNA de TNF-α entre TDM e controles; testar a associação de rs1799724 com o risco de TDM; avaliar a associação de rs1799724 com características clínicas e com a expressão de TNF-α. Estudo caso-controle.	Casos TDM n.º 807 Controle n.º 822	O TDM apresentou maior mRNA de TNF-α do que os controles; rs1799724 não se associou ao risco de TDM (distribuição genotípica/alélica sem significância estatística), mas o alelo T (TT/TC) associou-se a maior escore somático e maior mRNA de TNF-α nos pacientes.	Genótipo caso-controle p = 0,18; alelos p = 0,11. mRNA de TNFA (TDM vs. controle) p < 0,01. mRNA de TNFA por genótipo no TDM p = 0,029. HAMD ansiedade/somático p = 0,002; HAMD total p = 0,008. EHW p > 0,05 (caso p = 0,88; controle p = 0,27).	TNFA-857 T/C rs1799724 Casos: T/T 48 (5,9%); T/C 301 (37,3%); C/C 458 (56,8%) Controles: T/T 46 (5,6%); T/C 273 (33,2%); C/C 503 (61,2%)
Rubai Zhou	China	2018	<i>Effects of tumor necrosis factor-α polymorphism on the brain structural changes of the patients with major depressive disorder</i>	Testar se o SNP rs1799724 (TNFA) contribui para alterações neuroanatômicas (volume de substância cinzenta) em pacientes com TDM e sua interação diagnóstico/genótipo. Estudo caso-controle.	Casos TDM n.º 144 (M:60 F:84) Controle n.º 111 (M:53 F:58)	Não houve diferença na distribuição genotípica de rs1799724 entre TDM e controles; contudo, houve interação diagnóstico × genótipo afetando o volume do córtex visual (giro occipital superior direito), com maior redução nos portadores do genótipo de risco (portadores do alelo T) com TDM.	Genótipo entre grupos p = 0,766. Volume cerebral total (mL) p = 0,240. Análises de VBM: voxel p < 0,001 e cluster p < 0,05 (AlphaSim). EHW p = 0,806.	TNFA-857 T/C rs1799724 Casos: C/C 110 (76,4%); C/T+T/T 34 (23,6%) Controles: C/C 83 (74,8%); C/T+T/T 28 (25,2%)

Anna Paola Cerri	Itália	2010	<i>The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-α gene and the risk of major depression in the elderly</i>	Investigar a associação de TNF- α -308 (G/A) com depressão maior de início tardio em idosos sem demência. Estudo caso-controle.	Casos TDM n.º 50 Controle n.º 240	A distribuição genotípica e alélica diferiu entre os grupos; o genótipo G/G foi mais frequente nos casos e associado a maior risco (OR = 2,433).	Genótipo p = 0,007; Alelos p = 0,05; OR GG = 2,433 (IC95% 1,09–5,43). Estava em EHW, sem menção do valor de p.	TNFA-308 G/A rs1800629 Casos: G/G 42 (84%); G/A 8 (14,6%); A/A 0 Controles: G/G 164 (68,3%); G/A 65 (27,1%); A/A 11 (4,6%)
Robyn Jane McQuaid	Canadá	2019	<i>Understanding the Relation Between Early-Life Adversity and Depression Symptoms: The Moderating Role of Sex and an Interleukin-18 Gene Variant</i>	Examinar se os SNPs IL-1 β rs16944, IL-6 rs1800795 e TNF- α rs1800629 (-308 G/A) moderam a relação entre adversidade precoce e sintomas depressivos; avaliar a moderação pelo sexo. Estudo transversal.	N.º 475 estudantes universitários	O TNF- α rs1800629 não apresentou interações significativas no modelo de moderação.	TNF- α : Maus-tratos na infância p = 0,87. Escores de depressão p = 0,76.	TNFA-308 G/A rs1800629 (N = 469 genotipados) G/G 324 (69,1%); G/A 133 (28,4%); A/A 12 (2,6%)

Fonte: Adaptado e traduzido pelos autores a partir de Soares, A. A. F. et al. TNF- α Polymorphisms in Major Depressive Disorder in Patients with and Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Biomedicines*, v. 14, n. 922, 2026.

Nota: TDM = Transtorno Depressivo Maior; EHW = Equilíbrio de Hardy-Weinberg; M = masculino; F = feminino; HDRS/HAMD = Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; OR = razão de chances (odds ratio); IC95% = intervalo de confiança de 95%; VBM = morfometria baseada em voxel.

Tabela 7: Comparação entre estudos que avaliaram o efeito de variantes do gene TNF- α e o Transtorno Depressivo Maior em pacientes com doenças cardiovasculares.

Autor principal	País	Ano	Título	Objetivo/Tipo de estudo	Amostra TDM (n)	Resultado obtido	Valor de p	Frequência genotípica	Relação entre problemas cardíacos e risco de TDM / fatores de risco de ambas as doenças
Opielak et al.	Polônia	2021	<i>Effect of polymorphism rs1799964 in TNF-α gene on survival in depressive patients with chronic heart failure</i>	Correlacionar os genótipos de rs1799964 (TNF- α) com desfechos clínicos, parâmetros cardíacos/laboratoriais/nutricionais e sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e depressão. Estudo caso-controle.	66 pacientes com ICC e depressão (de um total de 94 pacientes com ICC avaliados). 37 pacientes com ICC sem depressão.	O genótipo rs1799964 não diferiu entre pacientes com ICC deprimidos e não deprimidos. Nos pacientes deprimidos, o genótipo C/C associou-se a menor fração de ejeção (FE%), pior classe NYHA, maior PCR/TNF- α , maior caquexia e pior sobrevida.	Fração de ejeção (FE%) p = 0,023. Avaliação NYHA p = 0,033. PCR p = 0,003. Incidência de caquexia p = 0,017. TNF- α (pg/mL) p < 0,001.	TNFA-1031 rs1799964 ICC com Depressão (n=66): C/C 10 (15,1%); C/T 25 (37,9%); T/T 31 (47,0%) ICC sem Depressão (n=37): C/C 4 (10,8%); C/T 13 (35,1%); T/T 20 (54,1%) EHW p = 0,202.	A depressão foi frequente na ICC (70,2%) e associada a pior prognóstico; o genótipo inflamatório C/C agravou a inflamação e o curso da insuficiência cardíaca nos pacientes deprimidos. Eixo inflamatório e nutricional: PCR/TNF- α elevados, anemia/albumina baixa e caquexia; fatores cardíacos: FE reduzida; a depressão coexistente piora a qualidade de vida e o prognóstico.
Kang et al.	Coreia do Sul	2017	<i>Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome</i>	Investigar a predisposição genética para ideação suicida (IS) em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) na fase aguda (≤ 2 semanas) e um ano após o evento; avaliar 10 polimorfismos (serotoninérgicos, neurotróficos, do metabolismo do carbono e de citocinas inflamatórias). Estudo de coorte longitudinal.	SCA n = 969 (linha de base / 711 (1 ano); depressão avaliada pela MINI (DSM-IV) em subgrupo.	O alelo s do 5-HTTLPR associou-se à IS na fase aguda após ajuste e correção de Bonferroni; as variantes de TNF- α -308G/A e de IL-1 β associaram-se nas análises não corrigidas, mas perderam significância após a correção de Bonferroni; não houve associação genética significativa para IS em 1 ano.	TNF- α -308G/A, amostra basal, p = 0,168. TNF- α -308G/A, amostra de seguimento, p = 0,983.	TNFA-308 G/A rs1800629 (Basal) Sem IS (N=774): G/G 635 (82,0%); G/A 125 (16,1%); A/A 14 (1,8%) Com IS (N=195): G/G 146 (74,9%); G/A 48 (24,6%); A/A 1 (0,5%) TNF- α -308G/A (Seguimento) Sem IS (N=624): G/G 508 (81,4%); G/A 107 (17,1%); A/A 9 (1,4%) Com IS (N=87): G/G 69 (79,3%); G/A 17 (19,5%); A/A 1 (1,1%) EHW p > 0,1.	A SCA é uma condição cardiovascular grave associada a maior risco de depressão; a IS foi analisada como sintoma depressivo pós-SCA. Para IS/depressão pós-SCA: sexo feminino, menor escolaridade, desemprego, morar sozinho, histórico pessoal/familiar de depressão e depressão basal; para a gravidade cardiovascular: escala de Killip, biomarcadores (troponina I/CK-MB) e eventos cardíacos.

Golimbe t et al.	Rússia	20 17	<i>Association of inflammatory genes with neuroticism, anxiety and depression in male patients with coronary heart disease</i>	Examinar a associação de polimorfismos inflamatórios (IL-4 – 589C/T, IL-6 –174G/C, TNF- α –308G/A, PCR – 717A/G) com a depressão e com endofenótipos (neuroticismo e ansiedade-traço) em homens com doença arterial coronariana (DAC). Estudo caso- controle.	169 pacientes homens com doença arterial coronariana (91 sem depressão; 78 com depressão moderada a grave). 121 controles saudáveis.	TNF- α –308G/A não mostrou associação com a doença arterial coronariana nem com a depressão comórbida à doença arterial coronariana.	Os valores de p não foram fornecidos.	TNFA–308 G/A rs1800629 TDM com DAC: G/G 61 (78,2%); G/A 15 (19,2%); A/A 2 (2,6%) TDM sem DAC: G/G 70 (76,9%); G/A 18 (19,8%); A/A 3 (3,3%) Controles: G/G 96 (75,6%); G/A 29 (22,8%); A/A 2 (1,4%) Estava em EHW, sem menção do valor de p.	A depressão é comum na DAC e piora o curso e a qualidade de vida; os autores propõem a inflamação como mecanismo compartilhado entre a DAC e a depressão. Inflamação sistêmica (IL-6, PCR, TNF- α) como via comum; predisposição genética (IL-6/IL-4) pode aumentar a vulnerabilidade à depressão em pacientes com doença cardíaca.
---------------------	--------	----------	--	--	--	---	--	---	--

Fonte: Adaptado e traduzido pelos autores a partir de Soares, A. A. F. et al. TNF- α Polymorphisms in Major Depressive Disorder in Patients with and Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Biomedicines, v. 14, n. 922, 2026.

Nota: TDM = Transtorno Depressivo Maior; ICC = Insuficiência Cardíaca Crônica; SCA = Síndrome Coronariana Aguda; DAC = Doença Arterial Coronariana; IS = Ideação Suicida; EHW = Equilíbrio de Hardy-Weinberg; NYHA = New York Heart Association; PCR = Proteína C-Reativa; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview; DSM-IV = Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição.

5.3 Polimorfismo TNF- α -308 G/A (rs1800629)

O polimorfismo rs1800629 foi a variante mais amplamente investigada entre os estudos incluídos, sendo avaliado em seis dos oito estudos realizados exclusivamente com pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior (TDM). Apesar de sua plausibilidade biológica como uma variante localizada na região promotora do gene, potencialmente capaz de influenciar a atividade transcricional do TNF- α , os resultados foram heterogêneos entre as diferentes populações estudadas.

No estudo polonês conduzido por Jeleń et al. (n = 83 casos de TDM; n = 248 controles), as frequências genótípicas entre os pacientes com TDM foram distribuídas da seguinte forma: G/G = 69,9% (n = 58), G/A = 30,1% (n = 25) e A/A = 0%. No grupo controle, as frequências observadas foram G/G = 69,4% (n = 172), G/A = 29,0% (n = 72) e A/A = 1,6% (n = 4). A análise estatística não revelou diferenças significativas nem na distribuição dos genótipos (p = 0,5050) nem nas frequências alélicas (p = 0,7442), indicando equivalência praticamente completa entre casos e controles nessa coorte.

De maneira semelhante, Białek et al. (n = 270 casos; n = 231 controles) relataram que as frequências genótípicas entre pacientes respondedores e não respondedores ao tratamento antidepressivo não diferiram significativamente em relação à ocorrência da doença (p = 0,616 para genótipos; p = 0,644 para alelos). Entre os respondedores, a distribuição genotípica foi A/A = 1,3%, G/A = 29,3% e G/G = 69,3%, enquanto entre os não respondedores foi A/A = 1,4%, G/A = 26,0% e G/G = 72,6%. Essas proporções demonstram variações absolutas inferiores a 3% entre os grupos, reforçando a ausência de associação consistente do rs1800629 com a resposta terapêutica.

Em contraste, Cerri et al. (n = 50 idosos com TDM; n = 240 controles) observaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos genótipos (p = 0,007). Nesse estudo caso-controle, o genótipo G/G esteve presente em 84% dos casos, comparado a 68,3% dos controles, correspondendo a uma razão de chances (OR) de 2,433 (IC95%: 1,09–5,43). O genótipo A/A não foi observado entre os casos, mas esteve presente em 4,6% dos indivíduos do grupo controle, sugerindo um possível efeito protetor desse genótipo nessa população específica.

Embora as comparações em nível de genótipo tenham produzido valores de p = 0,095 e p = 0,8009 para contrastes específicos, a comparação das frequências alélicas revelou associação estatisticamente significativa entre os alelos G e A (p = 0,0001). Entretanto, em virtude do reduzido tamanho amostral e das amplas diferenças proporcionais observadas,

esses resultados devem ser interpretados com cautela.

Estudos populacionais de maior porte, incluindo McQuaid et al.(2019) (n = 469 indivíduos genotipados) e Tartter et al.(2015) (n = 444), não demonstraram efeitos significativos da interação entre o polimorfismo rs1800629 e os escores de sintomas depressivos, apresentando valores de p variando entre 0,08 e 0,87. Esses achados reforçam a ausência de uma associação robusta entre essa variante genética e os sintomas depressivos em amostras populacionais avaliadas por delineamentos transversais.

Em conjunto, embora tenham sido observadas associações positivas isoladas, especialmente em populações idosas ou em estudos com pequeno tamanho amostral, a maior parte das evidências atualmente disponíveis não sustenta uma associação consistente entre o polimorfismo rs1800629 e a suscetibilidade ao Transtorno Depressivo Maior (TDM).

5.4 Polimorfismo TNF- α -857 C/T (rs1799724)

O polimorfismo rs1799724 foi investigado em dois estudos caso-controle independentes, ambos conduzidos na China e com tamanhos amostrais relativamente elevados.

Zhao et al.(2020) (n = 807 casos de TDM; n = 822 controles) relataram frequências genotípicas de T/T = 5,9%, T/C = 37,3% e C/C = 56,8% entre os casos, enquanto no grupo controle as frequências foram T/T = 5,6%, T/C = 33,2% e C/C = 61,2%. A distribuição dos genótipos não diferiu significativamente entre os grupos (p = 0,18), assim como a comparação das frequências alélicas (p = 0,11). Entretanto, ao analisar desfechos dimensionais, os portadores do alelo T apresentaram escores significativamente mais elevados na subescala Ansiedade/Somatização da Hamilton (p = 0,002) e maior expressão de mRNA do TNF- α no grupo com TDM (p = 0,029). Além disso, a expressão global de TNF- α foi significativamente maior nos pacientes com TDM em comparação aos controles (p < 0,01).

De forma semelhante, Zhou et al.(2018) (n = 144 pacientes com TDM; n = 111 controles) também não identificaram diferenças significativas na distribuição genotípica (p = 0,766). Contudo, a análise por neuroimagem revelou uma interação significativa entre genótipo $\times$ diagnóstico, afetando o volume de substância cinzenta no giro occipital superior direito, com significância em nível de voxel (p < 0,001) e correção por clusters (p < 0,05, método AlphaSim). Os portadores do alelo T pertencentes ao grupo com TDM apresentaram redução mais acentuada do volume cortical nessa região cerebral.

Em conjunto, esses resultados indicam de forma consistente ausência de associação

entre o rs1799724 e o diagnóstico categórico de Transtorno Depressivo Maior, embora evidenciem efeitos mensuráveis sobre dimensões sintomatológicas, expressão do TNF- α e alterações neuroanatômicas, sugerindo um papel modulador dessa variante genética na manifestação clínica da doença, em vez de um efeito direto sobre sua suscetibilidade

5.5 Polimorfismo TNF- α –1031 T/C (rs1799964)

O polimorfismo rs1799964 foi avaliado em dois estudos conduzidos na Polônia, os quais apresentaram conclusões distintas quanto à sua associação com a resposta ao tratamento antidepressivo.

No estudo de Jeleń et al.(2021) ($n = 83$ casos; $n = 248$ controles), as frequências genótípicas entre os pacientes com TDM foram T/T = 66,3%, T/C = 30,1% e C/C = 3,6%, enquanto no grupo controle foram observadas frequências de T/T = 67,3%, T/C = 30,6% e C/C = 2,1%. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nem na distribuição dos genótipos ($p = 0,7141$) nem nas frequências alélicas ($p = 0,6961$), indicando ausência de associação entre essa variante e a suscetibilidade ao Transtorno Depressivo Maior.

Em contrapartida, Białek et al.(2020) identificaram associação significativa entre o polimorfismo rs1799964 e a resposta ao tratamento antidepressivo. Entre os pacientes respondedores ($n = 150$), a distribuição genotípica foi de T/T = 62,7%, C/T = 30,0% e C/C = 7,3%. Já entre os pacientes não respondedores ($n = 73$), a frequência do genótipo T/T aumentou para 82,2%, enquanto as frequências de C/T e C/C diminuíram para 16,4% e 1,4%, respectivamente.

A associação entre o genótipo T/T e a baixa resposta terapêutica foi estatisticamente significativa ($p = 0,004$). Da mesma forma, a análise em nível alélico demonstrou associação significativa para o alelo T ($p = 0,003$). A diferença absoluta superior a 19 pontos percentuais na frequência do genótipo T/T entre respondedores e não respondedores sugere um efeito de magnitude clinicamente relevante nessa população.

Apesar desses resultados, as evidências ainda são limitadas, uma vez que não existem estudos independentes suficientes para reproduzir esses achados. Além disso, a variante rs1799964 não demonstrou associação com a ocorrência do Transtorno Depressivo Maior, sugerindo que seu possível papel esteja relacionado principalmente à farmacogenética da resposta ao tratamento, e não à suscetibilidade à doença.

5.6 Polimorfismos do TNF- α no contexto das doenças cardiovasculares

Três estudos examinaram a relação entre polimorfismos do gene *TNFA* e manifestações depressivas, bem como outros desfechos psiquiátricos, em populações portadoras de doenças cardiovasculares estabelecidas, incluindo pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), insuficiência cardíaca crônica (ICC) e doença arterial coronariana (DAC). Além dos aspectos psiquiátricos, essas investigações integraram parâmetros clínicos cardiológicos e biomarcadores inflamatórios, possibilitando uma abordagem multidimensional da influência genética em cenários de comorbidades complexas. As principais características metodológicas e os resultados estatísticos desses trabalhos encontram-se sintetizados na Tabela 7.

em populações cardiovasculares apresenta elevada relevância biológica, uma vez que a depressão está associada não apenas à presença de doenças cardiovasculares, mas também ao incremento da incidência de eventos adversos e da mortalidade cardiovascular. Evidências provenientes de uma meta-análise abrangendo 26 estudos e 1.957.621 participantes demonstraram que indivíduos com depressão exibem risco aumentado de infarto agudo do miocárdio, doença cardiovascular global, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Embora tais achados observacionais não estabeleçam uma relação causal definitiva, eles sugerem que a depressão pode constituir um componente clínico relevante da vulnerabilidade cardiovascular, justificando a investigação de mecanismos inflamatórios e genéticos potencialmente compartilhados entre as duas condições (Krittanawong et al., 2023).

5.6.1 Polimorfismo rs1800629 (–308 G/A) em populações com doenças cardiovasculares

O polimorfismo rs1800629 foi avaliado em duas coortes de pacientes com doenças cardiovasculares. No grande estudo prospectivo conduzido por Kang et al. (2017), foram incluídos 969 pacientes avaliados durante a fase aguda da síndrome coronariana aguda e 711 pacientes reavaliados após um ano de seguimento. A distribuição dos genótipos foi analisada em relação à presença de ideação suicida, considerada uma manifestação depressiva clinicamente relevante nessa população.

Na avaliação basal, entre os pacientes sem ideação suicida ($n = 774$), as frequências genotípicas foram G/G = 82,0% ($n = 635$), G/A = 16,1% ($n = 125$) e A/A = 1,8% ($n = 14$). Entre aqueles que apresentavam ideação suicida ($n = 195$), a distribuição foi G/G = 74,9% ($n = 146$), G/A = 24,6% ($n = 48$) e A/A = 0,5% ($n = 1$). Embora a frequência de indivíduos

heterozigotos (G/A) tenha sido numericamente maior entre os pacientes com ideação suicida (24,6% versus 16,1%), essa diferença não permaneceu estatisticamente significativa após o ajuste para múltiplas comparações utilizando a correção de Bonferroni ($p = 0,168$).

Na avaliação realizada após um ano de seguimento, as distribuições genótípicas permaneceram semelhantes entre os grupos. Entre os pacientes sem ideação suicida ($n = 624$), as frequências observadas foram G/G = 81,4% ($n = 508$), G/A = 17,1% ($n = 107$) e A/A = 1,4% ($n = 9$). Já entre aqueles que apresentaram ideação suicida persistente ou de início recente ($n = 87$), as frequências foram G/G = 79,3% ($n = 69$), G/A = 19,5% ($n = 17$) e A/A = 1,1% ($n = 1$). A associação permaneceu não significativa ($p = 0,983$). Esses achados indicam que, embora pequenas diferenças proporcionais tenham sido observadas, especialmente na frequência de indivíduos heterozigotos, essas variações não resultaram em associações estatisticamente robustas após o controle para múltiplas comparações.

De forma semelhante, Golimbet et al. (2017) avaliaram o polimorfismo rs1800629 em uma coorte composta por 169 homens com doença arterial coronariana (DAC), dos quais 78 apresentavam depressão moderada a grave e 91 não apresentavam depressão. As frequências genótípicas entre os pacientes com DAC e depressão foram G/G = 78,2%, G/A = 19,2% e A/A = 2,6%. Entre os pacientes com DAC sem depressão, as frequências foram G/G = 76,9%, G/A = 19,8% e A/A = 3,3%. No grupo controle saudável ($n = 121$), a distribuição genotípica foi G/G = 75,6%, G/A = 22,8% e A/A = 1,4%. Embora pequenas variações tenham sido observadas na frequência do genótipo A/A entre os grupos (2,6% nos pacientes com DAC e depressão versus 1,4% nos controles), nenhuma associação estatisticamente significativa foi identificada. Os autores destacaram que o reduzido tamanho amostral pode ter limitado o poder estatístico para detectar efeitos genéticos de pequena magnitude.

De forma integrada, os resultados disponíveis não oferecem evidências robustas de que o polimorfismo rs1800629 constitua um determinante das manifestações depressivas em populações com doenças cardiovasculares. A ausência de associação consistente com essa variante, contudo, não exclui o papel da inflamação na interrelação entre depressão e condições cardiovasculares. Achados genômicos recentes sugerem que tal comorbidade apresenta uma arquitetura complexa e poligênica, envolvendo múltiplas regiões genômicas e vias imunometabólicas, em vez de depender do efeito isolado de uma única variante localizada na região promotora do *TNFA*.

Nesse sentido, Pruin (2026), identificaram correlações genéticas entre depressão maior, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana, além de oito regiões genômicas potencialmente compartilhadas e alterações na expressão de genes relacionados a

processos imunológicos, metababolismo lipídico e função mitocondrial em sangue, cérebro e coração. Esses achados oferecem uma explicação plausível para o fato de uma variante isolada, como o rs1800629, não apresentar associação detectável, ainda que mecanismos inflamatórios permaneçam implicados na fisiopatologia da comorbidade (Pruin et al., 2026).

5.6.2 Polimorfismo rs1799964 (–1031 T/C) na insuficiência cardíaca crônica

Em contraste com o rs1800629, o polimorfismo rs1799964 apresentou associações clinicamente relevantes no contexto da insuficiência cardíaca crônica (ICC) acompanhada de depressão, conforme demonstrado no estudo de Opielak et al. (2021).

Entre os pacientes com ICC e depressão concomitante ($n = 66$), a distribuição genotípica foi C/C = 15,1% ($n = 10$), C/T = 37,9% ($n = 25$) e T/T = 47,0% ($n = 31$). Nos pacientes com ICC sem depressão ($n = 37$), as frequências foram C/C = 10,8% ($n = 4$), C/T = 35,1% ($n = 13$) e T/T = 54,1% ($n = 20$). Embora as frequências genotípicas não tenham diferido significativamente entre os grupos quanto ao diagnóstico psiquiátrico propriamente dito, diferenças importantes emergiram quando foram analisados indicadores de gravidade clínica e parâmetros inflamatórios dentro do grupo com depressão.

Especificamente, os portadores do genótipo C/C apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo significativamente menor em comparação aos portadores dos demais genótipos ($p = 0,023$), indicando pior desempenho sistólico cardíaco. Além disso, esses pacientes apresentaram classe funcional mais avançada da New York Heart Association (NYHA) ($p = 0,033$), sugerindo maior gravidade da insuficiência cardíaca.

Os marcadores inflamatórios também se mostraram significativamente elevados entre os indivíduos portadores do genótipo C/C. Os níveis circulantes de proteína C-reativa (PCR) foram maiores ($p = 0,003$) e as concentrações plasmáticas de TNF- α apresentaram associação altamente significativa ($p < 0,001$). Além disso, a incidência de caquexia cardíaca foi significativamente mais frequente nesses pacientes ($p = 0,017$). A análise de sobrevida indicou menor probabilidade de sobrevivência entre os pacientes com insuficiência cardíaca e depressão portadores do genótipo C/C, embora os valores de razão de risco (hazard ratio) não tenham sido apresentados na tabela-resumo.

A magnitude e a consistência dessas associações, observadas simultaneamente em múltiplos desfechos clínicos, função cardíaca, biomarcadores inflamatórios e sobrevida, distinguem o rs1799964 como a única variante genética, entre aquelas investigadas nesta revisão, a demonstrar relevância prognóstica consistente no contexto da comorbidade entre

doenças cardiovasculares e depressão

5.6.3 Síntese dos achados em doenças cardiovasculares

Quando os três estudos realizados em populações com doenças cardiovasculares são analisados em conjunto, não foi identificada associação consistente entre os polimorfismos da região promotora do gene *TNFA* e a presença categórica de depressão nesses pacientes. Entretanto, o polimorfismo rs1799964 apresentou associações estatisticamente significativas com marcadores de disfunção cardíaca e inflamação sistêmica em indivíduos com insuficiência cardíaca e depressão concomitante, sugerindo que seu efeito pode estar mais relacionado à gravidade clínica e ao prognóstico do que à suscetibilidade ao transtorno depressivo propriamente dito.

Essa interpretação é compatível com o modelo segundo o qual o TNF- α e outros mediadores inflamatórios podem atuar mais intensamente sobre a gravidade e o prognóstico cardiovascular do que sobre o aparecimento categórico do transtorno depressivo. Em parte dos pacientes com depressão, observa-se um perfil inflamatório caracterizado por elevação de TNF- α , interleucina 6, interleucina 1 beta e proteína C-reativa. A persistência desse estado inflamatório pode favorecer ativação endotelial, estresse oxidativo, alteração da reatividade vascular, ativação plaquetária e progressão da aterosclerose. Esses mecanismos fornecem plausibilidade biológica para a associação observada entre o genótipo C/C do rs1799964, maiores concentrações de TNF- α e proteína C-reativa, menor fração de ejeção ventricular, classe funcional mais avançada e pior sobrevida. Entretanto, essa convergência mecanística não demonstra que o rs1799964 seja a causa direta dessas alterações, mas sustenta sua possível atuação como modificador de gravidade em um contexto clínico já caracterizado por inflamação e disfunção cardiovascular (Wu et al., 2026; Krittanawong et al., 2023).

Além da ativação inflamatória, a desregulação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) representa outro mecanismo potencial de conexão entre depressão e disfunção cardiovascular. A exposição prolongada ao estresse, assim como o transtorno depressivo maior (TDM), pode induzir aumento sustentado da secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do cortisol. A manutenção crônica de níveis elevados de cortisol está associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial, resistência à insulina, hiperglicemia, adiposidade visceral, dislipidemia, vasoconstrição, estresse oxidativo e ativação plaquetária. Importa destacar que o eixo HPA e o sistema imunológico estabelecem uma interação bidirecional: citocinas pró-inflamatórias

podem intensificar a resposta neuroendócrina ao estresse, enquanto alterações persistentes na sinalização dos glicocorticoides podem comprometer a regulação da inflamação. Dessa forma, a inflamação sistêmica e a disfunção do eixo HPA podem atuar de maneira integrada, ampliando a vulnerabilidade cardiovascular em indivíduos com depressão (Wu et al., 2026).

A interpretação desses resultados também deve considerar a heterogeneidade dos fenótipos avaliados nos estudos incluídos. Kang et al. (2017) investigaram ideação suicida após síndrome coronariana aguda, Golimbet et al. (2017) avaliaram depressão moderada a grave em homens com doença arterial coronariana e Opielak et al. (2021) analisaram depressão no contexto da insuficiência cardíaca crônica. Esses desfechos não são equivalentes e representam diferentes manifestações clínicas, estágios cardiovasculares e ambientes inflamatórios. Além disso, o número reduzido de portadores dos genótipos menos frequentes, a análise de subgrupos pequenos e a ausência de algumas medidas de efeito, como a razão de risco da análise de sobrevivência, limitam a precisão das estimativas. Assim, as evidências disponíveis não sustentam os polimorfismos rs1800629 ou rs1799964 como determinantes primários do TDM, mas permitem considerar que determinadas variantes do *TNFA*, especialmente o rs1799964, possam modificar a expressão inflamatória, a gravidade cardíaca e o prognóstico em subgrupos clínicos específicos.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a versão adaptada da diretriz Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS), composta por 25 itens que abrangem os principais domínios relacionados ao delineamento do estudo, definição das variáveis, procedimentos de genotipagem, modelagem estatística e transparência na apresentação dos resultados.

Entre os oito estudos que investigaram o Transtorno Depressivo Maior (TDM) sem comorbidade cardiovascular, os escores GRIPS variaram de 17 a 23 pontos, com média de $20,0 \pm 3,0$ e mediana de 20,5 (Tabela 8). Essa distribuição indica um nível de qualidade metodológica moderado a elevado, com pequena dispersão entre os estudos. Apenas um estudo apresentou pontuação inferior ao limiar previamente estabelecido de 75% de adequação (isto é, menos de 19 itens atendidos); ainda assim, esse estudo foi mantido na revisão por atender aos critérios essenciais de elegibilidade e apresentar dados genotípicos passíveis de extração.

Os três estudos conduzidos em populações com doenças cardiovasculares

apresentaram padrão semelhante de qualidade metodológica, com escores variando entre 19 e 21 pontos e média de $19,67 \pm 1,15$ (Tabela 8). O reduzido desvio-padrão observado nesse subgrupo evidencia uma estrutura de relato relativamente homogênea entre essas investigações.

Na avaliação por domínios metodológicos, verificou-se que a maioria dos estudos descreveu adequadamente aspectos fundamentais, como o delineamento da pesquisa, os critérios de elegibilidade dos participantes, as definições diagnósticas, os métodos de genotipagem e as análises estatísticas primárias. Além disso, a nomenclatura das variantes genéticas seguiu, em praticamente todos os estudos, os padrões internacionais recomendados, e os procedimentos de genotipagem foram descritos com detalhamento suficiente para permitir a adequada interpretação metodológica.

Entretanto, observou-se heterogeneidade em alguns domínios específicos. Em particular, a descrição dos procedimentos adotados para o tratamento de dados ausentes mostrou-se inconsistente entre os estudos. Enquanto algumas investigações informaram explicitamente como os conjuntos de dados incompletos foram tratados, outras não esclareceram se foram empregados métodos de imputação, exclusão de casos ou análises de sensibilidade.

Da mesma forma, a validação formal de modelos preditivos ou de risco, quando aplicável, foi raramente descrita. Apenas uma minoria dos estudos apresentou algum tipo de validação do modelo ou avaliação de métricas de desempenho preditivo. As análises de subgrupos e de interação também foram relatadas de forma variável: alguns estudos descreveram claramente análises exploratórias adicionais, enquanto outros não especificaram se análises estratificadas além das comparações principais foram realizadas.

Outro aspecto que apresentou variabilidade foi a apresentação de medidas de distribuição de risco e de estimativas de efeito ajustadas. Embora a maioria dos estudos tenha apresentado comparações genotípicas não ajustadas acompanhadas dos respectivos valores de *p*, apenas uma parcela menor forneceu estimativas ajustadas por modelos multivariados ou intervalos de confiança. Além disso, medidas relacionadas ao ajuste dos modelos e ao desempenho preditivo foram raramente descritas, especialmente nos estudos voltados exclusivamente para associação genética, em vez de predição de risco.

É importante destacar que nenhum dos estudos incluídos atingiu conformidade completa com os 25 itens da diretriz GRIPS. Os itens mais frequentemente não atendidos estiveram relacionados à descrição explícita dos procedimentos de validação, à apresentação abrangente de métricas de desempenho preditivo e ao detalhamento das estratégias de

construção dos modelos estatísticos.

Apesar dessas limitações, a distribuição geral dos escores indica que a maior parte dos estudos apresentou transparência metodológica suficiente para permitir a síntese qualitativa e a interpretação das associações genéticas. Contudo, a heterogeneidade na profundidade dos relatos metodológicos, nas abordagens estatísticas empregadas e no controle de potenciais fatores de confusão evidencia a variabilidade metodológica existente na literatura atualmente disponível.

Tabela 8: Avaliação da qualidade dos artigos de acordo com a diretriz GRIPS adaptada

Seção/Tópico	Item nº	Descrição resumida do item	Kang et al., 2017	Golimbet et al., 2017	Opielak et al., 2021	Cerri et al., 2010	Kadhum et al., 2021	Zhou et al., 2018	Zhao et al., 2020	Tartter et al., 2015	Jeleń et al., 2021	Bialek et al., 2020	McQuaid et al., 2019
Título	1	Identifica o estudo como de predição de risco genético.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clareza	2	Justificativa científica clara.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Objetivo	3	Objetivos claramente definidos.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Delineamento e cenário do estudo	4	Apresenta elementos-chave do delineamento, cenário, locais e datas.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Participantes	5	Descreve critérios de elegibilidade e seleção dos participantes.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Variáveis: definição	6	Define claramente características, fatores de risco, desfechos e variantes genéticas.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Variáveis: avaliação	7a	(a) Descreve fontes de dados e métodos de avaliação.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Variáveis: avaliação	7b	(b) Descreve detalhadamente a genotipagem e métodos laboratoriais.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Variáveis: codificação	8a	(a) Descreve como as variantes genéticas foram tratadas nas análises.	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Variáveis: codificação	8b	(b) Explica o tratamento de outras variáveis quantitativas.	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Análise: construção do modelo de risco	9	Especifica procedimento e dados para derivação do modelo de risco.	X			X	X	X	X	X	X		X
Análise: validação	10	Especifica procedimento e dados para validação do modelo.								X			X
Análise: dados ausentes	11	Especifica como os dados ausentes foram tratados.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análise: métodos estatísticos	12	Especifica as medidas usadas para avaliação do modelo de risco.	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Análise: outras	13	Descreve subgrupos, interações e análises exploratórias.	X	X	X			X	X	X		X	X
Participantes (Resultados)	14	Relata número de indivíduos em cada etapa do estudo.	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Descritivos: população	15	Relata características demográficas e clínicas da população.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Descritivos: estimativas do modelo	16	Relata associações não ajustadas e estimativas ajustadas.	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Distribuições de risco	17	Relata distribuições dos riscos preditos e/ou escores.	X		X		X	X	X	X	X		X
Avaliação	18	Relata medidas de ajuste do	X		X					X			X

		modelo e capacidade preditiva.											
Validação	19	Relata qualquer validação do(s) modelo(s) de risco.											
Outras análises	20	Apresenta resultados de análises de subgrupo, interação ou exploratórias.	X	X	X	X		X	X	X		X	X
Limitações	21	Discute limitações e pressupostos do estudo.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interpretação	22	Fornece interpretação geral dos resultados.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Generalização	23	Discute a generalização e a relevância dos resultados.			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dados suplementares	24	Há dados adicionais sobre outros fatores de risco ou condições.	X					X		X			X
Financiamento/conflitos	25	Há informação sobre financiamento e conflitos de interesse.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Fonte: Adaptado e traduzido pelos autores a partir de Soares, A. A. F. et al. TNF- α Polymorphisms in Major Depressive Disorder in Patients with and Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Biomedicines, v. 14, n. 922, 2026 (Material Suplementar, Tabela 8).

Nota: Presente: X. Os itens 7 e 8 da diretriz GRIPS possuem duas subpartes avaliadas separadamente (a) e (b).

A síntese visual dos resultados da revisão sistemática (Figura 23) evidencia que os polimorfismos da região promotora do gene *TNFA* não atuam como determinantes etiológicos primários universais para o Transtorno Depressivo Maior (TDM), mas exercem efeitos modulatórios que dependem do contexto clínico e inflamatório.

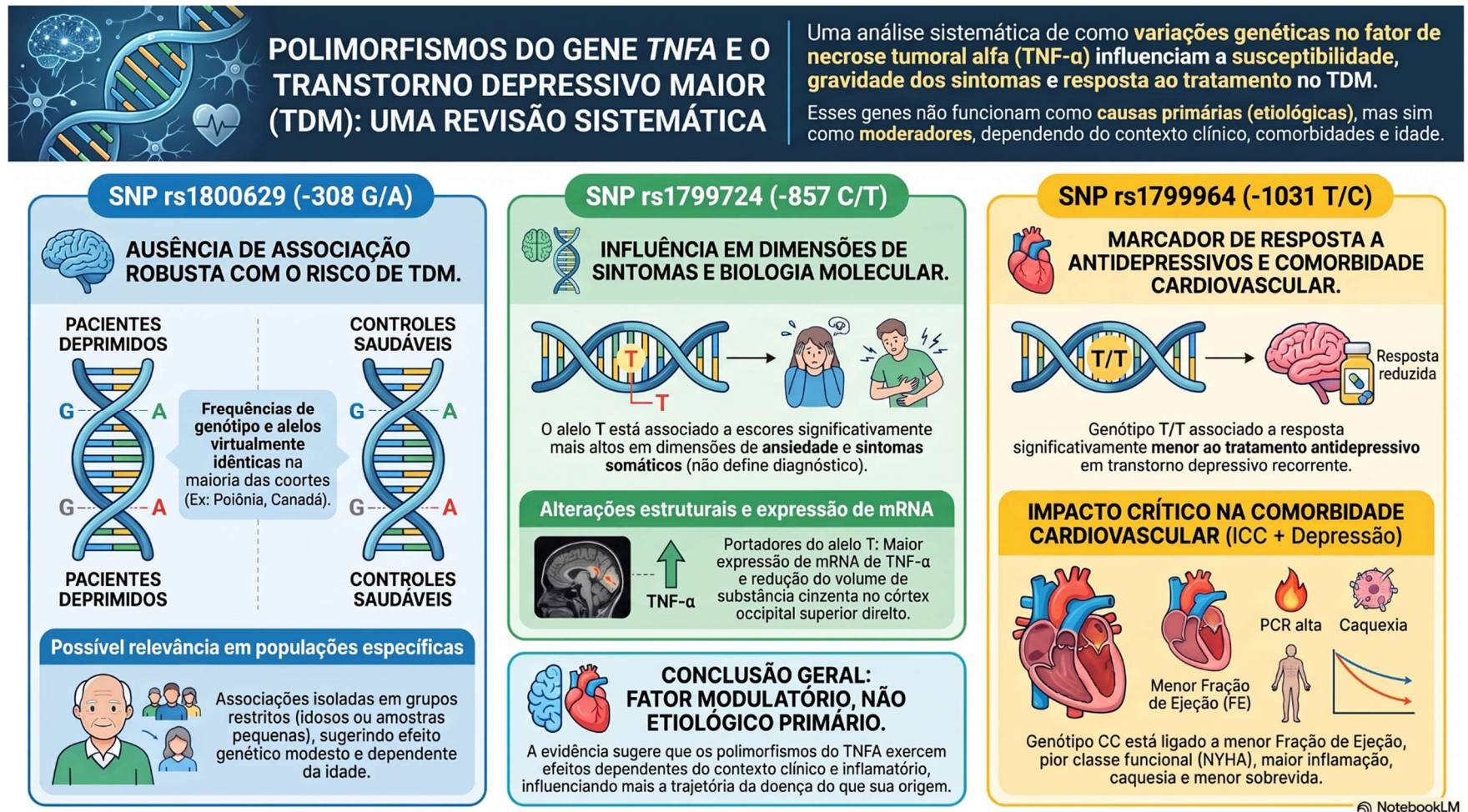
A análise das três principais variantes revelou achados distintos:

- **rs1800629 (–308 G/A):** Não demonstrou associação consistente com a suscetibilidade primária ao desenvolvimento do TDM na maioria das coortes avaliadas, apresentando distribuições genotípicas semelhantes entre pacientes e controles.
- **rs1799724 (–857 C/T):** Embora não tenha determinado o risco para o diagnóstico categórico, esta variante influenciou a expressão dimensional de sintomas (como ansiedade e queixas somáticas), elevou os níveis de expressão de mRNA de TNF- α e esteve associada a alterações neuroanatômicas, como a redução do volume cortical em pacientes com TDM.

rs1799964 (–1031 T/C): Mostrou relevância clínica na farmacogenética e no impacto de comorbidades. O genótipo T/T foi associado a uma menor taxa de resposta aos antidepressivos. Além disso, no contexto de pacientes com insuficiência cardíaca crônica e depressão comórbida, o genótipo C/C esteve fortemente ligado a uma pior função cardíaca (menor fração de ejeção), níveis mais altos de inflamação sistêmica, maior incidência de caquexia e menor sobrevida.

Em conjunto, estes achados concluem que o impacto da variabilidade genética da via inflamatória do TNF- α na depressão é complexo e atua principalmente na modulação de fenótipos intermediários (como resposta a tratamento e prognóstico cardiovascular), em vez de determinar o risco isolado da doença.

Figura 23: Resumo dos Principais Achados: Efeitos Modulatórios dos Polimorfismos do Gene *TNFA* no Transtorno Depressivo Maior



Fonte: Figura elaborada pelos autores utilizando IA generativa (NotebookLM) e editada manualmente, adaptado de Soares et al. (2026)

6 DISCUSSÃO

6.1 Síntese e interpretação dos achados principais

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática avaliaram três polimorfismos da região promotora do gene *TNFA* rs1800629 (−308 G/A), rs1799724 (−857 C/T) e rs1799964 (−1031 T/C), em populações adultas com Transtorno Depressivo Maior (TDM), incluindo fenótipos clínicos, resposta ao tratamento antidepressivo e manifestações psiquiátricas no contexto de comorbidades cardiovasculares. O padrão mais evidente da síntese qualitativa foi a predominância de resultados nulos para a associação direta entre essas variantes e o diagnóstico categórico de TDM. A maior parte dos estudos que investigou esse desfecho não identificou diferenças significativas entre pacientes e controles, indicando que os polimorfismos analisados não apresentam, até o momento, associação consistente ou robusta com a suscetibilidade ao transtorno (Zhao et al., 2020; Zhou et al., 2018; Bialek et al., 2020; Jeleń et al., 2021; McQuaid et al., 2019; Tartter et al., 2015).

Esse padrão poderia, à primeira vista, sugerir que a hipótese inflamatória perde força quando testada no nível genético. Entretanto, uma análise mais cuidadosa aponta para uma interpretação alternativa, compatível com o caráter multifatorial e poligênico do TDM. Polimorfismos comuns de genes candidatos isolados raramente explicam, por si sós, fenótipos psiquiátricos complexos. A ausência de associação com o diagnóstico não invalida a participação do TNF- α na fisiopatologia da depressão; indica, antes, que eventuais efeitos das variantes do *TNFA* podem não se manifestar predominantemente no nível da presença ou ausência do transtorno, mas em dimensões mais próximas dos mecanismos biológicos, como intensidade dos sintomas, resposta terapêutica, expressão gênica, alterações neuroestruturais e prognóstico em condições clínicas específicas.

A hipótese inflamatória da depressão tem sido progressivamente refinada a partir de modelos que integram estresse biológico e psicossocial, estresse oxidativo, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), ativação da micróglia e dos astrócitos e liberação subsequente de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 1 beta (IL-1 β). A sinalização inflamatória pode influenciar a plasticidade sináptica, a neurotransmissão e a integridade dos circuitos neurais, enquanto a inflamação sistêmica constitui uma possível interface entre o TDM e diferentes comorbidades clínicas, particularmente as doenças cardiovasculares (Cui et al., 2024; Vitali et al., 2025).

Evidências provenientes da avaliação de biomarcadores periféricos também indicam que pacientes com TDM podem apresentar concentrações circulantes elevadas de TNF- α em comparação com indivíduos saudáveis, e que marcadores inflamatórios podem se correlacionar com a gravidade dos sintomas mensurada por escalas clínicas validadas, como a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Guizzaro et al., 2020; Santen et al., 2009). Esses resultados sustentam o envolvimento da ativação inflamatória nos estados depressivos, mas não demonstram que polimorfismos comuns da região promotora do *TNFA* exerçam influência etiológica direta. A distinção entre níveis proteicos aumentados, expressão gênica alterada e presença de variantes genéticas é fundamental, pois esses fenômenos representam camadas diferentes da regulação biológica.

Dessa forma, a distinção entre “fator de risco para o transtorno” e “modulador do fenótipo” constitui o eixo interpretativo central desta dissertação. Os resultados não sustentam os polimorfismos do *TNFA* como determinantes primários ou independentes do TDM, mas levantam a possibilidade de que algumas dessas variantes contribuam, de forma modesta e dependente do contexto, para características clínicas e biológicas específicas.

6.2 TNF- α –308 G/A (rs1800629): heterogeneidade dos achados e possíveis explicações

O rs1800629 foi o polimorfismo mais estudado e também aquele que apresentou os resultados mais contraditórios. Cerri et al. (2010), em uma amostra de idosos italianos sem demência, identificaram associação entre o genótipo G/G e maior risco de depressão tardia ($p = 0,007$; OR = 2,433), enquanto Kadhum et al. (2021), em uma população adulta iraquiana, relataram maior frequência do alelo A entre indivíduos com depressão ($p = 0,0001$). A direção divergente dessas associações não deve ser interpretada apenas como uma contradição, mas como possível consequência da heterogeneidade clínica, metodológica e populacional entre os estudos.

Uma primeira fonte de heterogeneidade corresponde às diferenças etárias. A depressão tardia investigada por Cerri et al. (2010) e a depressão em adultos jovens ou de meia-idade avaliada por Kadhum et al. (2021) podem representar fenótipos parcialmente distintos, nos quais a contribuição dos processos inflamatórios apresenta magnitude diferente. Em populações idosas, a inflamação crônica de baixo grau associada ao envelhecimento, frequentemente denominada inflammaging, pode atuar como fator de confusão ou modificador do efeito genético.

A ancestralidade genética constitui outra fonte relevante de variabilidade. As

frequências alélicas do rs1800629 podem diferir entre populações europeias, asiáticas e do Oriente Médio. Além disso, diferenças no desequilíbrio de ligação com outras variantes reguladoras próximas podem produzir associações de direção ou magnitude distintas em diferentes contextos genômicos. Quando a estratificação populacional não é adequadamente controlada, diferenças de ancestralidade entre casos e controles também podem gerar associações espúrias e no estudo de Kadhum et al. (2021) EHW ($p = 0,0001$) é um limitante adicional à interpretação desse achado positivo isolado.

O tamanho amostral reduzido de grande parte dos estudos primários representa uma terceira limitação. Amostras que variam de poucas dezenas a algumas centenas de participantes apresentam poder estatístico limitado para detectar os efeitos pequenos esperados para variantes comuns em transtornos poligênicos. Essa limitação aumenta tanto a possibilidade de resultados falso-negativos quanto a instabilidade das estimativas positivas, que podem apresentar magnitudes infladas e não ser reproduzidas em amostras independentes.

Também devem ser consideradas a ausência de padronização dos critérios diagnósticos, as diferenças nos instrumentos utilizados para avaliar os sintomas e a diversidade das estratégias estatísticas e dos modelos genéticos empregados. Os estudos podem ter analisado o mesmo polimorfismo segundo modelos alélicos, dominantes, recessivos ou codominantes, dificultando a comparação direta dos resultados.

Os demais estudos que avaliaram o rs1800629 em jovens australianos, populações polonesas e estudantes universitários canadenses não encontraram associação significativa com a depressão (Tartter et al., 2015; Bialek et al., 2020; Jeleń et al., 2021; McQuaid et al., 2019). Assim, os achados positivos observados nas populações italiana e iraquiana podem representar efeitos específicos de determinados subgrupos ou resultados influenciados pelas limitações amostrais e metodológicas, não sendo possível atribuir ao rs1800629 um efeito generalizável sobre o risco de TDM.

6.3 rs1799724 e rs1799964: convergência para fenótipos intermediários

Um achado relevante desta revisão foi que o rs1799724 (−857 C/T) e o rs1799964 (−1031 T/C) apresentaram associações potenciais com desfechos intermediários, e não com o diagnóstico categórico de TDM. Embora essas associações ainda não tenham sido suficientemente replicadas, elas sugerem que determinadas variantes podem modular dimensões clínicas e biológicas sem necessariamente aumentar a suscetibilidade geral ao transtorno.

Zhao et al. (2020) não encontraram associação entre o rs1799724 e o risco de depressão, mas observaram que o alelo T estava relacionado a maior escore de sintomas somáticos e ansiosos, além de maior expressão de RNA mensageiro (mRNA) do TNF- α nos pacientes. Zhou et al. (2018), avaliando o mesmo polimorfismo, também não identificaram diferenças significativas na distribuição genotípica entre casos e controles, mas encontraram uma interação entre diagnóstico e genótipo relacionada ao volume do córtex visual, com maior redução volumétrica entre portadores do alelo T com TDM.

Esses achados são compatíveis com modelos dimensionais da depressão, segundo os quais variantes genéticas relacionadas à inflamação podem influenciar a gravidade dos sintomas ou endofenótipos neurobiológicos sem determinar diretamente a ocorrência da doença. Essa interpretação aproxima-se do referencial dos Research Domain Criteria (RDoC), que propõe investigar dimensões biológicas, comportamentais e funcionais transversais às categorias diagnósticas tradicionais. Sob essa perspectiva, o rs1799724 pode estar relacionado a dimensões específicas do fenótipo depressivo, particularmente aos componentes somático e ansioso e a alterações neuroestruturais. Entretanto, essa hipótese permanece exploratória e necessita de replicação em estudos independentes.

Para o rs1799964, Bialek et al. (2020) não identificaram associação consistente com a ocorrência do TDM, mas observaram que o genótipo T/T e o alelo T estavam relacionados a maior gravidade clínica e menor resposta ao tratamento antidepressivo. Esse resultado sugere um possível efeito farmacogenético, no qual a variabilidade do *TNFA* poderia contribuir para diferenças individuais na resposta terapêutica. Contudo, o achado permanece preliminar e não possui, no estágio atual das evidências, aplicabilidade clínica estabelecida.

A direção das associações do rs1799964 não foi uniforme em todos os contextos. Enquanto o genótipo T/T foi relacionado à menor resposta antidepressiva em uma população psiquiátrica, o genótipo C/C foi associado a maior inflamação e pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e depressão concomitante (Bialek et al., 2020; Opielak et al., 2021). Essa diferença pode refletir a influência da população, do desfecho e do contexto clínico, impedindo a definição de um único alelo universalmente desfavorável para esse polimorfismo.

Em conjunto, os resultados levantam a hipótese de que o rs1799724 e o rs1799964 participem da modulação de fenótipos específicos, como sintomas somáticos, alterações neuroestruturais, gravidade clínica e resposta terapêutica. Todavia, o pequeno número de estudos para cada desfecho e a ausência de replicações independentes impedem considerar essas associações como evidências consolidadas de um subfenótipo inflamatório

geneticamente definido.

6.4 TNF- α na interface entre depressão e doença cardiovascular: uma via psiconeuroimunológica compartilhada

A comorbidade entre depressão e doença cardiovascular encontra-se amplamente documentada, sendo a hipótese inflamatória um modelo fisiopatológico plausível para explicar parte dessa associação bidirecional. Os estudos que investigaram polimorfismos do *TNFA* nesse contexto apresentaram resultados de relevância heterogênea. A importância dessa interface é reforçada por análises de maior abrangência. Na meta-análise de Zeng (2025) envolvendo 39 estudos, com 63.444 pacientes portadores de doenças cardiovasculares e 12.308 casos de depressão, a prevalência estimada de depressão foi de 20,8%, alcançando 24,7% entre indivíduos com insuficiência cardíaca. Ademais, os sintomas depressivos foram associados a maior mortalidade por todas as causas, embora essa estimativa tenha derivado de dados não ajustados e sob elevada heterogeneidade entre os estudos. Em outra meta-análise, que incluiu 26 estudos e 1.957.621 participantes, a depressão mostrou associação significativa com maior incidência de infarto agudo do miocárdio, doença cardiovascular global e mortalidade cardiovascular. Esses achados não sustentam a hipótese de que polimorfismos específicos do *TNFA* sejam responsáveis diretos pela comorbidade, mas ressaltam a relevância clínica de aprofundar a investigação de mecanismos inflamatórios e genéticos compartilhados.

Os três estudos que avaliaram TNF- α nessa interface trouxeram resultados de relevância desigual, o que, em si, é um achado informativo. Golimbet et al. (2017) e Kang et al. (2017), ambos investigando o rs1800629 em pacientes com síndrome coronariana aguda ou doença arterial coronariana, não identificaram associação significativa entre o polimorfismo e depressão ou ideação suicida após ajustes estatísticos; os próprios autores atribuem esse resultado nulo, ao menos em parte, ao poder estatístico limitado decorrente de amostras relativamente pequenas.

Em contraste, Opielak et al. (2021) relataram que o genótipo CC do rs1799964 associou-se a níveis circulantes mais elevados de TNF- α , maior proteína C-reativa, pior função cardíaca, menor fração de ejeção e menor sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e depressão. Esse é, entre os três estudos, o achado com maior coerência biológica interna: ele conecta o polimorfismo a um marcador inflamatório sistêmico (TNF- α circulante), a um marcador inflamatório secundário (PCR) e a desfechos clínicos duros (função cardíaca e sobrevida), formando uma cadeia causal plausível: genótipo, maior produção de TNF- α , inflamação sistêmica sustentada, pior função cardíaca e prognóstico, com a depressão atuando

possivelmente tanto como consequência do estado inflamatório quanto como fator amplificador dele.

Essa diferença de robustez entre os achados de rs1800629 e rs1799964 nesse contexto cardiovascular sugere que a relevância clínica de um polimorfismo de TNF- α pode depender fortemente do desfecho e da população estudada: em quadros de inflamação sistêmica sustentada e grave, como a insuficiência cardíaca crônica, o efeito do polimorfismo sobre a expressão de TNF- α pode se manifestar de forma mais evidente do que em contextos de doença coronariana aguda, nos quais outros fatores fisiopatológicos (trombose, isquemia aguda) predominam sobre a modulação genética crônica da inflamação.

Embora a relação entre depressão e doença cardiovascular seja considerada bidirecional, evidências de randomização mendeliana indicam maior consistência na direção depressão como fator principal para doença cardiovascular como fator secundário. Zeng et al. (2025) não identificaram associação causal entre a predisposição genética à doença cardiovascular considerada globalmente e o TDM. Em sentido inverso, a predisposição genética à depressão ou ao TDM foi associada a maior risco de doença cardiovascular global, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, permanecendo significativa após correção para múltiplas comparações. Entre os subtipos cardiovasculares avaliados na direção doença cardiovascular fator principal e depressão fator secundário, apenas a associação entre hipertensão e depressão permaneceu significativa após a correção estatística.

A associação com a doença arterial coronariana, entretanto, apresentou indícios de pleiotropia horizontal, isto é, de que algumas variantes genéticas poderiam influenciar o desfecho cardiovascular por vias independentes da depressão. Após a exclusão dessas variantes, a associação perdeu significância, indicando maior robustez das evidências relacionadas aos desfechos cerebrovasculares. Em conjunto, esses resultados sugerem uma relação assimétrica, na qual mecanismos associados à depressão podem contribuir para a vulnerabilidade cardiovascular de forma mais consistente do que a predisposição cardiovascular contribui para o aparecimento da depressão.

Em uma perspectiva genômica mais ampla, a sobreposição entre a depressão maior e as doenças ateroscleróticas parece transcender o efeito específico do *TNFA*. Foram identificadas oito regiões genômicas potencialmente compartilhadas, nas quais a expressão de 28 genes relacionados a vias imunometabólicas apresentou possível envolvimento com a depressão em tecidos como sangue, cérebro e coração. Entretanto, as análises conduzidas diretamente em placas ateroscleróticas não revelaram associações significativas após a correção para múltiplos testes. Esses resultados apoiam uma arquitetura sistêmica e multitecidual para essa

comorbidade, possivelmente relacionada à atuação conjunta de diferentes vias genéticas e biológicas, em vez de ser atribuída a um único polimorfismo ou à atividade inflamatória restrita à placa aterosclerótica.

6.5 Mecanismos biológicos propostos e plausibilidade funcional

Os três polimorfismos avaliados localizam-se na região promotora do gene $\text{TNF-}\alpha$ e são descritos na literatura como potenciais moduladores da atividade transcricional do gene, por alterarem sítios de ligação de fatores de transcrição, entre eles fatores da família $\text{NF-}\kappa\text{B}$, um dos principais reguladores da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Em tese, alelos que aumentam a afinidade de ligação desses fatores de transcrição resultariam em maior produção de $\text{TNF-}\alpha$; essa lógica é consistente com o achado de Zhao et al. (2020), no qual o alelo de risco se associou a maior expressão de mRNA de $\text{TNF-}\alpha$, e com o de Opielak et al. (2021), no qual o genótipo de risco se associou a maiores níveis circulantes da citocina. Entretanto, essa relação genótipo-expressão não foi replicada de forma consistente em todos os estudos, o que é esperado, já que a expressão gênica é regulada por múltiplos fatores além do polimorfismo isolado (metilação do promotor, outros SNPs em desequilíbrio de ligação, fatores ambientais e imunológicos concomitantes).

A plausibilidade biológica mais ampla do envolvimento do $\text{TNF-}\alpha$ na depressão apoia-se no modelo neuroinflamatório descrito na literatura: estresse biológico e psicossocial eleva o estresse oxidativo e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), favorecendo a ativação glial; a micróglia ativada desencadeia inflamassomas intracelulares, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, entre elas o $\text{TNF-}\alpha$, enquanto astrócitos contribuem para a manutenção da neuroinflamação (Cui et al., 2024; Vital et al., 2025). Em paralelo, evidências complementares indicam que o $\text{TNF-}\alpha$ pode ser modulado por mecanismos epigenéticos: Khalil (2025) descreve maior expressão de $\text{TNF-}\alpha$ no córtex pré-frontal dorsolateral em indivíduos que morreram por suicídio com histórico de TDM, além de regulação *in vitro* do TNF por microRNA, sugerindo que, além da variação genética constitutiva (o polimorfismo em si), mecanismos regulatórios dinâmicos podem modular a expressão de $\text{TNF-}\alpha$ de forma mais determinante do que o genótipo isoladamente, especialmente em fenótipos mais graves, como o comportamento suicida.

Essa constatação possui relevância para a interpretação global, ao indicar que um polimorfismo genético isolado provavelmente representa apenas uma camada, e não necessariamente a mais determinante, dentro de um sistema regulatório multinível (genético,

epigenético, ambiental e imunológico) que, em conjunto, modula a expressão do TNF- α e, consequentemente, sua influência sobre o fenótipo depressivo. Apesar da coerência interna da sequência proposta, ela deve ser compreendida como uma hipótese mecanística, e não como uma relação causal comprovada. O estudo identificou associações simultâneas entre genótipo, biomarcadores inflamatórios e desfechos cardíacos, mas não realizou uma análise formal de mediação capaz de demonstrar que o aumento do TNF- α constituiria o mecanismo intermediário entre o rs1799964 e a pior evolução clínica. Ademais, as frequências genotípicas não apresentaram diferenças significativas entre pacientes com e sem depressão, reforçando a interpretação de que o achado se relaciona mais provavelmente à modificação da gravidade e do prognóstico em subgrupos com comorbidade estabelecida, do que à suscetibilidade primária ao transtorno depressivo.

6.6 Limitações metodológicas da revisão e da base de evidência primária

Para além do relato do escore GRIPS já apresentado nos resultados, é necessário discutir criticamente o que essas limitações significam para a interpretação dos achados. Primeiro, a heterogeneidade de desenho entre os estudos primários (caso-controle, transversal com análise dimensional e caso-controle com neuroimagem estrutural) impediu a realização de uma metanálise quantitativa, restringindo esta revisão a uma síntese qualitativa; isso limita a capacidade de estimar um tamanho de efeito agregado e de quantificar a heterogeneidade estatística (I^2) entre os estudos.

Segundo, os tamanhos amostrais dos estudos primários são, em sua maioria, pequenos para os padrões atuais de estudos de associação genética (variando de menos de 100 a pouco mais de 800 participantes), o que compromete o poder estatístico para detectar efeitos de magnitude pequena a moderada, esperados para variantes comuns em transtornos poligênicos, um problema reconhecido pelos próprios autores de alguns dos estudos incluídos (Kang et al., 2017; Golimbet et al., 2017). Terceiro, não foi realizada avaliação formal de viés de publicação (como funnel plot ou testes de assimetria), o que é uma limitação inerente à ausência de metanálise, mas que deve ser considerada ao interpretar a predominância de resultados nulos: é possível que estudos com resultados positivos tenham maior probabilidade de publicação, o que tenderia a inflar, e não a reduzir, a proporção de achados positivos relatada na literatura, tornando a predominância de resultados nulos encontrada nesta revisão um sinal ainda mais consistente de que o efeito direto sobre o diagnóstico é, de fato, limitado.

Quarto, há uma sub-representação geográfica relevante: nenhum estudo incluído foi

conduzido na América Latina ou na África, o que restringe a generalização dos achados para populações com perfis de ancestralidade e exposições ambientais distintos dos observados nas amostras europeias, asiáticas, norte-americanas e do Oriente Médio incluídas. Quinto, poucos estudos controlaram de forma sistemática potenciais fatores de confusão conhecidos por influenciar os níveis de TNF- α independentemente do genótipo, como índice de massa corporal, tabagismo, uso de medicações anti-inflamatórias ou psicotrópicas e comorbidades metabólicas, o que pode ter atenuado ou mascarado associações genuínas em alguns dos estudos primários. Por fim, o desenho predominantemente transversal da maioria dos estudos impede qualquer inferência causal entre o polimorfismo, a inflamação e o desfecho clínico, permitindo apenas a identificação de associações.

Um componente adicional desse sistema é a interação entre a inflamação e o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA). O estresse crônico e o TDM podem favorecer a ativação prolongada do eixo HPA, com aumento da liberação do hormônio liberador de corticotrofina, do hormônio adrenocorticotrófico e do cortisol. A exposição persistente ao cortisol pode contribuir para hipertensão, resistência à insulina, adiposidade visceral, dislipidemia, estresse oxidativo, vasoconstrição e ativação plaquetária, constituindo uma possível via pela qual o TDM aumenta a vulnerabilidade cardiovascular. Paralelamente, citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-6 e IL-1 β , podem estimular a resposta neuroendócrina ao estresse, enquanto alterações persistentes da sinalização dos glicocorticoides podem comprometer o controle da inflamação. Assim, inflamação e desregulação do eixo HPA podem atuar de forma integrada, embora os estudos incluídos nesta revisão não tenham mensurado diretamente os componentes desse eixo nem demonstrado sua associação com os polimorfismos analisados.

6.7 Implicações clínicas e agenda de pesquisa futura

Do ponto de vista clínico, os achados desta revisão reforçam a ideia de que a genotipagem isolada de polimorfismos de TNF- α não possui, no estágio atual de evidência, utilidade como ferramenta de triagem ou predição de risco para o diagnóstico de TDM. Seu valor potencial parece residir, em vez disso, na caracterização de subfenótipos, como pacientes com maior carga de sintomas somáticos, pior resposta a antidepressivos de primeira linha ou maior risco cardiovascular associado à depressão, o que é consistente com a agenda emergente de psiquiatria de precisão, na qual marcadores biológicos são usados para estratificar pacientes e orientar decisões terapêuticas, e não para substituir o diagnóstico clínico categorial.

Nesse sentido, sugere-se que pesquisas futuras priorizem: (1) desenhos prospectivos e

longitudinais, que permitam avaliar a relação temporal entre genótipo, marcadores inflamatórios circulantes e trajetória clínica; (2) fenotipagem dimensional, com uso de escalas validadas de sintomas somáticos e de gravidade, em vez de depender exclusivamente do diagnóstico categórico; (3) amostras maiores e multiétnicas, incluindo populações latino-americanas e africanas atualmente ausentes da literatura, permitindo investigar possíveis efeitos específicos de ancestralidade; (4) estudos funcionais complementares (expressão gênica, metilação do promotor, níveis proteicos circulantes) associados à genotipagem, de modo a esclarecer a real relação genótipo-fenótipo molecular; e (5) integração entre psiquiatria e cardiologia em coortes que acompanhem conjuntamente desfechos psiquiátricos e cardiovasculares, dado o padrão mais consistente observado para o rs1799964 nesse contexto específico.

Em síntese, o conjunto de evidências analisado nesta dissertação sustenta a visão de que o TNF- α não deve ser compreendido como um gene de risco determinístico para o Transtorno Depressivo Maior, mas como um componente de um sistema regulatório inflamatório mais amplo, cujo impacto clínico se expressa preferencialmente em dimensões específicas do quadro depressivo e em contextos de inflamação sistêmica sustentada, como a comorbidade cardiovascular, reforçando a necessidade de modelos integrativos, multiníveis e dimensionais para a compreensão da depressão.

6.8 Limitações

Esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Em primeiro lugar, a heterogeneidade entre os estudos incluídos, abrangendo diferenças no delineamento metodológico, nas características das populações avaliadas e nos critérios diagnósticos utilizados, pode ter influenciado a consistência dos achados. Em segundo lugar, a inclusão de estudos com tamanhos amostrais reduzidos pode ter aumentado o risco de vieses e diminuído a robustez estatística dos resultados. Em terceiro lugar, a natureza predominantemente observacional dos estudos limita a possibilidade de estabelecer relações causais. Por fim, a variabilidade na avaliação da depressão e dos marcadores inflamatórios entre os diferentes estudos pode ter contribuído para as discrepâncias observadas nas associações relatadas.

Apesar dessas limitações, a presente revisão oferece uma síntese estruturada das evidências genéticas atualmente disponíveis e esclarece o estado atual do conhecimento sobre os polimorfismos do *TNFA* na depressão. Ao distinguir entre suscetibilidade à doença, modulação dos sintomas, efeitos farmacogenéticos e relevância prognóstica em doenças

cardiovasculares, esta análise contribui para uma compreensão mais refinada da interface entre genética da inflamação e desfechos psiquiátricos. Futuras investigações que integrem dados genômicos, transcriptômicos e biomarcadores inflamatórios, conduzidas em coortes com poder estatístico adequado e diversidade étnica, poderão elucidar de forma mais precisa a relevância clínica das variações do *TNFA* nos transtornos depressivos e em suas comorbidades associadas.

Deve-se considerar, adicionalmente, que as evidências externas obtidas por abordagens genômicas amplas ou pela avaliação de alterações autonômicas não constituem replicações independentes das associações específicas com o *TNFA*. A randomização mendeliana estima o efeito da predisposição genética global ao TDM, enquanto os estudos de variabilidade da frequência cardíaca avaliam fenótipos fisiológicos predominantemente em delineamentos transversais. Essas evidências podem contextualizar a interface entre TDM, inflamação e doença cardiovascular, mas não permitem atribuir causalidade aos polimorfismos rs1800629, rs1799724 ou rs1799964 isoladamente

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática avaliou a associação entre os polimorfismos do gene *TNFA* e o Transtorno Depressivo Maior (TDM), incluindo fenótipos clínicos, resposta ao tratamento antidepressivo e manifestações psiquiátricas no contexto de comorbidades cardiovasculares. As evidências atualmente disponíveis não sustentam um papel consistente ou robusto das variantes da região promotora do *TNFA*, particularmente rs1800629 (–308 G/A), rs1799724 (–857 C/T) e rs1799964 (–1031 T/C), como fatores primários de suscetibilidade ao TDM.

Em diferentes populações e delineamentos de estudo, as distribuições de genótipos e alelos foram, em geral, semelhantes entre indivíduos com TDM e controles. Embora associações pontuais tenham sido identificadas em subgrupos específicos, esses achados não foram reproduzidos de forma consistente em coortes independentes. Destaca-se que determinadas variantes apresentaram associações com fenótipos intermediários, incluindo dimensões sintomáticas, marcadores inflamatórios, resposta ao tratamento e marcadores prognósticos cardiovasculares, sugerindo um papel modulador dependente do contexto, e não propriamente etiológico.

Em populações com doenças cardiovasculares caracterizadas por elevada carga inflamatória, o rs1799964 mostrou associação com marcadores de disfunção cardíaca e desfechos clínicos desfavoráveis, indicando que o impacto clínico da variabilidade genética do *TNFA* pode ser mais pronunciado em sistemas biologicamente submetidos a estresse inflamatório. Entretanto, essas evidências ainda são limitadas e carecem de replicação, não sendo suficientes para justificar sua aplicação clínica no momento.

De modo geral, os polimorfismos da região promotora do *TNFA* parecem improváveis de atuar como determinantes independentes e de grande efeito para o desenvolvimento do Transtorno Depressivo Maior. Estudos futuros devem priorizar coortes com tamanho amostral adequado, diversidade étnica, caracterização fenotípica padronizada e abordagens integrativas que combinem dados genéticos, inflamatórios e clínicos, a fim de esclarecer a contribuição potencial da variabilidade genética relacionada à inflamação na depressão e em suas comorbidades.

Evidências provenientes de instrumentos genéticos poligênicos amplos indicam que a predisposição genética ao TDM pode contribuir para o risco de doença arterial coronariana. Contudo, esse efeito global não foi atribuído especificamente às variantes do *TNFA*. Essa distinção reforça que a relação genética entre o TDM e os desfechos cardiovasculares

provavelmente envolve uma arquitetura poligênica e mecanismos sistêmicos mais amplos, não podendo ser explicada por polimorfismos promotores isolados do *TNFA*.

Em conclusão, os achados desta revisão sugerem que os polimorfismos de genes inflamatórios podem estar associados à depressão; contudo, essas associações parecem ser dependentes do contexto e influenciadas por múltiplos fatores biológicos e ambientais. Dessa forma, são necessários estudos futuros com amostras maiores, metodologias padronizadas e populações cuidadosamente caracterizadas para elucidar essas relações e ampliar a compreensão da contribuição genética para a fisiopatologia da depressão.

REFERÊNCIAS

- AFRIDI, Ruqayya; SUK, Kyoungcho. Neuroinflammatory Basis of Depression: Learning From Experimental Models. **Frontiers Media S.A.**, vol. 15, 2 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691067>.
- ALMEIDA-FILHO, Naomar; LESSA, Ines; MAGALHÃES, Lucélia; ARAÚJO, Maria Jenny; AQUINO, Estela; JAMES, Sherman A.; KAWACHI, Ichiro. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: Interactions of gender, ethnicity, and social class. **Social Science and Medicine**, [N.p.], vol. 59, nº 7, p. 1339–1353, out. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2003.11.037>.
- ALQUEZA, Kira L.; PAGLIACCIO, David; DURHAM, Katherine; SRINIVASAN, Apoorva; STEWART, Jeremy G.; AUERBACH, Randy P. Suicidal Thoughts and Behaviors Among Adolescent Psychiatric Inpatients. **Archives of Suicide Research**, [N.p.], vol. 27, nº 2, p. 353–366, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1999874>.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição**. [N.p.]: [S.n.], 2019.
- ANDRADE, Pedro F. M; SOUZA, Karla Simone da Costa de; AMARAL, Georgia Oliveira do; NUNES, Emerson Arcoverde; RAMOS, Andréa Cristiane Azevedo; MOURA, Gabriel Queiroz; BRITO, Jayane Cristine Rodrigues de; ROCHA, Wilton dos Santos; LOPES, Maria Luiza Diniz de Sousa; ARAÚJO, Aurigena Antunes de. QUALIDADE DE VIDA, SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ADESAO AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR. **Revista Ciência Plural**, [N.p.], 2021.
- ANISZEWSKA, A.; CHŁODZIŃSKA, N.; BARTKOWSKA, K.; WINNICKA, M. M.; TURLEJSKI, K.; DJAVADIAN, R. L. The expression of interleukin-6 and its receptor in various brain regions and their roles in exploratory behavior and stress responses. **Journal of Neuroimmunology**, [N.p.], vol. 284, p. 1–9, 15 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.05.001>.
- ARROLL, Bruce; CHIN, Weng Yee; MARTIS, Waldron; GOODYEAR-SMITH, Felicity; MOUNT, Vicki; KINGSFORD, Douglas; HUMM, Stephen; BLASHKI, Grant; MACGILLIVRAY, Stephen. Antidepressants for treatment of depression in primary care: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Primary Health Care**, [N.p.], vol. 8, nº 4, p. 325–334, 1 dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1071/HC16008>.
- ASSIS, Bianca Pereira; CAVALARO, Laura; FERNANDES, Bruno Bomfim; MOLINA, Camila Juliana Ferreira; GARCIA, Raiane Caroline; SANTOS, Aliny de Lima. Sleep, anxiety, and depression associated with the quality of life of older adults: a cross-sectional study. **Revista Cuidarte**, [N.p.], vol. 17, nº 2, 1 maio 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.15649/cuidarte.5327>.
- AUGUSTIN, Luiza Wille; RINOZI TEIXEIRA, Pamela; KOLVES, Kairi. Suicidality and Suicide Prevention in Brazil: A Systematic Review of Reviews. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 22, nº 8, 1 ago. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph22081183>.

BAHIA. CENTRO DE APOIO OPERACIONAL DE DEFESA DA SAÚDE CESAU COLETÂNEA DE TEMAS. Salvador-BA, 2023.

BALDAÇARA, Leonardo; MELEIRO, Alexandrina; QUEVEDO, João; VALLADA, Homero; DA SILVA, Antônio. Epidemiology of suicides in Brazil: a systematic review. **GLOBAL PSYCHIATRY ARCHIVES**, [N.p.], vol. 5, nº 1, p. 10–25, 1 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.52095/gp.2022.4377.1035>.

BELSIYAL, C Xavier; RENTALA, Sreevani; DAS, Anindya. Frequency of suicide ideation and attempts and its correlates among inpatients with depressive disorders at a tertiary care center in North India. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [N.p.], vol. 11, nº 6, p. 2537–2544, jun. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_2013_21.

BERNAUS, Ada; BLANCO, Sandra; SEVILLA, Ana. Glia Crosstalk in Neuroinflammatory Diseases. **Frontiers Media S.A.**, vol. 14, 29 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00209>.

BERTHOLD-LOSLEBEN, Mark; HIMMERICH, Hubertus. **The TNF-System: Functional Aspects in Depression, Narcolepsy and Psychopharmacology**. [N.p.]: [S.n.], 2008. 193–202 p.

BERTOLLO, Amanda Gollo; MOCELIN, Ricieri; IGNÁCIO, Zuleide Maria. Pharmacogenetics and the Response to Antidepressants in Major Depressive Disorder. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 18, nº 9, 1 set. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph18091360>.

BIALEK, Katarzyna; CZARNY, Piotr; WATALA, Cezary; SYNOWIEC, Ewelina; WIGNER, Paulina; BIJAK, Michal; TALAROWSKA, Monika; GALECKI, Piotr; SZEMRAJ, Janusz; SLIWINSKI, Tomasz. Preliminary Study of the Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of IL-1 α , IL-1 β and TNF- α Genes on the Occurrence, Severity and Treatment Effectiveness of the Major Depressive Disorder. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [N.p.], vol. 40, nº 6, p. 1049–1056, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00782-5>.

BONADIMAN, Cecília Silva Costa; MALTA, Deborah Carvalho; DE AZEREDO PASSOS, Valéria Maria; NAGHAVI, Mohsen; MELO, Ana Paula Souto. Depressive disorders in Brazil: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. **Population Health Metrics**, [N.p.], vol. 18, 30 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00204-5>.

BONADIMAN, Cecília Silva Costa; NAGHAVI, Mohsen; MELO, Ana Paula Souto. The burden of suicide in Brazil: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [N.p.], vol. 55, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0299-2021>.

BORTOLATO, Beatrice; CARVALHO, Andre F; SOCZYNSKA, Joanna K; PERINI, Giulia I; MCINTYRE, Roger S. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. [N.p.]: [S.n.], 2015. 558–576 p.

BRASIL. Boletim Epidemiológico SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E

AMBIENTE MINISTÉRIO DA SAÚDE Panorama dos suicídios e lesões autoprovocadas no Brasil de 2010 a 2021. [N.p.]: [S.n.], 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde - **PORTARIA Nº 3.088, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2011.** [N.p.]: [S.n.], 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 336, de 19 de fevereiro de 2002. Estabelece os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e suas modalidades. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 fev. 2002. Seção 1, p. 22.** [N.p.]: [S.n.], 2002.

BRASIL. **PORTARIA GM/MS Nº 2.058, DE 29 DE NOVEMBRO DE 2023 raps.** [N.p.]: [S.n.], 2023.

BRASIL. **SAÚDE MENTAL EM DADOS | 13ª EDIÇÃO 1.** [N.p.]: [S.n.], 7 mar. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-mental/saude-mental-em-dados>.

BRITTON, Peter C.; STEPHENS, Brady; WU, Jing; KANE, Cathleen; GALLEGOS, Autumn; ASHRAFIOUN, Lisham; TU, Xin; CONNER, Kenneth R. Comorbid depression and alcohol use disorders and prospective risk for suicide attempt in the year following inpatient hospitalization. **Journal of Affective Disorders**, [N.p.], vol. 187, p. 151–155, 15 nov. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.029>.

BROWN, Catherine R.; HAMBLETON, Ian R.; SOBERS-GRANNUM, Natasha; HERCULES, Shawn M.; UNWIN, Nigel; NIGEL HARRIS, E.; WILKS, Rainford; MACLEISH, Marlene; SULLIVAN, Louis; MURPHY, Madhuvanti M. Social determinants of depression and suicidal behaviour in the Caribbean: A systematic review. **BioMed Central Ltd.**, vol. 17, nº 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4371-z>.

BRYMER, Kyle J.; ROMAY-TALLON, Raquel; ALLEN, Josh; CARUNCHO, Hector J.; KALYNCHUK, Lisa E. Exploring the potential antidepressant mechanisms of TNF α antagonists. **Frontiers Media S.A.**, vol. 13, nº FEB, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00098>.

CASTRO, Shamyry Sulyvan de; PAULA, Fabiana Fernandes Silva de; MEIRELLES, Maria Cristina Cortez Carneiro; WALSH, Isabel Aparecida Porcatti de; PEREIRA, Gilberto de Araújo. Prevalência de transtornos mentais comuns em mulheres e sua relação com a qualidade de vida. **Cadernos Saúde Coletiva**, [N.p.], vol. 33, nº 3, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462x202533030605>.

CAVALCANTE, Celina; GOMES, Muniz; MELGAREJO DA ROSA, Michelle. **Biomarcadores inflamatórios na Depressão Maior: uma revisão sistemática.** Recife - PE: [S.n.], 2023.

CERRI, A. P.; AROSIO, B.; VIAZZOLI, C.; CONFALONIERI, R.; VERGANI, C.; ANNONI, G. The -308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-alpha gene and the risk of major depression in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 25, n. 3, p. 219–223, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.2323>.

CHOI, Won Seok; WOO, Young Sup; BAHK, Won Myong; KIM, Nak Young; SEO, Jeong

Seok; WANG, Sheng Min; KIM, Won; PARK, Sung Yong; LEE, Jung Goo; YANG, Chan Mo; SUNG, Hyung Mo; JUNG, Young Eun; KIM, Moon Doo; JEONG, Jong Hyun; YOON, Bo Hyun; MIN, Kyung Joon. Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2025: Comparisons with Other Treatment Guidelines. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, [N.p.], vol. 24, n° 1, p. 2–14, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.9758/cpn.25.1330>.

CLAYDEN, R. C.; ZARUK, A.; MEYRE, D.; THABANE, L.; SAMAAN, Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. [S.n.], vol. 2, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2012.96>.

CORREA PULIDO, Rodrigo; MALATESTA, Rodolfo Philippi. **Optimization versus early Switching in monopolar depression: A comprehensive review of a clinical controversy**. [N.p.]: [S.n.], 2019.

CORTES-ALTAMIRANO, José Luis; ALFARO-RODRÍGUEZ, Alfonso; GONZÁLEZ-MACIEL, Angélica; PÉREZ-GUILLE, Beatriz; SORIANO-ROSALES, Rosa Eugenia; BONILLA-JAIME, Herlinda; ÁVILA-LUNA, Alberto; BUENO-NAVA, Antonio; SÁNCHEZ-APARICIO, Pedro; DOTOR-LLERENA, Ana Lilia. Neuroimmune Dysregulation and the Role of IL-10 in Depression: A Systematic Review. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 16, n° 6, 1 jun. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci16060548>.

CUI, Lulu; LI, Shu; WANG, Siman; WU, Xiafang; LIU, Yingyu; YU, Weiyang; WANG, Yijun; TANG, Yong; XIA, Maosheng; LI, Baoman. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. **Springer Nature**, vol. 9, n° 1, 1 dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>.

DANTZER, Robert; O'CONNOR, Jason C.; LAWSON, Marcus A.; KELLEY, Keith W. Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. [S.n.], vol. 36, n° 3, p. 426–436, abr. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.09.012>.

DE ANDRADE, Palma Danielly Cristina; DE OLIVEIRA, Beatriz Fátima Alves; IGNOTTI, Eliane. Suicide rates between men and women in Brazil, 2000-2017. **Cadernos de Saude Publica**, [N.p.], vol. 37, n° 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00281020>.

DE LUCA, Beatrice; CANOZZI, Andrea; MOSCONI, Carlotta; GASTALDON, Chiara; PAPOLA, Davide; METELLI, Alessia; TEDESCHI, Federico; AMADDEO, Francesco; PURGATO, Marianna; SOLMI, Marco; BARBUI, Corrado; VITA, Giovanni; OSTUZZI, Giovanni. Efficacy and tolerability of antidepressants in individuals suffering from physical conditions and depressive disorders: network meta-analysis. **Cambridge University Press**, vol. 227, n° 2, p. 553–566, 1 ago. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.2025.18>.

DE MEDEIROS ALVES, Verônica; E SILVA, Aline Cristine Pereira; DE SOUZA, Elaine Virgínia Martins; DE LIMA FRANCISCO, Leilane Camila Ferreira; DE MOURA, Edilson Leite; DE-MELO-NETO, Valfrido Leão; NARDI, Antonio E. Suicide attempt in mental disorders (MeDi): Association with 5-HTT, IL-10 and TNF-alpha polymorphisms. **Journal of Psychiatric Research**, [N.p.], vol. 91, p. 36–46, 1 ago. 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.022>.

DE MELLO, Anna Julie; MORETTI, Morgana; RODRIGUES, Ana Lúcia S. SARS-CoV-2 consequences for mental health: Neuroinflammatory pathways linking COVID-19 to anxiety and depression. **World Journal of Psychiatry**, [N.p.], vol. 12, nº 7, p. 874–883, 19 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i7.874>.

DIAS, Haroldo Dutra; BORTOLOTI, Renato; HAMANI, Clement. **ANÁLISE INTEGRATIVA E SISTÊMICA DAS REDES NEUROIMUNOLÓGICAS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM): Estudo da Assinatura Molecular**. [N.p.]: [S.n.], 2024.

DOUGALL, Isla; VASILJEVIC, Milica; WRIGHT, Jack D.; WEICK, Mario. How, when, and why is social class linked to mental health and wellbeing? A systematic meta-review. **Elsevier Ltd**, vol. 343, 1 fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.116542>.

DRAGANOV, Metodi; ARRANZ, María Jesús; SALAZAR, Juliana; DE DIEGO-ADELIÑO, Javier; GALLEGO-FABREGA, Cristina; JUBERO, Míriam; CARCELLER-SINDREU, Mar; PORTELLA, Maria J. Association study of polymorphisms within inflammatory genes and methylation status in treatment response in major depression. **European Psychiatry**, [N.p.], vol. 60, p. 7–13, 1 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.05.003>.

ELGELLAIE, Asmahan; THOMAS, Susan J.; KAELE, Jacqueline; BARTSCHI, Jessica; LARKIN, Theresa. Pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. **European Journal of Neuroscience**, [N.p.], vol. 57, nº 11, p. 1913–1928, 1 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejn.15992>.

ENGLISH, Devin; RENDINA, H. Jonathon; PARSONS, Jeffrey T. The effects of intersecting stigma: A longitudinal examination of minority stress, mental health, and substance use Among Black, Latino, and Multiracial Gay and Bisexual Men. **Psychology of Violence**, [N.p.], vol. 8, nº 6, p. 669–679, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/vio0000218>.

ERRAZURIZ, Antonia; AVELLO-VEGA, Dalia; RAMIREZ-MAHALUF, Juan P.; TORRES, Rafael; CROSSLEY, Nicolas A.; UNDURRAGA, Eduardo A.; JONES, Peter B. Prevalence of depressive disorder in the adult population of Latin America: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Regional Health - Americas**, [N.p.], vol. 26, 1 out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100587>.

ESPOSITO, Lucio; VILLASEÑOR, Adrián; JACOBS, Rowena. Economic inequality and depressive symptoms: An individual versus aggregate-level analysis using Mexican survey data. **Journal of Epidemiology and Community Health**, [N.p.], vol. 76, nº 1, p. 38–44, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214682>.

EVANS-LACKO, S.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; AL-HAMZAWI, Ali; ALONSO, Jordi; BENJET, Corina; BRUFFAERTS, Ronny; CHIU, W. T.; FLORESCU, Silvia; DE GIROLAMO, Giovanni; GUREJE, Oye; HARO, Josep Maria; HE, Yanling; HU, C.; KARAM, Elie G.; KAWAKAMI, Norito; LEE, Sing; LUND, C.; KOVESS-MASFETY, Viviane; LEVINSON, Daphna; NAVARRO-MATEU, Fernando; PENNELL, Beth Ellen; SAMPSON, N. A.; SCOTT, Kate M.; TACHIMORI, H.; TEN HAVE, Margreet; VIANA, Maria Carmen;

WILLIAMS, David R.; WOJTYNIAK, B. J.; ZARKOV, Z.; KESSLER, Ronald C.; CHATTERJI, Somnath; THORNICROFT, G.; AL-KAISY, Mohammed Salih; ANDRADE, Laura Helena; BORGES, Guilherme; BROMET, Evelyn J.; BUNTING, Brendan; CALDAS DE ALMEIDA, Jose Miguel; CARDOSO, Graça; CIA, Alfredo H.; DEGENHARDT, Louisa; DEMYTTENAERE, Koen; FAYYAD, John; HINKOV, Hristo; HU, Chi Yi; HUANG, Yueqin; DE JONGE, Peter; KARAM, Aimee Nasser; KIEJNA, Andrzej; LEPINE, Jean Pierre; MCGRATH, John; MEDINA-MORA, Maria Elena; MOSKALEWICZ, Jacek; PIAZZA, Marina; POSADA-VILLA, Jose; SLADE, Tim; STAGNARO, Juan Carlos; STEIN, Dan J.; TORRES, Yolanda; WHITEFORD, Harvey; WOJTYNIAK, Bogdan. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. **Psychological Medicine**, [N.p.], vol. 48, n° 9, p. 1560–1571, 1 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291717003336>.

FABBRI, Chiara; ZOHAR, Joseph; SERRETTI, Alessandro. Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: Comparison of the available testing kits and clinical trials. **Elsevier Inc.**, vol. 86, p. 36–44, 30 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.007>.

FANELLI, Giuseppe; SERRETTI, Alessandro. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. **Elsevier Inc.**, vol. 88, p. 375–387, 10 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.007>.

FAROOQ, Rai Khalid; ASGHAR, Kashif; KANWAL, Shahzina; ZULQERNAIN, Ali. Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 β (Review). **Spandidos Publications**, vol. 6, n° 1, p. 15–20, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/br.2016.807>.

FLECK, Marcelo Pa; LOUZADA, Sérgio; XAVIER, Marta; CHACHAMOVICH, Eduardo; VIEIRA, Guilherme; SANTOS, Lyssandra; PINZON, Vanessa. VOLUME 34 NÚMERO 2 ABRIL 2000 Revista de Saúde Pública, Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. [N.p.], 2000. Disponível em: www.fsp.usp.br/rsp.

FLESCH, Betina Daniele; SZORTYKA, Ana Laura Sica Cruzeiro; DE CARVALHO, Maitê Peres; GOULARTE, Laura Moreira; DELPINO, Felipe Mendes; FASSA, Anaclaudia Gastal. Major depressive episode in hospital workers during the Covid-19 pandemic in Brazil. **Revista de Saude Publica**, [N.p.], vol. 56, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2022056004668>.

FLINKENFLÜGEL, Kira; GRUBER, Marius; MEINERT, Susanne; THIEL, Katharina; WINTER, Alexandra; GOLTERMANN, Janik; USEMANN, Paula; BROSCHE, Katharina; STEIN, Frederike; THOMAS-ODENTHAL, Florian; WROBLEWSKI, Adrian; PFARR, Julia Katharina; DAVID, Friederike S.; BEINS, Eva C.; GROTEGERD, Dominik; HAHN, Tim; LEEHR, Elisabeth J.; DOHM, Katharina; BAUER, Jochen; FORSTNER, Andreas J.; NÖTHEN, Markus M.; JAMALABADI, Hamidreza; STRAUBE, Benjamin; ALEXANDER, Nina; JANSEN, Andreas; WITT, Stephanie H.; RIETSCHER, Marcella; NENADIĆ, Igor; VAN DEN HEUVEL, Martijn P.; KIRCHER, Tilo; REPPLE, Jonathan; DANNLOWSKI, Udo. The interplay between polygenic score for tumor necrosis factor- α , brain structural connectivity, and processing speed in major depression. **Molecular Psychiatry**, [N.p.], vol. 29,

nº 10, p. 3151–3159, 1 out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02577-7>.

FLORIANO, Idevaldo; SILVINATO, Antônio; BERNARDO, Wanderley Marques. The use of esketamine in the treatment of patients with oral antidepressant-resistant depression: systematic review and meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [N.p.], vol. 69, nº 6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023d696>.

FORESTER, Brent P.; PARIKH, Sagar V.; WEISENBACH, Sara; AJILORE, Olusola; VAHIA, Ipsit; ROTHCHILD, Anthony J.; THASE, Michael E.; DUNLOP, Boadie W.; DEBATTISTA, Charles; CONWAY, Charles R.; SHELTON, Richard C.; MACALUSO, Matthew; LI, James; TRAXLER, Paul; LOGAN, Jennifer; BROWN, Lisa; DECHAIRO, Bryan; GREDEN, John F. Combinatorial Pharmacogenomic Testing Improves Outcomes for Older Adults With Depression. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, [N.p.], vol. 28, nº 9, p. 933–945, 1 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.005>.

FREITAS, Gabriel Nogueira de; CARNEIRO, Stânia Nágila Vasconcelos. **TRANSTORNOS MENTAIS NO CONTEXTO DOS CENTROS DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL (CAPS): UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA - REVISÃO INTEGRATIVA**. Quixadá: [S.n.], 2023.

FRIES, Gabriel R.; SALDANA, Valeria A.; FINNSTEIN, Johannes; REIN, Theo. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. **Springer Nature**, vol. 28, nº 1, p. 284–297, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>.

FU, Xiyang; WANG, Yicun; ZHAO, Fangyi; CUI, Ranji; XIE, Wei; LIU, Qianqian; YANG, Wei. **Shared biological mechanisms of depression and obesity: focus on adipokines and lipokines**. Changchun: [S.n.], 2023. Disponível em: www.aging-us.com.

GABRIEL, Franciele Cordeiro; DE MELO, Daniela Oliveira; FRÁGUAS, Renério; LEITE-SANTOS, Nathália Celini; MANTOVANI DA SILVA, Rafael Augusto; RIBEIRO, Eliane. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. **PLoS ONE**, [N.p.], vol. 15, nº 4, 1 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231700>.

GABRIELY QUEIROZ, Maria; MONTEIRO PIMENTEL, Morgana; OLIVEIRA DA SILVA SIMÕES, Mônica. TERAPIA MEDICAMENTOSA COM ANTIDEPRESSIVOS ASSOCIADO AO GANHO DE PESO CORPORAL: REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista interdisciplinar em saúde**, [N.p.], vol. 7, nº Único, p. 2078–2091, 7 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.35621/23587490.v7.n1.p2078-2091>.

GARCÍA-DOMÍNGUEZ, Mario. The Role of TNF- α in Neuropathic Pain: An Immunotherapeutic Perspective. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 15, nº 5, 1 maio 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life15050785>.

GAUTAM, Shiv; JAIN, Akhilesh; CHAUDHARY, Jigneshchandra; GAUTAM, Manaswi; GAUR, Manisha; GROVER, Sandeep. Concept of mental health and mental well-being, it's determinants and coping strategies. **Indian Journal of Psychiatry**, [N.p.], 2024.

GBD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and

territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, [N.p.], vol. 9, n° 2, p. 137–150, 1 fev. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).

GEDEK, Adam; MODRZEJEWSKI, Szymon; MATERNA, Michał; IWĄŃSKI, Marcin; WICHNIAK, Adam; DOMINIAK, Monika. Altered Cytokine Levels in the First Episode of Major Depression and in Antidepressant-Naïve Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 26, n° 21, 1 nov. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms262110362>.

GOLIMBET, V. E.; VOLEL, B. A.; KOROVAITSEVA, G. I.; KASPAROV, S. V.; KONDRATIEV, N. V.; KOPYLOV, F. Yu. Association of inflammatory genes with neuroticism, anxiety and depression in male patients with coronary heart disease. **Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova**, [N.p.], vol. 117, n° 3, p. 74–79, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173174-79>.

GRADY, Meghan; STAHL, Stephen M. **The Road to Remission: Optimizing Pharmacological Treatment of Unipolar Depression**. [N.p.]: [S.n.], 2015. Disponível em: <http://www.neiglobal.com>.

GUIZZARO, Lorenzo; MORGAN, David Dickinson Vaughan; FALCO, Andrea; GALLO, Ciro. Hamilton scale and MADRS are interchangeable in meta-analyses but can disagree at trial level. **Journal of Clinical Epidemiology**, [N.p.], vol. 124, p. 106–117, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.04.022>.

GUTIÉRREZ-ROJAS, Luis; PORRAS-SEGOVIA, Alejandro; DUNNE, Henry; ANDRADE-GONZÁLEZ, Nelson; A. CERVILLA, Jorge. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [N.p.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446->.

HANKERSON, Sidney H.; MOISE, Nathalie; WILSON, Diane; WALLER, Bernadine Y.; ARNOLD, Kimberly T.; DUARTE, Cristiane; LUGO-CANDELAS, Claudia; WEISSMAN, Myrna M.; WAINBERG, Milton; YEHUDA, Rachel; SHIM, Ruth. The Intergenerational Impact of Structural Racism and Cumulative Trauma on Depression. 1 jun. 2022. **American Journal of Psychiatry**. [N.p.]: American Psychiatric Association, 1 jun. 2022. vol. 179, n° 6, p. 434–440. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21101000>.

HAUBERT, Lara Vitoria; BARBOSA, Luiza Martins; SAVIAN, Tauãna Machado Otaran. Psiquiatria intervencionista personalizada: revisão narrativa sobre biomarcadores laboratoriais preditivos de resposta à ECT e TMS em depressão resistente. **Debates em Psiquiatria**, [N.p.], vol. 16, p. 1–17, 27 jan. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2026.v16.1524>.

HERNANY DIAS, Higor; ALEXANDRE DOS SANTOS, Lucas; CONTIN DINIZ DE ALMEIDA FRANCA, Camila; ALBERTO DOMINGO FRANCA FARJE, Luis. **ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS ENVOLVIDAS NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA Inflammatory Changes Involved in the Pathophysiology of Depression: a Review of The Literature**. [N.p.]: [S.n.], 2016.

HULTÉN, A; JIANG, G.-X; WASSERMAN, · D; HAWTON, K; HJELMELAND, H; DE

LEO, D; SCHMIDTKE, A; WASSERMAN, D; DE, D; OSTAMO, Leo A; SALANDER-RENNBERG, E. **ORIGINAL CONTRIBUTION Repetition of attempted suicide among teenagers in Europe: frequency, timing and risk factors.** [*N.p.*]: [*S.n.*], 2001. 161–169 p.

HYDE, Janet S.; MEZULIS, Amy H. Gender Differences in Depression: Biological, Affective, Cognitive, and Sociocultural Factors. **Lippincott Williams and Wilkins**, vol. 28, n° 1, p. 4–13, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000230>.

JANSSENS, A. Cecile J.W.; IOANNIDIS, John P.A.; VAN DUIJN, Cornelia M.; LITTLE, Julian; KHOURY, Muin J. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: The GRIPS statement. **PLoS Medicine**, [*N.p.*], vol. 8, n° 3, mar. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000420>.

JELEŃ, Agnieszka; ŻEBROWSKA-NAWROCKA, Marta; SZMAJDA-KRYGIER, Dagmara; MAZUR, Katarzyna; GAŁECKI, Piotr; BALCERCZAK, Ewa. Preliminary investigation of two promoter region polymorphisms of the tnfa gene in patients with recurrent depressive disorder. **Biomedical Reports**, [*N.p.*], vol. 15, n° 6, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/BR.2021.1481>.

KADHUM, Aamal Muhsen; ABD AL-KADIM, Bayader M.; KAREEM, Thanaa Chasib; NAYYEF, Ali Ahmed; AL-TEREHI, Mona N. Associations of tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) gene polymorphisms with major depressive disorder. **NeuroQuantology**, [*N.p.*], vol. 19, n° 7, p. 133–136, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.14704/nq.2021.19.7.NQ21095>.

KAMRAN, Muhammad; BIBI, Farhana; REHMAN, Asim Ur; MORRIS, Derek W. Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings. **MDPI**, vol. 13, n° 4, 1 abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes13040646>.

KANG, Hee-Ju; BAE, Kyung-Yeol; KIM, Sung-Wan; SHIN, Il-Seon; HONG, Young Joon; AHN, Youngkeun; HO JEONG, Myung; YOON, Jin-Sang; KIM, Jae-Min. **Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome.** [*N.p.*]: [*S.n.*], 2017. 94951–94958 p. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget.

KAUFMANN, Fernanda N.; COSTA, Ana Paula; GHISLENI, Gabriele; DIAZ, Alexandre P.; RODRIGUES, Ana Lúcia S.; PELUFFO, Hugo; KASTER, Manuella P. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. **Academic Press Inc.**, vol. 64, p. 367–383, 1 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.002>.

KHALIL, Mostafa; KALYONCU, Anil; BELLON, Alfredo. Genetics of Suicide. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 16, n° 4, 1 abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes16040428>.

KHORASSANI, Farah; JERMAIN, Mandy; CADIZ, Christine. Pharmacogenomic Testing to Guide Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review. **Current Treatment Options in Psychiatry**, [*N.p.*], vol. 11, n° 2, p. 123–140, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40501-024-00316-x>.

KIECOLT-GLASER, Janice K; GLASER, Ronald. **Depression and immune function Central pathways to morbidity and mortality**. [N.p.]: [S.n.], 2002.

KISHI, Taro; IKUTA, Toshikazu; SAKUMA, Kenji; OKUYA, Makoto; HATANO, Masakazu; MATSUDA, Yuki; IWATA, Nakao. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. **Springer Nature**, vol. 28, n° 1, p. 402–409, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01824-z>.

KOSANOVIC RAJACIC, Biljana; SAGUD, Marina; BEGIC, Drazen; NIKOLAC PERKOVIC, Matea; KOZMAR, Ana; ROGIC, Dunja; MIHALJEVIC PELES, Alma; BOZICEVIC, Marija; PIVAC, Nela. Increased Interleukin-6 Levels in Responders with Treatment-Resistant Depression After Bright Light Therapy. **Biomolecules**, [N.p.], vol. 15, n° 2, 1 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom15020295>.

KOUBA, Bruna R.; DE ARAUJO BORBA, Laura; BORGES DE SOUZA, Pedro; GIL-MOHAPEL, Joana; RODRIGUES, Ana Lúcia S. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 13, n° 5, 1 mar. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells13050423>.

KRITTANAWONG, Chayakrit et al. Association of depression and cardiovascular disease. The American Journal of Medicine, v. 136, n. 9, p. 881–895, 2023. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.04.036.

KUEHNER, Christine. Why is depression more common among women than among men? **Elsevier Ltd**, vol. 4, n° 2, p. 146–158, 1 fev. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2).

KURBATFINSKI, Stefan; LETOURNEAU, Nicole; DEWEY, Deborah; DOSANI, Aliyah. Applying Different Frameworks to Understand the Etiology of Mental Health Conditions: A Narrative Review. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 6, n° 2, 1 jun. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/psychiatryint6020065>.

LACERDA, Acioly L.T. Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. **Associacao Brasileira de Psiquiatria**, vol. 42, n° 6, p. 579–580, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0996>.

LAM, Raymond W.; KENNEDY, Sidney H.; ADAMS, Camelia; BAHJI, Anees; BEAULIEU, Serge; BHAT, Venkat; BLIER, Pierre; BLUMBERGER, Daniel M.; BRIETZKE, Elisa; CHAKRABARTY, Trisha; DO, André; FREY, Benicio N.; GIACOBBE, Peter; GRATZER, David; GRIGORIADIS, Sophie; HABERT, Jeffrey; ISHRAT HUSAIN, M.; ISMAIL, Zahinoor; MCGIRR, Alexander; MCINTYRE, Roger S.; MICHALAK, Erin E.; MÜLLER, Daniel J.; PARIKH, Sagar V.; QUILTY, Lena S.; RAVINDRAN, Arun V.; RAVINDRAN, Nisha; RENAUD, Johanne; ROSENBLAT, Joshua D.; SAMAAN, Zainab; SARAF, Gayatri; SCHADE, Kathryn; SCHAFFER, Ayal; SINYOR, Mark; SOARES, Claudio N.; SWAINSON, Jennifer; TAYLOR, Valerie H.; TOURJMAN, Smadar V.; UHER, Rudolf; VAN AMERINGEN, Michael; VAZQUEZ, Gustavo; VIGOD, Simone; VOINESKOS, Daphne; YATHAM, Lakshmi N.; MILEV, Roumen V. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major

Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. **SAGE Publications Inc.**, vol. 69, n° 9, p. 641–687, 1 set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/07067437241245384>.

LAWSON, Daniel John; DAVIES, Neil Martin; HAWORTH, Simon; ASHRAF, Bilal; HOWE, Laurence; CRAWFORD, Andrew; HEMANI, Gibran; DAVEY SMITH, George; TIMPSON, Nicholas John. Is population structure in the genetic biobank era irrelevant, a challenge, or an opportunity? **Springer**, vol. 139, n° 1, p. 23–41, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02014-8>.

LEI, Ai Ai; PHANG, Vanessa Wen Xian; LEE, Yu Zhao; KOW, Audrey Siew Foong; THAM, Chau Ling; HO, Yu Cheng; LEE, Ming Tatt. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 26, n° 7, 1 abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26072940>.

LI, Qingqin S.; TIAN, Chao; HINDS, David; AGEE, Michelle; ALIPANAHI, Babak; AUTON, Adam; BELL, Robert K.; BRYC, Katarzyna; ELSON, Sarah L.; FONTANILLAS, Pierre; FURLOTTE, Nicholas A.; HUBER, Karen E.; KLEINMAN, Aaron; LITTERMAN, Nadia K.; MCINTYRE, Matthew H.; MOUNTAIN, Joanna L.; NOBLIN, Elizabeth S.; NORTHOVER, Carrie A.M.; PITTS, Steven J.; SATHIRAPONGSASUTI, J. Fah; SAZONOVA, Olga V.; SHELTON, Janie F.; SHRINGARPURE, Suyash; TUNG, Joyce Y.; VACIC, Vladimir; WILSON, Catherine H.; ZARE, Amir S. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression. **Translational Psychiatry**, [N.p.], vol. 10, n° 1, 1 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01035-6>.

LI, Sangzi; ZHANG, Xuan; CAI, Yilu; ZHENG, Leilei; PANG, Hu; LOU, Lixia. Sex difference in incidence of major depressive disorder: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. **Annals of General Psychiatry**, [N.p.], vol. 22, n° 1, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12991-023-00486-7>.

LUO, Yan; OSTINELLI, Edoardo G.; SAHKER, Ethan; CHAIMANI, Anna; KATAOKA, Yuki; OGAWA, Yusuke; CIPRIANI, Andrea; SALANTI, Georgia; FURUKAWA, Toshi A. Antidepressant prescriptions have not fully reflected evolving evidence from cumulative network meta-analyses and guideline recommendations. **Journal of Clinical Epidemiology**, [N.p.], vol. 133, p. 14–23, 1 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.023>.

MA, Ke; ZHANG, Hongxiu; BALOCH, Zulqarnain. Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: A systematic review. **MDPI AG**, vol. 17, n° 5, 1 maio 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17050733>.

MACHADO, Daiane Borges; WILLIAMSON, Elizabeth; PESCARINI, Julia M.; ALVES, Flavia J.O.; CASTRO-DE-ARAUJO, Luís F.S.; ICHIHARA, Maria Yury; RODRIGUES, Laura C.; ARAYA, Ricardo; PATEL, Vikram; BARRETO, Maurício L. Relationship between the Bolsa Família national cash transfer programme and suicide incidence in Brazil: A quasi-experimental study. **PLoS Medicine**, [N.p.], vol. 19, n° 5, 1 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004000>.

Martins, Andressa Batista; Laura Pereira Dos Reis, Maria; De Moraes Franco, Lucas; David Gomes Do Nascimento, Dênisson; Rayanne Dos Santos Feitosa, Livia; Cavalcante Abreu, Julia; Mara Mendes Soares, Daniela; Evers Rodrigues Fernandes, Mariana; Mussi Faitarouni, Henrique; Gomes Lupoli, Manuela; Aparecida Da Silva Fuentes, Gabriela. EIXO HPA NO ESTRESSE CRÔNICO: MECANISMOS, CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS E RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS. *In: Endocrinologia e Medicina Estética Ed. XI*. [N.p.]: Editora Pasteur, 11 mar. 2026. p. 23–33. Disponível em: <https://doi.org/10.59290/5391602290>.

MARX, Wolfgang; PENNINX, Brenda W.J.H.; SOLMI, Marco; FURUKAWA, Toshi A.; FIRTH, Joseph; CARVALHO, Andre F.; BERK, Michael. Major depressive disorder. *Nature Research*, vol. 9, nº 1, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1>.

MCCABE, Machailla; BURNS, Richéal; CUMMINS, Gail; LINNANE, Renagh; MCLOONE, Margaret. “Mental health is much harder to perceive and explain to others because it just is.” - Students conceptualisation of mental health across an Irish multi campus university. *Next Research*, [N.p.], vol. 10, p. 101829, ago. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nexres.2026.101829>.

MCQUAID Robyn J., GABRYS, Robert L., MCINNIS, Opal A., ANISMAN Hymie, MATHESON, Kimberly. Understanding the Relation Between Early-Life Adversity and Depression Symptoms: The Moderating Role of Sex and an Interleukin-1 β Gene Variant. *Front Psychiatry*. 2019;10:151. Published 2019 Mar 22. doi:10.3389/fpsy.2019.00151

MEKINIAN, Arsene; TAMOUZA, Ryad; PAVY, Stephan; GESTERMANN, Nicolas; ITTAH, Marc; MARIETTE, Xavier; MICELI-RICHARD, Corinne. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: Literature review and meta-analysis. [S.n.], vol. 22, nº 2, p. 88–102, jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/ec.2011.0285>.

MENDIOLA, Andrew S.; CARDONA, Astrid E. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *Springer-Verlag Wien*, vol. 125, nº 5, p. 781–795, 1 maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1732-9>.

MIKHALITSKAYA, Ekaterina V.; VYALOVA, Natalya M.; ERMAKOV, Evgeny A.; LEVCHUK, Lyudmila A.; SIMUTKIN, German G.; BOKHAN, Nikolay A.; IVANOVA, Svetlana A. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of Cytokine Genes with Depression, Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, vol. 14, nº 7, 1 jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes14071460>.

MINK, Michael D.; LINDLEY, Lisa L.; WEINSTEIN, Ali A. Stress, Stigma, and Sexual Minority Status: The Intersectional Ecology Model of LGBTQ Health. *Journal of Gay and Lesbian Social Services*, [N.p.], vol. 26, nº 4, p. 502–521, 2 out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10538720.2014.953660>.

MISENER, V. L.; GOMEZ, L.; WIGG, K. G.; LUCA, P.; KING, N.; KISS, E.; DARÓCZI, G.; KAPORNAI, K.; TAMAS, Z.; MAYER, L.; GÁDOROS, J.; BAJI, I.; KENNEDY, J. L.; KOVACS, M.; VETRÓ, Á; BARR, C. L.; BENÁK, István; OSVÁTH, Viola Kothencné; DOMBOVÁRI, Edit; KACZVINSZKY, Emília; MAYER, László; GÁDOROS, Júlia; BAJI, Ildikó; TAMÁS, Zsuzsa; BESNYÓ, Márta; SZÉKELY, Judit. Cytokine genes TNF, IL1A,

IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and childhood-onset mood disorders. **Neuropsychobiology**, [N.p.], vol. 58, n° 2, p. 71–80, out. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000159775>.

MOAGI, Miriam M.; VAN DER WATH, Anna E.; JIYANE, Priscilla M.; RIKHOTSO, Richard S. Mental health challenges of Lesbian, gay, bisexual and transgender people: An integrated literature review. **Health SA Gesondheid**, [N.p.], vol. 26, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4102/hsag.v26i0.1487>.

MOITRA, Modhurima; SANTOMAURO, Damian; COLLINS, Pamela Y.; VOS, Theo; WHITEFORD, Harvey; SAXENA, Shekhar; FERRARI, Alize J. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. **Public Library of Science**, vol. 19, n° 2, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003901>.

MOLLAZADEH, Hamid; CICERO, Arrigo F.G.; BLESSO, Christopher N.; PIRRO, Matteo; MAJEED, Muhammed; SAHEBKAR, Amirhossein. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. **Taylor and Francis Inc.**, vol. 59, n° 1, p. 89–101, 2 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1358139>.

NAGHAVI, Mohsen; ONG, Kanyin Liane; AALI, Amirali; ABABNEH, Hazim S.; ABATE, Yohannes Habtegiorgis; ABBAFATI, Cristiana; ABBASGHOLIZADEH, Rouzbeh; ABBASIAN, Mohammadreza; Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet**, [N.p.], vol. 403, n° 10440, p. 2100–2132, 18 maio 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).

NAVA, Roseane Galdioli; ADRI, Anny Silva; FILGUEIRAS, Igor Salerno; NÓBILE, Adriel Leal; BARCELOS, Pedro Marçal; CORRÊA, Yohan Lucas Gonçalves; DE OLIVEIRA, Sergio Felipe; CABRAL-MIRANDA, Gustavo; DIAS, Haroldo Dutra; SCHIMKE, Lena F.; DE ARAÚJO GLEIZER, René; DALMOLIN, Rodrigo Juliani Siqueira; NAKAYA, Helder I.; REZENDE, Rafael Machado; CABRAL-MARQUES, Otavio. Modulation of neuroimmune cytokine networks by antidepressants: implications in mood regulation. **Springer Nature**, vol. 15, n° 1, 1 dez. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03532-y>.

OLIVEIRA-MAIA, Albino J.; BOBROWSKA, Ania; CONSTANT, Eric; ITO, Tetsuro; KAMBAROV, Yerkebulan; LUEDKE, Hannah; MULHERN-HAUGHEY, Siobhán; VON HOLT, Christian. Treatment-Resistant Depression in Real-World Clinical Practice: A Systematic Literature Review of Data from 2012 to 2022. **Adis**, vol. 41, n° 1, p. 34–64, 1 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02700-0>.

OPIELAK, G.; POWRÓZEK, T.; SKWAREK-DZIEKANOWSKA, A.; SOBIESZEK, G.; RAHNAMA-HEZAVAH, M.; MAŁECKA-MASSALSKA, T. **Effect of polymorphism rs1799964 in TNF- α gene on survival in depressive patients with chronic heart failure**. Poland: [S.n.], 12 nov. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27109.

ORACZ, Aleksandra Julia; ZWIERZ, Mateusz; NAUMOWICZ, Maciej; SUPRUNOWICZ, Maria; WASZKIEWICZ, Napoleon. Relationship Between Obesity and Depression Considering the Inflammatory Theory. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 26, n° 11, 1 jun. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26114966>.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Suicide in the Americas: Regional report 2021**. [N.p.]: Pan American Health Organization, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275130391>.

PARK, Hyun Jung; SHIM, Hyun Soo; AN, Kyungh; STARKWEATHER, Angela; KIM, Kyung Soo; SHIM, Insop. IL-4 Inhibits IL-1 β -Induced Depressive-Like Behavior and Central Neurotransmitter Alterations. **Mediators of Inflammation**, [N.p.], vol. 2015, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/941413>.

PARRA-URIBE, Isabel; BLASCO-FONTECILLA, Hilario; GARCIA-PARÉS, Gemma; MARTÍNEZ-NAVAL, Luis; VALERO-COPPIN, Oliver; CEBRIÀ-MECA, Annabel; OQUENDO, Maria A.; PALAO-VIDAL, Diego. Risk of re-attempts and suicide death after a suicide attempt: A survival analysis. **BMC Psychiatry**, [N.p.], vol. 17, nº 1, 4 maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1317-z>.

PÉREZ, Víctor; SALAVERT, Ariana; ESPADALER, Jordi; TUSON, Miquel; SAIZ-RUIZ, Jerónimo; SÁEZ-NAVARRO, Cristina; BOBES, Julio; BACA-GARCÍA, Enrique; VIETA, Eduard; OLIVARES, José M.; RODRIGUEZ-JIMENEZ, Roberto; VILLAGRÁN, José M.; GASCÓN, Josep; CAÑETE-CRESPILLO, Josep; SOLÉ, Montse; SAIZ, Pilar A.; IBÁÑEZ, Ángela; DE DIEGO-ADELIÑO, Javier; MENCHÓN, José M.; ÁLVAREZ, Enric; GARRIGA, Marina; CASTAÑO, Juan; DíEZ-AJA, Cristobal; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, Roberto; BAGNEY, Alexandra; GARCÍA-PORTILLA, María Paz; BAUZÀ, Joana; BERNARDO, Miquel; RODAO, José M.; MERCÈ BRAT; MONGIL, José M.; GARRIDO, Juan Miguel; HOLGADO, Pedro M.; AGUILAR, Eva; SAFONT, Gemma; MARTÍN-DEL MORAL, Mercedes; QUINTERO, Javier; MORA, Fernando; BARRIGÓN, María Luisa; VILLORIA, Lucía; SORIA, Virginia; BLANCH, Jordi; RISSECH, Núria; PUIGMULÉ, Marta; BONACHERA, Miquel Àngel; MAYORAL-CLERIES, Fermín; CANTERO, Nazaret; PALAO, Diego J.; IRASTORZA, Luis Javier; NAVARRO, Rafael. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind clinical trial. **BMC Psychiatry**, [N.p.], vol. 17, nº 1, 14 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1412-1>.

PETRALIA, Maria Cristina; MAZZON, Emanuela; FAGONE, Paolo; BASILE, Maria Sofia; LENZO, Vittorio; QUATTROPANI, Maria Catena; DI NUOVO, Santo; BENDTZEN, Klaus; NICOLETTI, Ferdinando. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? **Elsevier B.V.**, vol. 19, nº 5, 1 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102504>.

PORTER, Grace A.; STRAUD, Casey; O'CONNOR, Jason C.; KNOPF, Kimberly V.; ROBERTS, David L. Suicidal Ideation Across Three Timepoints in Patients Discharged from Psychiatric Hospitalization. **Community Mental Health Journal**, [N.p.], vol. 58, nº 4, p. 806–811, 1 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10597-021-00889-4>.

PRUIN, Emma et al. Major depression and atherosclerotic disease: linking shared genetics to pathways in blood, brain, heart, and atherosclerotic plaques. *European Neuropsychopharmacology*, v. 106, art. 112780, 2026. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2026.112780.

QIDWAI, T.; KHAN, F. Tumour Necrosis Factor Gene Polymorphism and Disease Prevalence.

[S.n.], vol. 74, n° 6, p. 522–547, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02602.x>.

ROOHI, Elnaz; JAAFARI, Nematollah; HASHEMIAN, Farshad. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? **BioMed Central Ltd**, vol. 18, n° 1, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02100-7>.

RUIZ, Norma Angélica Labra; DEL ÁNGEL, Daniel Santamaría; BRIZUELA, Norma Osnaya; PERAZA, Armando Valenzuela; OLGUÍN, Hugo Juárez; SOTO, Mónica Punzo; GUZMÁN, David Calderón. Inflammatory Process and Immune System in Major Depressive Disorder. **Oxford University Press**, vol. 25, n° 1, p. 46–53, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab072>.

RUS, Marius; SAVA, Cristian Nicolae; ARDELEAN, Adriana Ioana; PASCA, Georgeta; LIANA ANDRONIE-CIOARA, Felicia; CRISAN, Simina; TEODORA, Claudia; PUSTA, Judea; GULER, Madalina Ioana. Exploring the Connection Between Depression, Inflammatory Biomarkers, and Atherosclerotic Coronary Artery Disease. **J. Clin. Med.** **2025**, [N.p.], vol. 14, p. 2946, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm.14092946>. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm14092946>.

SAKHARKAR, Prashant; FRIDAY, Kafi. Examining Health Disparities and Severity of Depression among Sexual Minorities in a National Population Sample. **Diseases**, [N.p.], vol. 10, n° 4, 1 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diseases10040086>.

SĂLCUDEAN, Andreea; POPOVICI, Ramona Amina; PITIC, Dana Emanuela; SÂRBU, Diana; BOROGHINA, Adela; JOMAA, Mohammad; SALEHI, Matin Asad; KHER, Alsayed Ahmad Mhd; LICA, Maria Melania; BODO, Cristina Raluca; ENATESCU, Virgil Radu. Unraveling the Complex Interplay Between Neuroinflammation and Depression: A Comprehensive Review. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 26, n° 4, 1 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26041645>.

SAMPLES, Hillary; CRUZ, Naomi; CORR, Allison; AKKAS, Farzana. National Trends and Disparities in Suicidal Ideation, Attempts, and Health Care Utilization Among U.S. Adults. **Psychiatric Services**, [N.p.], vol. 76, n° 2, p. 110–119, 1 fev. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.20230466>.

SANDOVAL-CARRILLO, Ada; ALVARADO-ESQUIVEL, Cosme; SALAS-MARTINEZ, Carlos; MENDEZ-HERNANDEZ, Edna M.; SIFUENTES-ALVAREZ, Antonio; MARTÍNEZ-MARTINEZ, Ana L.; CASTILLO-ORONA, Juan M.; HERNANDEZ-TINOCO, Jesus; ANTUNA-SALCIDO, Elizabeth I.; SANCHEZ-ANGUIANO, Luis F.; VELEZ VELEZ, Lilia M.; SALAS-PACHECO, Sergio M.; CASTELLANOS-JUAREZ, Francisco X.; LLAVE-LEON, Osmel La; ARIAS-CARRION, Oscar; SALAS-PACHECO, Jose M. TNF- α Polymorphisms and Maternal Depression in a Mexican Mestizo Population. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, [N.p.], vol. 17, n° 1, p. 69–74, 9 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1871527317666180207165238>.

SANTEN, Gijs; DANHOF, Meindert; PASQUA, Oscar Della. Sensitivity of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. **Journal of Psychiatric Research**, [N.p.], vol. 43, n° 12, p. 1049–1056, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.02.001>.

SANTOMAURO, Damian F.; MANTILLA HERRERA, Ana M.; SHADID Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, [N.p.], vol. 398, n° 10312, p. 1700–1712, 6 nov. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7).

SANTOMAURO, Damian F.; Updated trends in the global prevalence and burden of mental disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. **The Lancet**, [N.p.], vol. 407, n° 10543, p. 2040–2064, 23 maio 2026. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00519-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00519-2).

SANTOMAURO, Damian F.; VOS, Theo; WHITEFORD, Harvey A.; CHISHOLM, Dan; SAXENA, Shekhar; FERRARI, Alize J. Service coverage for major depressive disorder: estimated rates of minimally adequate treatment for 204 countries and territories in 2021. **The Lancet Psychiatry**, [N.p.], vol. 11, n° 12, p. 1012–1021, 1 dez. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00317-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00317-1).

SANTOS, Marlene; CARVALHO, Serafim; LIMA, Luís; MOTA-PEREIRA, Jorge; PIMENTEL, Paulo; MAIA, Dulce; CORREIA, Diana; GOMES, Sofia; CRUZ, Agostinho; MEDEIROS, Rui. The role of IL18-607C > A and IL18-137G > C promoter polymorphisms in antidepressant treatment phenotypes: A preliminary report. **Neuroscience Letters**, [N.p.], vol. 622, p. 107–112, 27 maio 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.03.026>.

SARMIN, Nisat; ROKNUZZAMAN, A. S.M.; MOUREE, Tashfiya Zaman; ISLAM, Md Rabiul; AL MAHMUD, Zobaer. Evaluation of serum interleukin-12 and interleukin-4 as potential biomarkers for the diagnosis of major depressive disorder. **Scientific Reports**, [N.p.], vol. 14, n° 1, 1 dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51932-9>.

SARNO, Elissa L.; DYAR, Christina; NEWCOMB, Michael E.; WHITTON, Sarah W. Relationship Quality and Mental Health Among Sexual and Gender Minorities. **Journal of Family Psychology**, [N.p.], vol. 36, n° 5, p. 770–779, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/fam0000944>.

SCHILLANI, Giulia; GOLJEVSCEK, Serena; CARLINO, Davide; DE VANNA, Maurizio; AGUGLIA, Eugenio; GIRALDI, Tullio. Repeated suicidal behaviour: Stressful life events and 5-HTTLPR genetic polymorphism. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, [N.p.], vol. 13, n° 3, p. 229–232, 1 set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13651500902785652>.

SHAIKH, Aman; KAMBLE, Prafull; DAULATABAD, Vandana; SINGHAL, Anish; MADHUSUDHAN, U; JOHN, Nitin Ashok. Mental health challenges within the LGBTQ community: A societal imperative. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [N.p.], vol. 13, n° 9, p. 3529–3535, set. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_321_24.

SHIN, Kwang Hee; JEONG, Hyeon Cheol; CHOI, Dong Hee; KIM, Sung Nyun; KIM, Tae Eun. Association of TNF-alpha G-308A gene polymorphism with depression: A meta-analysis. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [N.p.], vol. 13, p. 2661–2668, 20 out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S143434>.

SILVA, Matheus Pio Gianotti Pereira Cruz; FEITOSA, Paula Yhasmym de Oliveira; SILVA, Júlia Emmily Gomes dos Santos; NOGUEIRA, Matheus Figueiredo; ROCHA, Fabiana Lucena; FIGUEIREDO, Danielle Samara Tavares de Oliveira. Prevalence, healthcare service utilization, and factors associated with depression among older adults in Brazil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [N.p.], vol. 27, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-22562024027.230289.en>.

SINGH, Amit; KUMAR BIND, Manoj; SINHA, Nikhil; SINGH, Archana; RAI, Arti; KUMAR SINGH, Dhananjay. European Journal of Cardiovascular Medicine (EJCM) The Role of Inflammatory Markers in Coronary Artery Disease Severity: Insights from a High vs. Low Inflammation Group. **European Journal of Cardiovascular Medicine (EJCM)**, [N.p.], 2024. Disponível em: <https://www.healthcare-bulletin.co.uk/>.

SINGH, Kritika; LEE, Hyunjoon; SEALOCK, Julia M.; MILLER-FLEMMING, Tyne; STRAUB, Peter; COX, Nancy J.; WELLS, Quinn S.; SMOLLER, Jordan W.; HODGES, Emily C.; DAVIS, Lea K. Genes associated with depression and coronary artery disease are enriched for inflammation and cardiomyopathy-associated pathways. **Genetic and Genomic Medicine**, [N.p.], 2022.

SINGH, Priyam; KUMAR, Sanjay. Comparative Study of Metabolic Syndrome in Patients with Depression. **International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research Original Research Article**, [N.p.], vol. 16, nº 6, p. 1749–1755, 2024. Disponível em: www.ijpcr.com.

SINGHAL, Gaurav; JAEHNE, Emily J.; CORRIGAN, Frances; BAUNE, Bernhard T. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through environmental enrichment. **Frontiers Research Foundation**, vol. 8, nº 1 APR, 3 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00097>.

SOARES, Fernanda Cunha; STAHNKE, Douglas Nunes; LEVANDOWSKI, Mateus Luz. Trends in suicide rates in Brazil from 2011 to 2020: special focus on the COVID-19 pandemic. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [N.p.], vol. 46, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.212>.

SOKERO, Petteri. **Suicidal Ideation and Attempts Among Psychiatric Patients with Major Depressive Disorder**. [N.p.]: [S.n.], 2006.

SOUSA, Neuciani Ferreira da Silva; BARROS, Marilisa Berti de Azevedo; MEDINA, Lhais de Paula Barbosa; MALTA, Deborah Carvalho; SZWARCOWALD, Celia Landmann. Association of major depressive disorder with chronic diseases and multimorbidity in Brazilian adults, stratified by gender: 2019 National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [N.p.], vol. 24, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210015.SUPL.2>.

SOUZA, Leticia Moura de; PINTO, Ana Cristina da Silva; MARTINS, Susy Christine Goes de Melo; MARTINS, Eduardo da Costa. Uso de antidepressivos no Brasil de 2020 a 2025. **Research, Society and Development**, [N.p.], vol. 14, nº 11, p. e226141150130, 26 nov. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v14i11.50130>.

STACK, Steven. Contributing factors to suicide: Political, social, cultural and economic. **NLM (Medline)**, vol. 152, p. 106498, 1 nov. 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106498>.

STOW, Daniel; TSANG, Ruby S. M.; KATZOUROU, Ioanna K.; HUANG, Qinqin; SAMUEL, Miriam; WOOD, Megan L.; UNDERWOOD, Jack F. G.; PAYNE, Rupert A.; WALTERS, James T. R.; TIMPSON, Nicholas J.; BARROSO, Inês; MARTIN, Hilary C.; HOLMANS, Peter A.; VAN DEN BREE, Marianne B. M.; MATHUR, Rohini; FINER, Sarah. Genetic and sociodemographic factors associated with trajectories of physical and mental health multimorbidity in a South Asian cohort in the UK: A multistate modelling analysis. **PLOS Medicine**, [N.p.], vol. 23, n° 7, p. e1004844, 9 jul. 2026. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004844>. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1004844>.

TARTTER, Margaret; HAMMEN, Constance; BOWER, Julianne E.; BRENNAN, Patricia A.; COLE, Steven. Effects of chronic interpersonal stress exposure on depressive symptoms are moderated by genetic variation at IL6 and IL1 β in youth. **Brain, Behavior, and Immunity**, [N.p.], vol. 46, p. 104–111, 1 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.003>.

TING, Emily Yi Chih; YANG, Albert C.; TSAI, Shih Jen. Role of interleukin-6 in depressive disorder. **MDPI AG**, vol. 21, n° 6, 2 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21062194>.

TROUBAT, Romain; BARONE, Pascal; LEMAN, Samuel; DESMIDT, Thomas; CRESSANT, Arnaud; ATANASOVA, Boriana; BRIZARD, Bruno; EL HAGE, Wissam; SURGET, Alexandre; BELZUNG, Catherine; CAMUS, Vincent. Neuroinflammation and depression: A review. **European Journal of Neuroscience**, [N.p.], vol. 53, n° 1, p. 151–171, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>.

VITALI, Erika; CATTANE, Nadia; D'APRILE, Ilari; PETRILLO, Giulia; CATTANEO, Annamaria. Systemic Inflammation at the Crossroad of Major Depressive Disorder and Comorbidities: A Narrative Review. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, vol. 26, n° 19, 1 out. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms26199382>.

WANG, Qiang; ZENG, Lingyun; HONG, Wenjuan; LUO, Mingying; ZHAO, Nan; HU, Xiaofen; SHI, Meili; QIU, Jing; SHEN, Yanmin; TENG, Xiuju; MIN, Haiying; LIU, Weiqing. Inflammatory Cytokines Changed in Patients With Depression Before and After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment. **Frontiers in Psychiatry**, [N.p.], vol. 13, 2 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.925007>.

WANG, Xiaoqing; LIANG, Xinyue; JIANG, Ming; WEI, Ling; SHI, Xiangpeng; FANG, Fang; CANG, Jing. Systemic inflammation as a mediator in the link between obesity and depression: Evidence from a nationwide cohort study. **BMC Psychiatry**, [N.p.], vol. 25, n° 1, 1 dez. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06892-3>.

WANG, Xin; ZHANG, Hongxiu; CAO, Xianling; SHI, Wei; ZHOU, Xiaoyu; CHEN, Qian; MA, Ke. Gene–disease association study of tumor necrosis factor- α G-308A gene polymorphism with risk of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. **John Wiley and Sons Ltd**, vol. 10, n° 6, 1 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/brb3.1628>.

WANG, Xinrui; WANG, Chenfei; ZHANG, Yi; AN, Zhuoling. Effect of pharmacogenomics testing guiding on clinical outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of RCT. **BMC Psychiatry**, [N.p.], vol. 23, n° 1, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04756-2>.

WARRIACH, Zain I; PATEL, Sruti; KHAN, Fatima; FERRER, Gerardo F. Association of Depression With Cardiovascular Diseases. **Cureus**, [N.p.], 24 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.26296>.

WOODBURN, Samuel C.; BOLLINGER, Justin L.; WOHLEB, Eric S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. **BioMed Central Ltd**, vol. 18, n° 1, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030. **Geneva: World Health Organization**, [N.p.], 2021a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**. Geneva: [S.n.], 2017. 1–24 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>. Acessado: 31 dez. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Making the Investment Case for Mental Health: A WHO / UNDP Methodological Guidance Note**. [N.p.]: [S.n.], 2019. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health Atlas 2024**. [N.p.]: [S.n.], 2025a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health Investment Case : A Guidance Note**.: World Health Organization, 2021b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Suicide worldwide in 2021 Global health estimates**, 2025b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Transforming mental health for all**., 2022a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHOQOL PROGRAMME ON MENTAL HEALTH DIVISION OF MENTAL HEALTH AND PREVENTION OF SUBSTANCE ABUSE** WORLD HEALTH ORGANIZATION. [N.p.]: [S.n.], 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World mental health report: transforming mental health for all**. **Geneva: World Health Organization; 2022**. [N.p.]: [S.n.], 2022b.

WU, Jianbo et al. Cardiovascular disease and depression: a bidirectional relationship and its clinical implications. *Frontiers in Psychiatry*, v. 16, art. 1675680, 2026. DOI: 10.3389/fpsy.2025.1675680.

XIA, Xue; LI, Kaiqing; ZOU, Wei; WANG, Long. The central role of microglia in major depressive disorder and its potential as a therapeutic target. **Frontiers Media SA**, vol. 19, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2025.1598178>.

XU, Linjie; ZHAI, Xu; SHI, Dazhuo; ZHANG, Ying. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. **Frontiers Media SA**, vol. 15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1328048>.

XU, Yan; LI, Runhong; HU, Chengxiang; HE, Yue; ZHANG, Xinyao; JIN, Lina. Global, regional, and national incidence trends of depressive disorder, 1990–2019: An age-period-cohort analysis based on the Global Burden of Disease 2019 study. **General Hospital Psychiatry**, [N.p.], vol. 88, p. 51–60, 1 maio 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.03.003>.

YAN, Guangcan; ZHANG, Yafeng; WANG, Shanjie; YAN, Yun; LIU, Meina; TIAN, Maoyi; TIAN, Wei. Global, regional, and national temporal trend in burden of major depressive disorder from 1990 to 2019: An analysis of the global burden of disease study. **Psychiatry Research**, [N.p.], vol. 337, 1 jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115958>.

YIRMIYA, Raz; RIMMERMAN, Neta; RESHEF, Ronen. Depression as a Microglial Disease. **Elsevier Ltd**, vol. 38, nº 10, p. 637–658, 1 out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.001>.

ZENG, Jun et al. Cardiovascular diseases and depression: a meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *Molecular Psychiatry*, v. 30, p. 4234–4246, 2025. DOI: 10.1038/s41380-025-03003-2.

ZHAO, Junxiong; HUA, Shen; WANG, Weiping; FAN, Weixing; TANG, Wei; ZHANG, Yi; ZHANG, Chen. Identification of TNFA influencing MDD risk and clinical features in Han Chinese. **Cytokine**, [N.p.], vol. 129, 1 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155030>.

ZHOU, Jia; ZHOU, Jingjing; FENG, Lei; FENG, Yuan; XIAO, Le; CHEN, Xu; YANG, Jian; WANG, Gang. The associations between depressive symptoms, functional impairment, and quality of life, in patients with major depression: undirected and Bayesian network analyses. **Psychological Medicine**, [N.p.], vol. 53, nº 14, p. 6446–6458, 9 out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291722003385>.

ZHUKOVSKY, Peter; KUHN, Manuel; BORCHERS, Lauren R.; REN, Boyu; WORONKO, Sarah E.; LI, Mohan; LAM, Choi Sze Tracy; ZHANG, Ethan M.; RESSLER, Kerry J.; BRENNAN, Brian P.; VITALIANO, Gordana; PIZZAGALLI, Diego A. A precision medicine trial of bupropion and sertraline for major depressive disorder using a biomarker-guided sequential multiple-assignment design. **Nature Mental Health**, [N.p.], vol. 4, nº 7, p. 1099–1108, 6 jul. 2026. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44220-026-00671-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s44220-026-00671-z>.

ZHUO, Lan. **The Effect of Employment, Education Level, and English Proficiency on the Association Between Race/Ethnicity and Major Depression Among U.S. Adults Aged 18–49 Years: A Cross-Sectional Analysis of 2021 NSDUH**. [N.p.]: [S.n.], 2024.

ANEXOS

ANEXO A — Lista de Verificação PRISMA 2020

Tradução para o português (Brasil), adaptada ao artigo: TNF- α Polymorphisms in Major Depressive Disorder in Patients with and Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review

(Biomedicines 2026, 14, 922 — Soares, A. A. F. et al.)

Seção e Tópico	Item nº	Item da lista de verificação	Local onde o item é relatado
TÍTULO			
Título	1	Identificar o relatório como uma revisão sistemática.	Página de título.
RESUMO			
Resumo	2	Ver a Lista de Verificação PRISMA 2020 para Resumos.	Seção de Resumo.
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descrever a justificativa da revisão no contexto do conhecimento já existente.	Introdução, páginas 1–3.
Objetivos	4	Apresentar uma declaração explícita do(s) objetivo(s) ou da(s) questão(ões) que a revisão aborda.	Último parágrafo da Introdução.
MÉTODOS			
Critérios de elegibilidade	5	Especificar os critérios de inclusão e exclusão da revisão e a forma como os estudos foram agrupados para as sínteses.	Seção: Estratégia de Pesquisa e Critérios de Seleção.
Fontes de informação	6	Especificar todas as bases de dados, registros, sites, organizações, listas de referências e demais fontes pesquisadas ou consultadas para identificação dos estudos. Especificar a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.	Seção de Métodos: Estratégia de Pesquisa.
Estratégia de busca	7	Apresentar as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, registros e sites, incluindo quaisquer filtros e limites utilizados.	Final da Estratégia de Pesquisa (Métodos).
Processo de	8	Especificar os métodos utilizados para decidir se um estudo atendia aos critérios de	Seção: Seleção dos Estudos.

Seção e Tópico	Item nº	Item da lista de verificação	Local onde o item é relatado
seleção		inclusão da revisão, incluindo quantos revisores avaliaram cada registro e cada relatório recuperado, se trabalharam de forma independente e, quando aplicável, detalhes das ferramentas automatizadas empregadas no processo.	
Processo de coleta de dados	9	Especificar os métodos utilizados para coletar dados dos relatórios, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada relatório, se trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obtenção ou confirmação de dados junto aos investigadores dos estudos e, quando aplicável, detalhes das ferramentas automatizadas empregadas no processo.	Seção: Extração de Dados.
Itens de dados	10a	Listar e definir todos os desfechos para os quais os dados foram buscados. Especificar se todos os resultados compatíveis com cada domínio de desfecho em cada estudo foram buscados (por exemplo, todas as medidas, momentos de avaliação e análises) e, caso não, os métodos utilizados para decidir quais resultados coletar.	Seção: Extração de Dados.
	10b	Listar e definir todas as demais variáveis para as quais os dados foram buscados (por exemplo, características dos participantes e das intervenções, fontes de financiamento). Descrever quaisquer suposições feitas sobre informações ausentes ou pouco claras.	Seção: Extração de Dados.
Risco de viés dos estudos	11	Especificar os métodos utilizados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) utilizada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e, quando aplicável, detalhes das ferramentas automatizadas empregadas no processo.	Seção: Risco de Viés (GRIPS).
Medidas de efeito	12	Especificar, para cada desfecho, a(s) medida(s) de efeito (por exemplo, razão de risco, diferença de médias) utilizada(s) na síntese ou na apresentação dos resultados.	Tabelas 1 e 2.
Métodos de síntese	13a	Descrever os processos utilizados para decidir quais estudos foram elegíveis para cada síntese (por exemplo, tabulando as características das intervenções dos estudos e comparando-as com os grupos planejados para cada síntese, item 5).	Resultados e Discussão.
	13b	Descrever quaisquer métodos necessários para preparar os dados para apresentação ou síntese, como o tratamento de estatísticas-resumo ausentes ou conversões de dados.	Resultados e Discussão.
	13c	Descrever quaisquer métodos utilizados para tabular ou exibir visualmente os resultados dos estudos individuais e das sínteses.	Resultados e Discussão.
	13d	Descrever quaisquer métodos utilizados para sintetizar os resultados e justificar a(s)	Resultados e Discussão.

Seção e Tópico	Item nº	Item da lista de verificação	Local onde o item é relatado
		escolha(s) realizada(s). Caso tenha sido realizada meta-análise, descrever o(s) modelo(s) e método(s) para identificar a presença e a extensão da heterogeneidade estatística, bem como o(s) pacote(s) de software utilizado(s).	
	13e	Descrever quaisquer métodos utilizados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos (por exemplo, análise de subgrupo, meta-regressão).	Resultados e Discussão.
	13f	Descrever quaisquer análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	Resultados e Discussão.
Avaliação de viés de relato	14	Descrever quaisquer métodos utilizados para avaliar o risco de viés decorrente de resultados ausentes em uma síntese (viés de relato).	Discussão.
Avaliação da certeza	15	Descrever quaisquer métodos utilizados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências relativo a um desfecho.	Não realizado.
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	16a	Descrever os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente por meio de um fluxograma.	Início dos Resultados.
	16b	Citar estudos que possam parecer atender aos critérios de inclusão, mas que foram excluídos, explicando o motivo da exclusão.	Não relatado.
Características dos estudos	17	Citar cada estudo incluído e apresentar suas características.	Tabelas 1, 2 e seção de Resultados.
Risco de viés nos estudos	18	Apresentar as avaliações de risco de viés de cada estudo incluído.	Seção: Avaliação de Qualidade.
Resultados dos estudos individuais	19	Para todos os desfechos, apresentar, para cada estudo: (a) estatísticas-resumo para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa de efeito e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade), idealmente por meio de tabelas ou gráficos estruturados.	Tabelas 1 e Resultados.
Resultados das	20a	Para cada síntese, resumir brevemente as características e o risco de viés dos estudos	Discussão.

Seção e Tópico	Item nº	Item da lista de verificação	Local onde o item é relatado
sínteses		contribuintes.	
	20b	Apresentar os resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Caso tenha sido realizada meta-análise, apresentar para cada uma a estimativa-resumo e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade) e as medidas de heterogeneidade estatística. Ao comparar grupos, descrever a direção do efeito.	Discussão.
	20c	Apresentar os resultados de todas as investigações sobre possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos.	Discussão.
	20d	Apresentar os resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	Discussão.
Vieses de relato	21	Apresentar as avaliações de risco de viés decorrente de resultados ausentes (vieses de relato) para cada síntese avaliada.	Não realizado.
Certeza da evidência	22	Apresentar as avaliações de certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada desfecho avaliado.	Não realizado.
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	Discussão.
	23b	Discutir as limitações das evidências incluídas na revisão.	Avaliação de Qualidade.
	23c	Discutir as limitações dos processos de revisão utilizados.	Avaliação de Qualidade e Discussão.
	23d	Discutir as implicações dos resultados para a prática, para as políticas e para pesquisas futuras.	Conclusões.
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Registro e protocolo	24a	Fornecer as informações de registro da revisão, incluindo o nome do registro e o número de registro, ou declarar que a revisão não foi registrada.	Métodos.
	24b	Indicar onde o protocolo da revisão pode ser acessado, ou declarar que um protocolo não foi elaborado.	Métodos.

Seção e Tópico	Item nº	Item da lista de verificação	Local onde o item é relatado
	24c	Descrever e explicar quaisquer alterações em relação às informações fornecidas no registro ou no protocolo.	Nenhuma alteração ao protocolo foi relatada.
Apoio	25	Descrever as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	Seção de Financiamento.
Conflitos de interesse	26	Declarar quaisquer conflitos de interesse dos autores da revisão.	Seção de Conflito de Interesses.
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relatar quais dos itens a seguir estão publicamente disponíveis e onde podem ser encontrados: formulários padronizados de coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados utilizados em todas as análises; código analítico; e quaisquer outros materiais utilizados na revisão.	Declaração de Disponibilidade de Dados.

Fonte: Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Este trabalho está licenciado sob CC BY 4.0. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ANEXO B — Lista de Verificação GRIPS

Tradução para o português (Brasil) da declaração GRIPS (Genetic Risk Prediction Studies), utilizada para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

(Janssens ACJW, Ioannidis JPA, van Duijn CM, Little J, Khoury MJ; for the GRIPS Group. *Eur J Epidemiol* 2011;26:255–259.)

Domínio / Tópico	Item nº	Item da lista de verificação
TÍTULO E RESUMO		
Título e resumo	1	(a) Identificar o artigo como um estudo de predição de risco baseado em fatores genéticos. (b) Utilizar as palavras-chave recomendadas no resumo: genético ou genômico, risco, predição.
INTRODUÇÃO		
Contexto e justificativa	2	Explicar o contexto científico e a justificativa do estudo de predição.
Objetivos	3	Especificar os objetivos do estudo e declarar o(s) modelo(s) específico(s) investigado(s). Informar se o estudo trata do desenvolvimento do(s) modelo(s), de um esforço de validação, ou de ambos.
MÉTODOS		
Delineamento e cenário do estudo	4ª	Especificar os elementos-chave do delineamento do estudo e descrever o cenário, os locais e as datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, acompanhamento e coleta de dados.
Participantes	5ª	Descrever os critérios de elegibilidade dos participantes, bem como as fontes e os métodos de seleção dos participantes.
Variáveis: definição	6ª	Definir claramente todas as características dos participantes, os fatores de risco e os desfechos. Definir claramente as variantes genéticas utilizando um sistema de nomenclatura amplamente empregado.
Variáveis: avaliação	7ª	(a) Descrever as fontes de dados e os detalhes dos métodos de avaliação (mensuração) de cada variável. (b) Fornecer uma descrição detalhada da genotipagem e de outros métodos laboratoriais.
Variáveis: codificação	8	(a) Descrever como as variantes genéticas foram tratadas nas análises. (b) Explicar como as demais variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Quando aplicável, descrever quais agrupamentos foram escolhidos e por quê.
Análise: construção do modelo de risco	9	Especificar o procedimento e os dados utilizados para a derivação do modelo de risco. Especificar quais variáveis candidatas foram inicialmente examinadas ou consideradas para inclusão nos modelos. Incluir detalhes de quaisquer procedimentos de seleção de variáveis e outras questões relativas à construção do modelo. Especificar o horizonte de

Domínio / Tópico	Item nº	Item da lista de verificação
		predição do risco (por exemplo, risco em 5 anos).
Análise: validação	10	Especificar o procedimento e os dados utilizados para a validação do modelo de risco.
Análise: dados ausentes	11	Especificar como os dados ausentes foram tratados.
Análise: métodos estatísticos	12	Especificar todas as medidas utilizadas para a avaliação do modelo de risco, incluindo, entre outras, as medidas de ajuste do modelo e de capacidade preditiva.
Análise: outras	13	Descrever todas as análises de subgrupo, de interação e exploratórias que foram realizadas.
RESULTADOS		
Participantes	14 ^a	Relatar o número de indivíduos em cada etapa do estudo. Apresentar os motivos de não participação em cada etapa. Relatar o número de participantes não genotipados e os motivos pelos quais não foram genotipados.
Descritivos: população	15 ^a	Relatar as características demográficas e clínicas da população do estudo, incluindo os fatores de risco utilizados na modelagem de risco.
Descritivos: estimativas do modelo	16	Relatar as associações não ajustadas entre as variáveis do(s) modelo(s) de risco e o desfecho. Relatar as estimativas ajustadas e sua precisão a partir do(s) modelo(s) de risco completo(s) para cada variável.
Distribuições de risco	17 ^a	Relatar as distribuições dos riscos preditos e/ou dos escores de risco.
Avaliação	18	Relatar as medidas de ajuste do modelo e de capacidade preditiva, e quaisquer outras medidas de desempenho, quando pertinente.
Validação	19	Relatar qualquer validação do(s) modelo(s) de risco.
Outras análises	20	Apresentar os resultados de quaisquer análises de subgrupo, de interação ou exploratórias, quando pertinente.
DISCUSSÃO		
Limitações	21	Discutir as limitações e os pressupostos do estudo, particularmente aqueles relacionados ao delineamento do estudo, à seleção dos participantes e às mensurações e análises, e discutir seu impacto sobre os resultados do estudo.
Interpretação	22	Fornecer uma interpretação geral dos resultados considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade de análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	23	Discutir a generalização e, quando pertinente, a relevância dos resultados do estudo para a prática em saúde.

Domínio / Tópico	Item nº	Item da lista de verificação
OUTRAS INFORMAÇÕES		
Informações suplementares	24	Declarar se os bancos de dados referentes aos dados analisados, aos modelos de risco e/ou aos protocolos estão ou estarão publicamente disponíveis e, em caso afirmativo, como podem ser acessados.
Financiamento	25	Informar a fonte de financiamento e o papel dos financiadores no presente estudo. Declarar se há quaisquer conflitos de interesse.

^a Os itens assinalados devem ser relatados para cada população incluída no estudo.

Fonte: Adaptado de Janssens ACJW, Ioannidis JPA, van Duijn CM, Little J, Khoury MJ; for the GRIPS Group. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: the GRIPS statement. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:255–259. doi:10.1007/s10654-011-9552-y.

Artigo distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution Noncommercial License, que permite uso, distribuição e reprodução não comercial em qualquer meio, desde que citada a fonte original.

ANEXO C – PROSPERO

TNF- α genetic variants and Major Depressive Disorder: a systematic review

Antonio Avelino Ferreira Soares, Izabel Silva, Calliandra Maria de Souza Silva

Citation

Antonio Avelino Ferreira Soares, Izabel Silva, Calliandra Maria de Souza Silva. TNF- α genetic variants and Major Depressive Disorder: a systematic review. PROSPERO 2026 CRD420251242724. Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251242724>.

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

TNF- α genetic variants and Major Depressive Disorder: a systematic review

Review type

No preview available

Condition or domain being studied

Major depressive disorder; Genetic Polymorphism; Genetic testing; Genetic Disorder Carrier; Preconception Genetic Risk Assessment

Major depressive disorder (MDD) is a complex clinical condition affecting more than 280 million people worldwide. It is characterized by symptoms such as persistent sadness, loss of interest, fatigue, and impaired concentration, which significantly disrupt daily functioning. MDD arises from a multifactorial interaction of biological, psychological, and social factors. Within this biological framework, inflammatory pathways—particularly those involving tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)—have gained increasing attention.

Independent biomarker studies consistently show that elevated circulating TNF- α levels are associated with depressive states and can shift with clinical improvement. TNF- α antagonists have demonstrated therapeutic benefit only among patients exhibiting high baseline inflammation, reinforcing the idea that inflammation contributes to a subtype of depression. Although genetic findings remain inconclusive, TNF- α polymorphisms such as -308 G/A (rs1800629) and -857 C/T (rs1799724) may influence individual susceptibility to MDD.

A systematic review following PRISMA and PECOS criteria will investigate whether these TNF- α variants differ in frequency between adults with MDD and healthy controls, and whether specific genotypes are associated with increased risk of diagnosis. Understanding these associations may clarify the biological underpinnings of depression and support more personalized treatment strategies based on inflammatory profiles.

Rationale for the review

Understand TNF- α polymorphisms' influence on Major Depressive Disorder (MDD), Independent biomarker

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/register/TemplatePreview>

studies

show that higher circulating TNF- α relates to depressive state and to clinical change with therapy, and TNF antagonism showed benefit only in patients with high baseline inflammation, supporting a biologically plausible link between TNF biology and treatment response even if genotype links remain unconfirmed. The present systematic review will be developed following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma) guidelines. Its inclusion criteria were based on Population, Exposure, Comparison, Outcome, and Study type (PECOS) strategy, considering (1) Population: Adult humans (aged 18 years) Individuals diagnosed with major depressive disorder and Healthy controls without psychiatric disorders; Exposure (2)TNF- α gene polymorphisms (including but not limited to): TNF- α -308 G/A (rs1800629),TNF- α -857 C/T (rs1799724) human research participants with Major Depressive Disorder; (3) Comparison: Comparison between genotype frequencies in MDD patients vs. healthy controls Allele frequency distributions between cases and controls; (4) Outcome: TNF- α variant's genotype frequency fluctuation in different populations with MDD and the association between TNF- α polymorphisms and MDD diagnosis (5) Study Type: observational and interventional.

Review objectives

Investigate the associations between TNF- α polymorphisms and Major Depressive Disorder, verifying gap in knowledge.

Keywords

TNF- α ; Major depressive disorder; Genetic polymorphism

Country

Brazil

ELIGIBILITY CRITERIA

Population

Included

Human research participants with Major Depressive Disorder

Intervention(s) or exposure(s)

Included

Preconception Genetic Risk Assessment; Genetic Screening For Disorder

TNF- α genetic variants

Comparator(s) or control(s)

Included

PICO tags selected: Preconception Genetic Risk Assessment; Genetic Screening For Disorder

TNF- α variant's genotype frequency

Study design

Both randomized and nonrandomized study types will be included.

Included

Observational and interventional

Context

Understand TNFA's other polymorphism (other than rs1800629) influence on Major Depressive Disorder (MDD) and its clinical characteristics, and evaluate these variant's genotype frequency variation in MDD patients from different populations.

SIMILAR REVIEWS

Check for similar records already in PROSPERO

PROSPERO identified a number of existing PROSPERO records that were similar to this one (last check made on 28 November 2025). These are shown below along with the reasons given by that the review team for the reviews being different and/or proceeding.

- CYP2C19 genetic variants and Major Depressive Disorder: a systematic review [published 29 March 2024] [CRD42024525997]. The review was judged **not to be similar**
- TNF- α Gene Polymorphisms (-238 G>A, -308 G>A, -850 C>T, -857 C>T, -863 C>A, and -1031 T>C) and Risk of Endometriosis: An Updated Meta-Analysis of Genetic Associations [published 1 April 2024] [CRD42024527677]. The review was judged **not to be similar**
- Efficacy and Safety of TNF- α antagonists in treatment of Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis [published 27 April 2020] [CRD42020159724]. The review was judged **not to be similar**
- Association between TNF- α -308,+489,-238 polymorphism and COPD susceptibility: an updated meta-analysis and trial sequential analysis [published 20 September 2021] [CRD42021273980]. The review was judged **not to be**

similar

- The feasibility of ultrasound elastography in evaluating response in Crohn's disease patients treated with anti-TNF- α therapy: a systemic review and meta-analysis. [published 28 April 2024] [CRD42024537157]. The review was judged **not to be similar**
- 1、• Meta-analysis of clinical efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease [published 28 April 2024] [CRD42024537598]. The review was judged **not to be similar**
- Association of FTO and TNF- α Gene Polymorphisms with GDM: A Meta-Analysis [published 4 February 2025] [CRD42025642240]. The review was judged **not to be similar**
- Association between inflammatory gene polymorphism and depressive disorders: a systematic review and meta-analysis [published 31 December 2022] [CRD42023386893]. The review was judged **not to be similar**
- Systematic Review and Meta-Analysis of TNF- α Antagonist in the Treatment of Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis [published 27 April 2020] [CRD42020158257]. The review was judged **not to be similar**
- Effects of traditional Chinese medicine combined with TNF- α inhibitors in the treatment of patients with Ankylosing Spondylitis: A systematic review and meta-analysis [published 29 September 2024] [CRD42024592171]. The review was judged **not to be similar**
- Tumor necrosis factor- α in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis [published 23 November 2020] [CRD42020216161]. The review was judged **not to be similar**
- MTHFR genetic variants and Major Depressive Disorder: a systematic review [published 5 April 2024] [CRD42024523276]. The review was judged **not to be similar**
- The risk of infection effects of TNF- α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis [published 17 September 2021] [CRD42021274152]. The review was judged **not to be similar**
- Effectiveness of TNF- α Antagonists on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis [published 18 June 2022] [CRD42022338477]. The review was judged **not to be similar**
- The effect of green tea on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [published 14 April 2019] [CRD42019126138]. The review was judged **not to be similar**
- The Development and Therapeutic Impact of Monoclonal Antibodies Targeting TNF- α in Autoimmune Diseases: A Systematic Review

[published 13 November 2025] [CRD420251108347]. The review was judged **not to be similar**

- Polymorphisms of the TNF- α Gene (rs1800629) and the CD209 Gene (rs4804803) and Risk of Dengue Infection: A Genetic Association Meta-Analysis [published 7 February 2025] [CRD42025644055]. The review was judged **not to be similar**
- Interleukin-1 β C-511T Genetic Variant and Major Depressive Disorder: a systematic review [published 10 March 2025] [CRD420251009366]. The review was judged **not to be similar**
- Predictive Value of IL-6 and TNF- α for Pediatric Postoperative Complications: A systematic review [published 15 July 2025] [CRD420251087742]. The review was judged **not to be similar**
- The Risk of Tuberculosis in Patients Treated with TNF Receptor 2/IgG1-Fc Fusion Protein and Monoclonal anti-TNF- α Full IgG1 Antibodies: A systematic Review and Meta-analysis [published 20 May 2022] [CRD42022331674]. The review was judged **not to be similar**

TIMELINE OF THE REVIEW

Date of first submission to PROSPERO

04 December 2025

Review timeline

Start date: 1 December 2025. End date: 28 February 2026.

Date of registration in PROSPERO

26 January 2026

AVAILABILITY OF FULL PROTOCOL

Availability of full protocol

A full protocol has been written and uploaded to PROSPERO. The protocol will be made available after the review is completed.

SEARCHING AND SCREENING

Search for unpublished studies

Only published studies will be sought.

Main sources that will be searched

The main databases to be searched are *MEDLINE* and *PubMed*.

Other important or specialist databases that will be searched

The systematic review will be conducted according to the PRISMA protocol. The databases searched will be the Web of Science, PubMed (MEDLINE), Virtual Health Library databases, and/or the CAPES/MEC Portal without date restrictions.

Search language restrictions

There are no language restrictions.

Search date restrictions

There are no search date restrictions.

Other methods of identifying studies

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/register/TemplatePreview>

No other methods will be used.

Link to search strategy

A full search strategy is available in the full protocol as described in the *Availability of full protocol* section

Selection process

Studies will be screened independently by at least two people (or person/machine combination) with a process to resolve differences.

Other relevant information about searching and screening

None

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction from published articles and reports

Data will be extracted by one person (or a machine) and checked by at least one other person (or machine). Authors will not be contacted for further information.

Study risk of bias or quality assessment

Risk of bias will be assessed using:

Articles' bias risk will be assessed using the GRIPS Guideline. Quality evaluation covers 20 items, and studies meeting at least 75% of these are classified as good quality.

Data will be assessed independently by at least two people (or person/machine combination) with a process to resolve differences.

Additional information will **not** be sought from study investigators if required information is unclear or unavailable in the study publications/reports.

Reporting bias assessment

Risk of bias due to missing results will not be assessed

Certainty assessment

Certainty of findings will not be assessed

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

Association between TNF- α polymorphisms and Major Depressive Disorder diagnosis

Additional outcomes

There are no additional outcomes.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

The search results (selected articles) will be synthesized in a Table containing, for each article (rows), the

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/register/TemplatePreview>

authors, study title, objective, year of publication, the country in which the study was carried out, variants studied, TNF- α variant's genotype frequency, sample size, laboratory methodology, main result, and p- value.

CURRENT REVIEW STAGE

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work	✓	✓
Formal searching/study identification	✓	✓
Screening search results against inclusion criteria	✓	✓
Data extraction or receipt of IPD	✓	✓
Risk of bias/quality assessment	✓	✓
Data synthesis	✓	✓

Review status

The review is completed.

Publication of review results

Results of the review will be published in English.

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

Mr Antonio Avelino Ferreira Soares (review guarantor and contact) ORCID: 0000-0003-2364-1014. Universidade de Brasília. Brazil.

No conflict of interest declared.

Dr Izabel Silva. ORCID: 0000-0002-6836-3583. Universidade de Brasília.

Brazil. No conflict of interest declared.

Dr Calliandra Maria de Souza Silva. ORCID: 0000-0002-9064-0735. Universidade de Brasília e Universidade Federal de Campina Grande. Brazil.

No conflict of interest declared.

Named contact

Mr Antonio Avelino Ferreira Soares (aavelinofs@gmail.com). ORCID: 0000-0003-2364-1014. Universidade de Brasília. Brazil.

Review affiliation

Universidade de Brasília

Funding source

Review has no specific/external funding but is supported by guarantor/review team (non-commercial) institutions.

Additional information about funding

This research was CAPES -Finance Code: 001; SEI nº 00193-00002187/2023-24 – Edital 09/2023 – Demanda Espontânea FAPDF and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) with the Ministério da Saúde/Departamento de Ciência e Tecnologia (MS/Decit), Finance Code: 444755/2023-3

Peer review

There has been no peer review of this planned review.

ADDITIONAL INFORMATION

Additional information

TNF- α Polymorphisms in Major Depressive Disorder in Patients with and Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review

Review conflict of interest

Declared individual interests are recorded under team member details.. No additional interests are recorded for this review.

Medical Subject Headings

Depressive Disorder, Major; Polymorphism, Genetic; Tumor Necrosis Factor-alpha

Revision note

The researchers decided to change the original name to include a subgroup.

PROSPERO version history

- [Version 1.0, published 26 Jan 2026](#)

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the

review team. The guarantor for this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

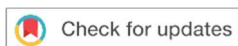
ANEXO D- ARTIGO PUBLICADO



Systematic Review

TNF- α Polymorphisms in Major Depressive Disorder in Patients with and Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review

Antonio Avelino Ferreira Soares ^{1,2,3} , Yago Rodrigues Gontijo ^{1,2,3} , Dante Mafra Tourino Teixeira ^{1,2} ,
Bruna Rodrigues Gontijo ^{1,2,3} , Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira ^{1,2} , Larissa Sousa Silva Bonasser ^{2,4} ,
Caroline Ferreira Fratelli ^{1,2} , Calliandra Maria de Souza Silva ^{1,2,5} and Izabel Cristina Rodrigues da Silva ^{1,2,4,*}



Academic Editor: Shengying Qin Received: 12 February 2026

Revised: 20 March 2026

Accepted: 23 March 2026

Published: 17 April 2026

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) license](#).

brunargontijo.unb@gmail.com (B.R.G.); prof.alexandresampaio@gmail.com (A.S.R.P.); carolfratelli@gmail.com (C.F.F.); cdssilva@gmail.com (C.M.d.S.S.)

² Clinical Analysis Laboratory, Molecular Pathology Sector, Pharmacy Department, Faculty of Ceilândia, University of Brasília (UnB), Brasília-Federal District (DF), Brasília 72220-900, Brazil; laribonasser@gmail.com

³ Department of Pharmacy, Taguatinga Campus, Centro Universitário Estácio de Sá, Taguatinga Sul Q CS CSG 9 Lotes 11/12/15/16, Taguatinga, Brasília-Federal District (DF), Brasília 72035-509, Brazil

⁴ Postgraduate Program in Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília-Federal District (DF), Brasília 70910-900, Brazil

⁵ Academic Unit of Biotechnology Engineering (UAEB), Center for Sustainable Development of the Semi-Arid Region (CDSA), Sumé Campus, Federal University of Campina Grande, Sumé 58540-000, Brazil

* Correspondence: belbiomedica@gmail.com; Tel.: +55-(61)-3107-8400

Abstract

Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) has been increasingly associated with inflammatory dysregulation, particularly involving tumor necrosis factor- α (TNF- α). Genetic polymorphisms within the *TNFA* promoter region have been investigated as potential modulators of depressive susceptibility, symptom expression, treatment response, and inflammatory comorbidity. However, findings remain inconsistent across populations and clinical contexts. **Methods:** This systematic review adhered to PRISMA 2020 guidelines and was registered in PROSPERO (CRD420251242724). Observational and interventional studies evaluating associations between *TNFA* polymorphisms—specifically rs1800629 (−308 G/A), rs1799724 (−857 C/T), and rs1799964 (−1031 T/C)—and MDD-related outcomes in adults were included. Data extraction and methodological quality assessment were performed independently using an adapted GRIPS framework. **Results:** Eleven studies met the inclusion criteria, with eight investigating MDD without cardiovascular comorbidity and three assessing cardiovascular populations. Across diverse cohorts, rs1800629 and rs1799724 did not demonstrate consistent associations with MDD susceptibility. Although isolated population-specific findings were reported, genotype and allele distributions were generally comparable between cases and controls. Rs1799724 was associated with symptom dimensions and altered TNF- α expression in two cohorts. Rs1799964 was not linked to disease occurrence but showed potential association with antidepressant response and adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure and comorbid depression. Overall, findings were heterogeneous and influenced by population characteristics, sample size, and clinical context. **Conclusions:** Current evidence does not support a robust etiological role for *TNFA* promoter polymorphisms in major depressive disorder. These variants may exert context-dependent modulatory effects on symptom expression, treatment response, or inflammatory-cardiovascular interactions rather than serving as primary susceptibility determinants. Larger, ethnically diverse studies integrating

genetic, inflammatory, and clinical data are required to clarify the contribution of inflammatory genetic variability in depressive disorders.

Keywords: genetic polymorphism; major depressive disorder; tumor necrosis factor-alpha (TNF- α); pharmacogenetics; risk factors; inflammatory biomarkers; cardiovascular comorbidity; rs1800629 (−308 G/A); rs1799724 (−857 C/T); rs1799964 (−1031 T/C); antidepressant response; psychoneuroimmunology

1. Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is a prevalent psychiatric condition characterized by persistent low mood, anhedonia, cognitive dysfunction, and somatic symptoms, with significant functional impairment. Although psychosocial and environmental factors contribute to its development, increasing evidence supports the involvement of biological mechanisms, particularly immune-inflammatory pathways, in its pathophysiology [1–3]. MDD represents a major global health burden, affecting millions of individuals world-wide and significantly contributing to disability and suicide risk. The increasing prevalence observed in recent years reinforces the need to better understand its biological underpinnings and identify potential molecular markers associated with susceptibility and clinical variability [4].

One prominent hypothesis proposes that neuroinflammatory mechanisms contribute to MDD. Processes characterized by increased pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), contribute to the dysregulation of the immune system by interfering with the neural circuits involved in mood regulation. Both central and peripheral inflammatory processes have been implicated in the onset and persistence of depressive symptoms [1,3].

These inflammatory signals may interfere with neuroendocrine regulation and favor the continuous activation of stress-related pathways, establishing a two-way interaction between the immune and neuroendocrine systems. Stressful stimuli activate the hypothalamus–pituitary–adrenal axis (HPA), promoting the release of corticotropin releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and glucocorticoids, which can be neurotoxic, besides influencing neuronal and glial cell function, particularly astrocytes and microglia, central mediators of the physiological response to stress and compromise neuroendocrine-immune homeostasis. Chronic activation of this system and persistent elevation of glucocorticoids can compromise neuronal function and affect brain regions involved in emotional regulation such as the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex [1,3,5].

Among pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) has been consistently investigated in MDD [1,3]. Elevated levels of peripheral TNF- α have been reported in depressed individuals, suggesting their potential role as a

biomarker and pathophysiological mediator. There are still important gaps in understanding the biological mechanisms underlying individual vulnerability to inflammatory dysregulation in depression. In addition to circulating levels, genetic variability within the *TNFA* gene may influence cytokine expression and individual susceptibility to inflammatory phenotypes [5–7].

Although several studies have evaluated $\text{TNF-}\alpha$ promoter polymorphisms—particularly rs1800629 (−308 G/A), rs1799724 (−857 C/T), and rs1799964 (−1031 T/C)—results remain inconsistent [8–10]. Some investigations report associations with disease susceptibility, symptom severity, or treatment response, whereas others fail to detect significant genetic effects. Differences in sample size, ethnic background, clinical phenotype definition, and statistical modeling may contribute to these discrepancies.

Based on the inconsistencies observed in previous studies and the growing evidence linking inflammatory pathways to depressive disorders, this review aims to critically evaluate the association between inflammatory cytokine gene polymorphisms and depression. We hypothesize that specific genetic variants in inflammatory pathways are associated with depression in a context-dependent manner, influenced by clinical, demographic, and comorbidity-related factors.

2. Materials and Methods

2.1. Research Strategy and Selection Criteria

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) statement (Table S1) and was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; registration number CRD420251242724).

Eligibility criteria were established a priori based on the PECOS framework (Population, Exposure, Comparison, Outcomes, and Study design). The Population comprised adult individuals (≥ 18 years) diagnosed with only Major Depressive Disorder (MDD) or studies that have at least separate data for MDD according to standardized diagnostic criteria (DSM or ICD) or validated structured clinical interviews. The Exposure of interest was genetic variation within the *TNFA* gene, with particular emphasis on promoter region polymorphisms, including rs1800629 (−308 G/A), rs1799724 (−857 C/T), and rs1799964 (−1031 T/C). However, other *TNFA* variants were considered eligible when reported in association with MDD-related outcomes.

The Comparison consisted of genotype and/or allele frequency distributions between individuals with MDD and non-depressed controls, or between clinically defined subgroups (e.g., treatment responders vs. non-responders; presence vs. absence of cardiovascular comorbidity). The predefined Outcomes included: (1) susceptibility to MDD; (2) symptom severity or dimensional phenotypes; (3) antidepressant treatment response; and (4) psychiatric outcomes in the context of cardiovascular disease. Eligible study designs included observational studies (case-control, cohort, or cross-sectional) and interventional studies conducted in human populations.

A comprehensive literature search was performed in the following electronic

databases from inception to December 2025: MEDLINE (via PubMed), Web of Science, Scopus, Virtual Health Library (BVS), and the CAPES/MEC Portal. No restrictions regarding language or publication date were applied.

The search strategy combined Medical Subject Headings (MeSH) and free-text terms re-lated to tumor necrosis factor-alpha, major depressive disorder, and genetic polymorphisms. Boolean operators were used to construct the search string as follows:

“TNF- α ”, “Depressive Disorder, Major”, and “Polymorphism, Genetic”, combined using the Boolean operator “AND”. (TNFA OR “tumor necrosis factor alpha” OR TNF-alpha) AND (“Major Depressive Disorder” [MeSH] OR depression) AND (polymorphism OR SNP OR SNV OR variant) AND (rs361525 OR “−238” OR rs1799964 OR “−1031” OR rs1799724 OR “−863” OR rs1800630 OR “−863” OR rs3093662 OR “−851” OR rs3093665 OR rs1800629 OR “−308” OR rs1800610 OR “+489”).

Studies were excluded if they were reviews, meta-analyses, conference abstracts, animal or in vitro studies, or if they did not provide sufficient genotypic or allelic frequency data for MDD to allow interpretation of associations.

2.2. Selection of Studies and Data Extraction

All records identified through the database search were exported to reference man-agement software for duplicate removal. The screening process was conducted in two sequential phases. In the first phase, two reviewers (AA and CS) independently screened titles and abstracts to assess eligibility according to the predefined PECOS criteria. Rayyan (Qatar Computing Research Institute) was used to facilitate blinded screening and conflict identification. In the second phase, the two reviewers independently evaluated full-text articles of potentially eligible studies to confirm inclusion. Any discrepancies between reviewers were resolved through discussion, and when consensus could not be reached, a third senior reviewer (IS) adjudicated the decision.

Data extraction was performed independently by two reviewers using a standard-ized, pre-piloted data collection form developed in Microsoft Excel. Extracted information included: first author, year of publication, country, study design, sample size, diagnostic criteria for MDD, population characteristics, genotyping method, evaluated *TNFA* poly-morphisms, genotype and allele frequencies, statistical models applied, main outcomes, and reported *p*-values or effect estimates. For studies involving cardiovascular comorbidity, additional data were extracted regarding cardiac diagnosis, inflammatory biomarkers, clinical severity indices, and prognostic outcomes.

When relevant data were unclear or incomplete, information was interpreted directly from the published results. Automated data extraction tools were not employed.

2.3. Methodological Reporting Quality Assessment

The methodological quality and reporting adequacy of the included studies were assessed using the Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) statement. Although GRIPS was originally developed to improve transparency and completeness of reporting in genetic risk prediction studies, its structured framework allows for systematic appraisal of key methodological domains

relevant to genetic association research.

The evaluation was conducted independently by two reviewers. Each of the 25 GRIPS items was assessed and categorized as adequately reported (score = 1) or insufficiently reported/not reported (score = 0). Total scores were calculated for each study to provide an overall estimate of reporting quality. Disagreements between reviewers were resolved through discussion, with arbitration by a third reviewer when necessary.

Studies achieving at least 75% of the total GRIPS items were considered to present adequate methodological reporting quality. This threshold was defined a priori to ensure consistency in evaluation.

Given the heterogeneity of the study designs and the absence of predictive modeling in several included studies, a quantitative formal bias risk tool specific for randomized or cohort studies was not applied. Differences in the genetic background of the population, sample size, diagnostic criteria, design of the study and the specific polymorphisms analyzed may contribute to the variability in reported results of genetic association studies in complex disorders such as major depressive disorder. In addition, some investigations have been conducted with very small sample sizes, which may reduce statistical power and increase the probability of type II error, thus limiting the detection of true genetic associations.

Possible sources of bias should be considered in interpreting the results of the included studies. Genetic association studies are particularly susceptible to bias related to population stratification, reduced or unbalanced sample sizes, and differences in diagnostic criteria or clinical instruments used to assess depression. In addition, variations in study design, genotyping methods and statistical approaches may influence the identification and interpretation of associations between TNF- α polymorphisms and major depressive disorder.

These methodological differences, together with the limited number of studies available for certain variants, may contribute to the inconsistency of the results reported in the literature. Thus, the findings should be interpreted with caution, since, considering the limitations inherent in observational studies of genetic association, inadequate correction can result in both underestimation and overestimation of genetic effects, depending on the analytical context and the relationship between ancestry, environment, population stratification, variability in sample size and multiplicity of statistical tests [11].

It is important to acknowledge that several included studies were based on relatively small sample sizes, which may increase the risk of random error and reduce statistical power. Small samples are more susceptible to both false-positive and false-negative findings, potentially contributing to inconsistencies across studies. Therefore, the interpretation of genetic associations should consider the variability introduced by sample size and population heterogeneity.

3. Results

3.1. Study Selection

The systematic search strategy yielded 81 records across the selected electronic

databases. After removing 37 duplicate entries, 44 studies remained for title and abstract screening. Following independent evaluation of titles and abstracts against predefined eligibility criteria, 31 records were excluded. The main reasons for exclusion at this stage included the absence of genetic data related to *TNFA* polymorphisms, non-human study design, lack of specific assessment of major depressive disorder, and review-type publications.

Thirteen full-text articles were subsequently retrieved and assessed for eligibility. After detailed evaluation, two studies were excluded: one did not provide separate genotypic analysis for patients with MDD, as depressive and non-depressive psychiatric conditions were analyzed collectively, and one full-text article could not be accessed despite search attempts. Consequently, eleven studies fulfilled all inclusion criteria and were included in the final qualitative synthesis.

In this review, additional SNPs (rs361525 or −238, rs1800630 or −863, rs3093662 or −851, rs3093665 and rs1800610 or +489) of the *TNF-α* gene were included in the search strategy to broaden identification of potentially relevant variants. However, no studies have been found that specifically investigated these variants in human populations diagnosed with major depressive disorder (MDD) within the criteria established by the PECOS model. Thus, polymorphisms were excluded from the final analyses.

The detailed process of identification, screening, eligibility assessment, and inclusion is illustrated in Figure 1.

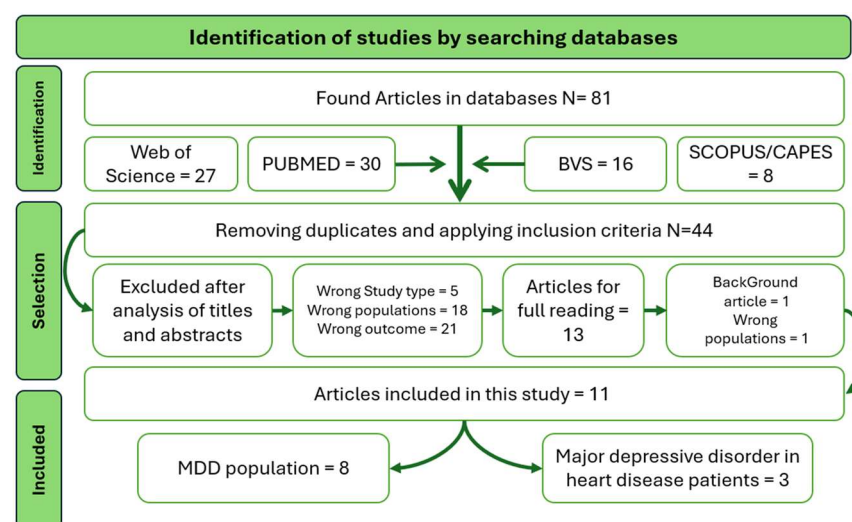


Figure 1. Flowchart of bibliographic research.

3.2. General Characteristics of Included Studies

The 11 included studies demonstrated considerable heterogeneity in geographic dis-tribution, sample size, clinical characterization, and outcome definition. Eight studies investigated the association between *TNFA* polymorphisms and major depressive disorder in populations without cardiovascular comorbidity, whereas three studies evaluated patients presenting both cardiovascular disease and depressive symptoms. The included studies comprised both cross-sectional and longitudinal designs, which may have influ-

enced the interpretation of temporal relationships between inflammatory markers and depressive outcomes. This distinction was considered during data synthesis to better contextualize the reported associations.

The eight studies focusing exclusively on MDD were conducted across multiple continents, including Asia (China, Iraq), Europe (Poland, Italy), North America (Canada), and Oceania (Australia). Sample sizes varied substantially, ranging from small cohorts of fewer than 40 participants to large case–control samples of more than 800 individuals diagnosed with MDD. Most studies employed case–control designs, although cross-sectional analyses and neuroimaging-based approaches were also represented. Diagnostic criteria were generally based on structured clinical interviews aligned with DSM classifications or validated symptom severity scales.

The principal characteristics of these eight studies, including genotype distributions, allele frequencies, statistical associations, and primary clinical outcomes, are summarized in Table 1.

The three studies addressing cardiovascular comorbidity evaluated populations with chronic heart failure, coronary heart disease, and acute coronary syndrome. These investigations extended beyond psychiatric diagnosis to include inflammatory biomarkers, cardiac functional indices, and prognostic outcomes. Their methodological characteristics and principal findings are detailed in Table 2.

A total of eight original studies evaluating the relationship between TNF- α gene polymorphisms and major depression, depressive symptoms, or related phenotypes were included, all published between 2009 and 2021. These studies were conducted across four continents, with Europe and Asia each contributing three studies (37.5%) [6–10,13], and North America and Oceania each contributing one study (12.5%) [12,14]. Among these, five studies (62.5%) employed a case–control design, two (25%) utilized a cross-sectional population design with dimensional symptom analysis, and one (12.5%) used a case–control design incorporating structural neuroimaging.

Most of the included studies employed observational designs commonly used in genetic association research. Specifically, eight of the eleven studies (72.7%) used a case–control design [7–10,13,15,16], two studies (18.2%) adopted cross-sectional population designs assessing depressive symptoms or related phenotypes [12,14], and one study (9.1%) included a follow-up component in patients with cardiovascular disease, introducing a limited longitudinal perspective [17]. Overall, the evidence base is therefore predominantly derived from observational designs without prospective genetic risk modeling

Table 1. Comparison between studies that evaluated the effect of TNF- α gene variants polymorphisms and Major Depressive Disorder.

Lead Author	Country	Year	Title	Objective/ Study Types	Sample Size MDD (n)	Result Obtained	p-Value	Genotypic Frequency
Aamal Muhsen Kadhum [8]	Iraq	2021	Associations of Tumor Necrosis Factor- α G-308A (rs1800629) Gene Polymorphisms with Major Depressive Disorder	Analyze TNF- α gene polymorphisms in major depressive disorder using allele-specific PCR. Case-control study	MDD Case N° 17 Control N° 19	There was a weak association between TNF- α genotypes and MDD, but a significant association with allele frequency. Genotypes had a weak impact on MDD, but the distribution of alleles may have a potential role in the disease.	Genotypic frequency: GG: $p = 0.095$, GA: $p = 0.8009$ and AA: $p = 0.8009$ Allelic frequency: HWE (G vs. A) $p = 0.0001$	TNFA-308 G/A rs1800629 Cases MDD G/G = 29.4% (n = 5) G/A = 64.7% (n = 11) A/A = 11.8% (n = 2) Control G/G = 84.2% (n = 16) A/G = 15.8% (n = 3)
Margaret Tartter [12]	Australia	2015	Effects of Chronic Interpersonal Stress Exposure on Depressive Symptoms are Moderated by Genetic Variation at IL6 and IL1 β in Youth	Investigate functional SNPs in IL6 (−174G>C), IL1 β (−511C>T) and TNF (−308G>A) as moderators of the relationship between chronic stress and increased depressive symptoms in young people. Cross-sectional study	N° 444 Australian young adults W/depressive symptoms	No major effects of TNF were found, nor was there a relevant moderation effect of TNF on the reported depressive outcome.	TNF x chronic interpersonal stress $p = 0.11$ Depressive symptoms in response to non-interpersonal stress $p = 0.08$ TNF x non-interpersonal stress: $p = 0.57$ TNF x interpersonal stress: $p = 0.10$	
Agnieszka Jeleń [13]	Poland	2021	Preliminary investigation of two promoter region polymorphisms of the TNFA gene in patients with recurrent depressive disorder	Determine the frequency of TNFA G-308A (rs1800629) and T-1031C (rs1799964) SNPs in patients with recurrent depression and to assess their association with the development/progression and response to treatment. Case-control study	MDD Case 83 (M:25, F:58) Control 248	No significant difference in genotypes/alleles between cases and controls for G-308A and T-1031C; there was also no association with clinical/therapeutic variables.	G-308A genotypes $p = 0.5050$; alleles $p = 0.7442$. T-1031C genotypes $p = 0.7141$; alleles $p = 0.6961$. Therapeutic response (HDRS change): G-308A $p = 0.109$; T-1031C $p = 0.1361$. HWE $p > 0.05$	TNFA-308 G/A rs1800629 G/G 58 (69.9%) G/A 25 (30.1%) A/A 0 Controls G/G 172 (69.4%) G/A 72 (29.0%) A/A 4 (1.6%) TNFA-1031 T/C rs1799964: T/T 55 (66.3%) T/C 25 (30.1%) C/C 3 (3.6%) Controls T/T 167 (67.3%) T/C 76 (30.6%) C/C 5 (2.1%)

Table 1. Cont.

Lead Author	Country	Year	Title	Objective/Study Types	Sample Size MDD (n)	Result Obtained	p-Value	Genotypic Frequency
Anna Paola Cerri [9]	Italy	2009	The −308 (G/A) single nucleotide polymorphism in the TNF-α gene and the risk of major depression in the elderly	Investigate the association of TNF-α −308 (G/A) with late-onset major depression in elderly individuals without dementia. Case-control study	MDD Case N° 50 Control N° 240	Genotypic and allelic distribution differed between groups; E was more frequent in cases and associated with a higher risk (OR = 2.433).	Genotype $p = 0.007$; Alleles $p = 0.05$; OR GG = 2.433 (95%CI 1.09–5.43). Was in HWE no-mention p-value	TNFA-308 G/A rs1800629 Cases: G/G 42 (84%) G/A 8 (14.6%) A/A 0; Controls: G/G 164 (68.3%) G/A 65 (27.1%) A/A 11(4.6%)
Robyn Jane McQuaid [14]	Canada	2019	Understanding the Relation Between Early-Life Adversity and Depression Symptoms: The Moderating Role of Sex and an Interleukin-1β Gene Variant	Examine whether the SNPs IL-1β rs16944, IL-6 rs1800795, and TNF-α rs1800629 (−308 G/A) moderate the relationship between early adversity and depressive symptoms; to assess moderation by sex. Cross-sectional study	N° 475 university students Cross-sectional study	The TNF-α rs1800629 did not have significant interactions in the moderation model.	TNF-α: Childhood maltreatment $p = 0.87$ Depression scores $p = 0.76$	TNFA-308 G/A rs1800629 (N = 469 genotyped): G/G 324 (69.1%) G/A 133 (28.4%) A/A 12 (2.6%)

Table 2. Comparison between studies that evaluated the effect of TNF-α gene variants and Major Depressive Disorder in patients with cardiovascular diseases.

Lead Author	Country	Year	Title (Original/English)	Objective/Study Type	Sample Size (MDD)	Result Obtained	p-Value	Genotypic Frequency	Relationship Between Heart Problems and MDD Risk	Factors for Both Diseases
Opielak et al. [16]	Poland	2021	Effect of polymorphism rs1799964 in TNF-α gene on survival in depressive patients with chronic heart failure	Correlate rs1799964 (TNF-α) genotypes with clinical outcomes, cardiac/laboratory/nutritional parameters, and survival in patients with chronic heart failure (CHF) with depression. case-control study	66 chronic heart failure with depression (out of 94 CHF evaluated). 37 chronic heart failure without depression.	Genotype rs1799964 did not differ between depressed and non-depressed CHF patients. In depressed patients, CC was associated with lower EF%, worse NYHA, higher CRP/TNF-α, greater cachexia, and worse survival.	Ejection fraction(EF%) $p = 0.023$ NYHA examination $p = 0.033$ CRP $p = 0.003$ Cachexia incidence $p = 0.017$; TNF-α (pg/mL) $p < 0.001$.	TNFA-1031 rs1799964: CHF Depression (n = 66): C/C 10 (15.1%) C/T 25 (37.9%) T/T 31 (47.0%) CHF Non-depression (n = 37): C/C 4 (10.8%) C/T 13 (35.1%) T/T 20 (54.1%) HWE $p = 0.202$	Depression was frequent in CHF (70.2%) and is associated with a worse prognosis; the CC inflammatory genotype aggravated inflammation and the course of heart failure in depressed patients.	Inflammatory and nutritional axis: high CRP/TNF-α, anemia/low albumin and cachexia; cardiac factors: reduced EF; coexisting depression worsens quality of life and prognosis.

Table 2. Cont.

Lead Author	Country	Year	Title (Original/English)	Objective/Study Type	Sample Size (MDD)	Result Obtained	p-Value	Genotypic Frequency	Relationship Between Heart Problems and MDD Risk	Factors for Both Diseases
Kang et al. [17]	South Korea	2017	Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome	Investigate genetic predisposition for suicidal ideation (SI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the acute phase (≤ 2 weeks) and 1 year after ACS; to evaluate 10 polymorphisms (serotonergic, neurotrophic, carbon metabolism, and inflammatory cytokines). Cohort longitudinal study	ACS n = 969 (baseline)/711 (1 year); depression assessed by MINI (DSM-IV) in subgroup.	5-HTTLPR s allele associated with acute-phase SI after adjustment and Bonferroni; TNF- α -308G/A and IL-1 β variants were associated in uncorrected analyses but lost significance after Bonferroni; no significant genetic association for SI at 1 year.	TNF- α -308G/A Baseline sample $p = 0.168$ TNF- α -308G/A Follow-up sample $p = 0.983$	TNFA -308 G/A rs1800629 (Baseline): No SI (N = 774): G/G 635 (82.0%) G/A 125 (16.1%), A/A 14 (1.8%); SI (N = 195): G/G 146 (74.9%) G/A 48 (24.6%) A/A 1 (0.5%) TNF- α -308G/A (Follow-up): No SI (N = 624): G/G 508 (81.4%) G/A 107 (17.1%) A/A 9 (1.4%) SI (N = 87): G/G 69 (79.3%) G/A 17 (19.5%) A/A 1 (1.1%) HWE $p > 0.1$	ACS is a serious cardiovascular condition associated with a higher risk of depression; SI was analyzed as a depressive symptom post-ACS.	For SI/post-ACS depression: female sex, lower education level, unemployment, living alone, personal/family history of depression, and baseline depression; for cardiovascular severity: Killip, biomarkers (troponin I/CK-MB), and cardiac events.
Golimbet et al. [15]	Russia	2017	Association of inflammatory genes with neuroticism, anxiety and depression in male patients with coronary heart disease (Связь генов воспалительных факторов с невротизмом, тревожностью и депрессией у мужчин с ишемической болезнью сердца)	Examine the association of inflammatory polymorphisms (IL-4 -589C/T, IL-6 -174G/C, TNF- α -308G/A, CRP -717A/G) with depression and endophenotypes (neuroticism and trait anxiety) in men with coronary artery disease (CHD/IHD). case-control study	169 male patients with coronary heart disease. (91 individuals who did not have depression 78 patients with moderate to severe depression) 121 healthy controls	TNF- α -308G/A showed no association with coronary artery disease or with depression comorbid with coronary artery disease.	The p-values were not provided	TNFA -308 G/A rs1800629 MDD W/CHD: G/G 61 (78.2%) G/A 15 (19.2%) A/A 2 (2.6%) MDD no-CHD: G/G 70 (76.9%) G/A 18 (19.8%) A/A 3 (3.3%) Controls: G/G 96 (75.6%) G/A 29 (22.8%) A/A 2 (1.4%) Was in HWE no-mention p-value	Depression is common in CHD and worsens the course and quality of life; the authors propose inflammation as a shared mechanism between CHD and depression.	Systemic inflammation (IL-6, CRP, TNF- α) as a common pathway; genetic predisposition (IL-6/IL-4) may increase vulnerability to depression in patients with heart disease.

3.3. *TNF- α –308 G/A (rs1800629)*

The rs1800629 polymorphism was the most extensively investigated variant across the included studies, being evaluated in six of the eight MDD-only investigations. Despite its biological plausibility as a promoter-region variant that could influence *TNF- α* transcriptional activity, findings were heterogeneous across populations.

In the Polish study conducted by Jelen' et al. ($n = 83$ MDD cases; $n = 248$ controls), geno-type frequencies among MDD patients were distributed as follows: G/G 69.9% ($n = 58$), G/A 30.1% ($n = 25$), and A/A 0%. In the control group, genotype frequencies were G/G 69.4% ($n = 172$), G/A 29.0% ($n = 72$), and A/A 1.6% ($n = 4$). Statistical analysis revealed no significant difference in genotype distribution ($p = 0.5050$) or allele frequencies ($p = 0.7442$), indicating virtual equivalence between cases and controls in this cohort.

Similarly, Białek et al. ($n = 270$ cases; $n = 231$ controls) reported genotype frequencies in responders and non-responders that did not differ significantly in disease occurrence ($p = 0.616$ for genotype; $p = 0.644$ for alleles). Among responders, the genotype distribution was A/A 1.3%, G/A 29.3%, and G/G 69.3%, whereas among non-responders, the distribution was A/A 1.4%, G/A 26.0%, and G/G 72.6%. These proportions demonstrate minimal absolute variation (<3%) between groups.

In contrast, Cerri et al. ($n = 50$ elderly MDD cases; $n = 240$ controls) observed statistically significant differences in genotype distribution ($p = 0.007$). In their case–control study, the G/G genotype was present in 84% of cases compared to 68.3% of controls, corresponding to an odds ratio of 2.433 (95% CI: 1.09–5.43). The A/A genotype was absent among cases but observed in 4.6% of controls. This finding suggests a potential age-specific association.

Kadhum et al. ($n = 17$ cases; $n = 19$ controls) reported genotype frequencies among cases of G/G 29.4%, A/G 64.7%, and A/A 11.8%, whereas controls demonstrated G/G 84.2% and A/G 15.8%, with no A/A genotype observed. Although genotype-level comparisons yielded p -values of 0.095 and 0.8009 for specific contrasts, allele frequency comparison revealed statistical significance (G vs. A, $p = 0.0001$). However, given the small sample size and wide proportional differences, these findings must be interpreted cautiously.

Large population-based studies, including McQuaid et al. ($n = 469$ genotyped participants) and Tartter et al. ($n = 444$), did not demonstrate significant interaction effects between rs1800629 and depressive symptom scores (p -values ranging from 0.08 to 0.87), further supporting lack of robust association in broader community samples in their cross-sectional studies.

Collectively, although isolated positive findings were observed, particularly in elderly or small samples, the majority of data do not support a consistent association between rs1800629 and MDD susceptibility.

3.4. *TNF- α –857 C/T (rs1799724)*

The rs1799724 polymorphism was examined in two independent Chinese Case–control studies with relatively large sample sizes. Zhao et al. ($n = 807$ MDD cases; $n = 822$ controls) reported genotype frequencies among cases of T/T

5.9%, T/C 37.3%, and C/C 56.8%, compared to controls with T/T 5.6%, T/C 33.2%, and C/C 61.2%. Genotype distribution did not significantly differ between groups ($p = 0.18$), nor did allele frequency comparison ($p = 0.11$). However, when examining dimensional outcomes, T-allele carriers demonstrated significantly higher Hamilton Anxiety/Somatic subscale scores ($p = 0.002$) and higher TNF- α mRNA expression in the MDD group ($p = 0.029$), whereas overall TNF- α expression was elevated in MDD compared to controls ($p < 0.01$).

Zhou et al. ($n = 144$ MDD; $n = 111$ controls) similarly found no difference in genotype distribution ($p = 0.766$). However, neuroimaging analysis revealed a significant genotype $\times$ diagnosis interaction affecting gray matter volume in the right superior occipital gyrus, with voxel-level significance at $p < 0.001$ and cluster-level correction at $p < 0.05$ (AlphaSim corrected). T-allele carriers within the MDD group exhibited a greater reduction in cortical volume.

These findings consistently indicate absence of association with categorical diagnosis, but measurable effects on symptom dimensions and neuroanatomical correlates.

3.5. TNF- α -1031 T/C (rs1799964)

The rs1799964 polymorphism was evaluated in two Polish studies with differing conclusions regarding treatment response.

In Jelen' et al. ($n = 83$ cases; $n = 248$ controls), genotype frequencies among cases were T/T 66.3%, T/C 30.1%, and C/C 3.6%, compared to controls with T/T 67.3%, T/C 30.6%, and C/C 2.1%. Neither genotype ($p = 0.7141$) nor allele frequencies ($p = 0.6961$) differed significantly between groups.

Conversely, Białek et al. identified significant associations with antidepressant response. Among responders ($n = 150$), genotype distribution was T/T 62.7%, C/T 30.0%, and C/C 7.3%. Among non-responders ($n = 73$), T/T frequency increased to 82.2%, with C/T 16.4% and C/C 1.4%. The association between T/T genotype and poor response reached statistical significance ($p = 0.004$), and allele-level analysis similarly demonstrated significance for the T allele ($p = 0.003$). The absolute difference in T/T frequency between responders and non-responders exceeded 19 percentage points, suggesting a clinically relevant effect size within that cohort. Despite these findings, replication remains limited, and disease susceptibility itself was not associated with this variant.

3.6. TNF- α Polymorphisms in the Context of Cardiovascular Disease

Three studies investigated the association between *TNFA* polymorphisms and depressive symptoms or related psychiatric outcomes in populations with established cardiovascular disease, encompassing patients with acute coronary syndrome (ACS), chronic heart failure (CHF), and coronary heart disease (CHD). These studies not only evaluated psychiatric endpoints but also incorporated clinical cardiological parameters and inflammatory biomarkers, thereby allowing a multidimensional analysis of genetic influence in complex comorbid contexts. The principal characteristics and statistical findings of these

investigations are summarized in Table 2.

3.6.1. rs1800629 (−308 G/A) in Cardiovascular Populations

The rs1800629 polymorphism was evaluated in two cardiovascular cohorts. In the large prospective study conducted by Kang et al., which included 969 patients assessed during the acute phase of ACS and 711 reassessed after one year, genotype distributions were analyzed in relation to suicidal ideation (SI), considered a clinically relevant depressive manifestation in this population.

At baseline, among patients without suicidal ideation ($n = 774$), genotype frequencies were as follows: G/G, 82.0% ($n = 635$); G/A, 16.1% ($n = 125$); and A/A, 1.8% ($n = 14$). Among those presenting suicidal ideation ($n = 195$), genotype distribution was G/G 74.9% ($n = 146$), G/A 24.6% ($n = 48$), and A/A 0.5% ($n = 1$). Although the proportion of heterozygous individuals (G/A) was numerically higher among patients with suicidal ideation (24.6% versus 16.1%), statistical analysis did not demonstrate a significant association after adjustment and Bonferroni correction (baseline $p = 0.168$).

At one-year follow-up, genotype distributions remained similar between groups. Among patients without suicidal ideation ($n = 624$), frequencies were G/G 81.4% ($n = 508$), G/A 17.1% ($n = 107$), and A/A 1.4% ($n = 9$), whereas in those with persistent or emergent suicidal ideation ($n = 87$), frequencies were G/G 79.3% ($n = 69$), G/A 19.5% ($n = 17$), and A/A 1.1% ($n = 1$). The association remained non-significant ($p = 0.983$). These findings indicate that although minor proportional differences were observed, particularly in heterozygous frequency, they did not translate into statistically robust associations when controlling for multiple testing.

Similarly, Golimbet et al. evaluated rs1800629 in a cohort of 169 male patients with coronary heart disease, of whom 78 presented moderate to severe depression, and 91 did not. Genotype frequencies among depressed CHD patients were G/G 78.2%, G/A 19.2%, and A/A 2.6%, while among non-depressed CHD patients, frequencies were G/G 76.9%, G/A 19.8%, and A/A 3.3%. In healthy controls ($n = 121$), genotype distribution was G/G 75.6%, G/A 22.8%, and A/A 1.4%. Although slight variations in A/A frequency were observed between groups (2.6% in depressed CHD versus 1.4% in controls), no statistically significant associations were reported. The authors noted that the limited sample size might have reduced statistical power to detect small genetic effects.

Collectively, these data do not demonstrate consistent evidence supporting rs1800629 as a determinant of depressive manifestations within cardiovascular disease populations.

3.6.2. rs1799964 (−1031 T/C) in Chronic Heart Failure

In contrast to rs1800629, the rs1799964 polymorphism demonstrated clinically relevant associations in the context of chronic heart failure with comorbid depression in the study by Opielak et al.

Among patients with CHF and coexisting depression ($n = 66$), genotype distribution was C/C 15.1% ($n = 10$), C/T 37.9% ($n = 25$), and T/T 47.0% ($n = 31$). Among CHF patients without depression ($n = 37$), genotype distribution was C/C 10.8% ($n = 4$), C/T 35.1% ($n = 13$), and T/T 54.1% ($n = 20$). Although genotype frequencies did not differ significantly between depressed and non-depressed CHF groups in terms of psychiatric diagnosis per se, significant differences emerged when analyzing clinical severity and inflammatory parameters within the depressed subgroup.

Specifically, carriers of the C/C genotype exhibited a significantly lower left ventricular ejection fraction than carriers of other genotypes ($p = 0.023$), indicating reduced cardiac systolic performance. Furthermore, a worse New York Heart Association (NYHA) functional class was observed among C/C carriers ($p = 0.033$), suggesting more advanced symptomatic heart failure.

Inflammatory markers were also significantly elevated in C/C carriers. Circulating C-reactive protein levels were higher ($p = 0.003$), and plasma TNF- α concentrations demonstrated strong statistical significance ($p < 0.001$). Additionally, the incidence of cardiac cachexia was more frequent in C/C individuals ($p = 0.017$). Survival analysis indicated reduced survival probability among depressed CHF patients carrying the C/C genotype, although exact hazard ratios were not detailed in the summary table.

The magnitude and consistency of these associations across multiple clinical endpoints—cardiac function, inflammatory biomarkers, and survival—distinguish rs1799964 as the only variant among those studied to demonstrate coherent prognostic relevance within cardiovascular–psychiatric comorbidity.

3.6.3. Synthesis of Cardiovascular Findings

When considering the three cardiovascular studies collectively, no consistent association was identified between *TNFA* promoter polymorphisms and the categorical presence of depressive diagnosis within cardiovascular disease populations. However, rs1799964 demonstrated statistically significant associations with markers of cardiac dysfunction and systemic inflammation in patients presenting both heart failure and depression. These findings indicate that within cardiovascular contexts characterized by heightened inflammatory activity, specific *TNFA* variants may exert measurable influence on clinical severity and prognosis, rather than on primary susceptibility to depressive symptoms.

In this context, cardiovascular variables were considered as potential modifiers of the association between inflammatory gene polymorphisms and depression, rather than primary outcomes. Given the well-established link between cardiovascular disease, inflammation, and depressive symptoms, these factors may influence the observed genetic associations and should be interpreted as interacting components within a broader patho-physiological framework.

3.7. Quality Assessment

The methodological reporting quality of the included studies was evaluated

using the adapted Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) framework, comprising 25 items covering key domains of study design, variable definition, genotyping procedures, statistical modeling, and transparency of reporting.

Across the eight studies evaluating MDD without cardiovascular comorbidity, GRIPS scores ranged from 17 to 23 out of 25 items, with a mean of 20.0 ± 3.0 and a median of 20.5 (Table S2). This distribution indicates moderate-to-high overall reporting completeness, with relatively limited dispersion between studies. Only one investigation scored below the predefined 75% adequacy threshold (i.e., fewer than 19 items fulfilled), although this study was retained because it met core eligibility criteria and provided extractable genotype data. The three studies examining cardiovascular populations demonstrated similarly consistent reporting patterns, with scores ranging from 19 to 21 and a mean of 19.67 ± 1.15 (Table S2). The narrow standard deviation in this subgroup reflects a relatively homogeneous reporting structure among these investigations.

At the domain level, most studies adequately reported fundamental elements such as study design, participant eligibility criteria, diagnostic definitions, genotyping methodology, and primary statistical comparisons. Definitions of genetic variants followed standardized nomenclature in nearly all included articles, and genotyping techniques were generally described with sufficient detail to permit methodological interpretation.

However, variability was observed in specific methodological domains. In particular, the reporting of procedures for handling missing data was inconsistent across studies. While several investigations explicitly stated how incomplete datasets were managed, others did not clarify whether imputation, case exclusion, or sensitivity analyses were performed.

Similarly, formal validation of predictive or risk models—when applicable—was rarely reported. Only a minority of studies included any form of model validation or assessment of predictive performance metrics. Subgroup and interaction analyses were variably described, with some studies explicitly detailing exploratory analyses, whereas others did not specify whether additional stratified analyses were conducted beyond primary comparisons.

Another domain exhibiting heterogeneity concerned the reporting of risk distribution metrics and adjusted effect estimates. While most studies presented unadjusted genotype comparisons and corresponding *p*-values, fewer provided multivariable-adjusted effect sizes or confidence intervals. Measures of model fit and predictive ability were rarely detailed, particularly in studies focused solely on association rather than prediction.

Importantly, none of the included studies achieved full compliance with all 25 GRIPS items. The most commonly unfulfilled items related to explicit validation procedures, comprehensive reporting of predictive performance measures, and detailed description of model-building strategies. Despite these limitations, the overall distribution of scores suggests that most studies provided sufficient methodological transparency to permit qualitative synthesis and interpretation.

of genetic associations. However, heterogeneity in reporting depth, statistical modeling approaches, and control of potential confounding variables underscores the methodological variability present in the available literature.

4. Discussion

The present systematic review synthesized and critically evaluated the available evidence regarding the association between *TNFA* gene polymorphisms and major depressive disorder (MDD), including clinical phenotypes, antidepressant response, and psychiatric manifestations in the context of cardiovascular comorbidity. Although inflammatory dys-regulation is increasingly recognized as a relevant biological component of depression, the cumulative evidence derived from the included studies does not support a consistent or robust role for promoter-region *TNFA* polymorphisms as primary susceptibility determinants for MDD.

The inflammatory hypothesis of depression has been progressively refined in recent years. Contemporary models describe a cascade involving oxidative stress, reactive oxygen species (ROS), activation of microglia and astrocytes, and subsequent release of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α , IL-6, and IL-1 β [1]. This framework positions inflammatory signaling as a mediator capable of influencing synaptic plasticity, neurotransmission, and neural circuit integrity. Furthermore, systemic inflammation has been proposed as a biological interface linking MDD with comorbid medical conditions, particularly cardiovascular disease [3].

Peripheral biomarker studies provide additional empirical support for TNF- α involvement in depressive states. Elevated circulating TNF- α concentrations have been

documented in adults with MDD compared to healthy controls [17], and inflammatory markers have been shown to correlate with symptom severity in validated scales such as the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [15,16]. These data collectively reinforce the relevance of inflammatory activation in depressive phenotypes. However, elevated protein levels do not necessarily imply that common promoter polymorphisms within the *TNFA* gene exert a strong etiological influence on disease onset.

Among the variants examined, rs1800629 (−308 G/A) was the most extensively studied. Across multiple populations, larger case–control investigations frequently demonstrated nearly identical genotype and allele distributions between MDD patients and controls. Although isolated associations were observed in specific subgroups—most notably in elderly population—the lack of consistent replication across independent and ethnically diverse samples suggests that rs1800629 does not function as a universal genetic risk factor. Instead, any potential influence appears to be modest and context-dependent, potentially modulated by age, environmental exposures, or interaction with other biological pathways. The rs1799724 (−857 C/T) polymorphism exhibited a similar pattern. While no consistent association was identified with categorical MDD diagnosis, it

was linked to dimensional symptom expression and altered TNF- α mRNA levels in affected individuals. These findings are compatible with dimensional models of depression, in which inflammatory genetic variants may influence symptom severity or neurobiological endophenotypes without determining disease susceptibility per se [16].

The rs1799964 (−1031 T/C) variant did not demonstrate consistent association with MDD occurrence but showed potential relevance in two clinically distinct contexts. First, one study identified a significant association between the T/T genotype and reduced antidepressant response, suggesting a possible pharmacogenetic effect. Second, in patients with chronic heart failure and comorbid depression, the C/C genotype was associated with markers of worse cardiac function, elevated inflammatory biomarkers, increased cachexia, and reduced survival. These findings indicate that within biologically stressed systems characterized by heightened inflammatory activation, *TNFA* genetic variation may exert measurable effects on clinical severity and prognosis.

The cardiovascular subgroup analyses further support the relevance of inflammation as a shared biological pathway linking psychiatric and cardiac disorders [3]. In large cohorts of patients with acute coronary syndrome, rs1800629 did not demonstrate a significant association with suicidal ideation after correction for multiple comparisons. In contrast, rs1799964 exhibited consistent associations with inflammatory and prognostic markers in chronic heart failure, reinforcing the possibility that genetic effects become more evident in contexts of sustained systemic inflammation.

The discrepancy between robust evidence of increased TNF- α protein levels in depression [16] and the inconsistent associations observed for promoter polymorphisms under-scores the complexity of inflammatory gene regulation. Cytokine expression is influenced by multilayered mechanisms, including epigenetic modifications and post-transcriptional regulation. Evidence indicating altered TNF-related regulatory pathways in suicide cases, including microRNA-mediated modulation, further illustrates that inflammatory gene activity may be governed by mechanisms not fully captured by single-nucleotide polymorphism analysis [17]. Thus, the absence of strong associations at the level of promoter polymorphisms does not invalidate the inflammatory hypothesis of depression but rather highlights the multifactorial and multilayered nature of its regulation [1,3].

Taken together, the findings of this review suggest that *TNFA* promoter polymorphisms are unlikely to function as strong, independent determinants of MDD risk. Rather, they may operate as modulatory factors whose influence becomes detectable under specific biological or clinical conditions, such as heightened inflammatory burden, pharmacological exposure, or cardiovascular comorbidity. This interpretation aligns with integrative models of depression that incorporate genetic susceptibility, immune activation, oxidative stress, and systemic health status into a unified framework [1,3].

The observed heterogeneity in genetic associations may be explained by complex biological mechanisms underlying depression. In addition to single-gene effects, depression is increasingly understood as a polygenic disorder influenced by the cumulative effect of multiple genetic variants. Furthermore, epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone regulation, may modulate gene expression in response to environmental exposures. Gene–environment interactions, including stress, lifestyle factors, and comorbid conditions, likely play a critical role in shaping inflammatory responses and susceptibility to depression.

This review has several limitations that should be considered. First, the heterogeneity among included studies, including differences in study design, population characteristics, and diagnostic criteria, may have influenced the consistency of the findings. Second, the inclusion of studies with small sample sizes may have increased the risk of bias and reduced statistical robustness. Third, the predominantly observational nature of the included studies limits causal inference. Finally, variability in the assessment of depression and inflammatory markers across studies may have contributed to discrepancies in the reported associations. Despite these limitations, the present review provides a structured synthesis of available genetic evidence and clarifies the current state of knowledge regarding *TNFA* polymorphisms in depression. By distinguishing between disease susceptibility, symptom modulation, pharmacogenetic effects, and cardiovascular prognostic relevance, this analysis contributes to a more nuanced understanding of the interface between inflammatory genetics and psychiatric outcomes. Future investigations integrating genomic, transcriptomic, and inflammatory biomarker data in adequately powered and ethnically diverse cohorts may further elucidate the clinical relevance of *TNFA* variation in depressive disorders and related comorbid conditions.

5. Conclusions

The present systematic review evaluated the association between *TNFA* gene polymorphisms and major depressive disorder, including clinical phenotypes, antidepressant response, and psychiatric manifestations in the context of cardiovascular comorbidity. The available evidence does not support a consistent or robust role for promoter-region *TNFA* variants—particularly rs1800629 (−308 G/A), rs1799724 (−857 C/T), and rs1799964 (−1031 T/C)—as primary susceptibility factors for MDD.

Across diverse populations and study designs, genotype and allele distributions were generally comparable between individuals with MDD and controls. Although isolated associations were identified in specific subgroups, these findings were not consistently replicated across independent cohorts. Notably, certain variants demonstrated associations with intermediate phenotypes, including symptom dimensions, inflammatory markers, treatment response, and cardiovascular prognostic markers, suggesting a context-dependent, modulatory rather than etiological role.

In cardiovascular populations characterized by heightened inflammatory burden, rs1799964 showed associations with markers of cardiac dysfunction and adverse clinical outcomes, suggesting that the clinical impact of *TNFA* variation may be more pronounced in biologically stressed systems. However, replication remains limited, and the strength of evidence does not support clinical implementation at this stage.

Overall, *TNFA* promoter polymorphisms appear unlikely to function as strong in-dependent determinants of major depressive disorder. Future research should prioritize adequately powered, ethnically diverse cohorts with standardized phenotypic character-ization and integrative approaches combining genetic, inflammatory, and clinical data to clarify the potential contribution of inflammatory genetic variability within depressive disorders and related comorbid conditions.

In conclusion, the findings suggest that inflammatory gene polymorphisms may be associated with depression, although these associations appear to be context-dependent and influenced by multiple biological and environmental factors. Future studies with larger, well-characterized samples and standardized methodologies are needed to clarify these relationships and improve the understanding of the genetic contribution to depression.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines14040922/s1>, Table S1: PRISMA_2020_checklist_TNF-alfa and TDM; Table S2: Quality Evaluation of articles according to the adapted GRIPS guideline [18].

Author Contributions: Conceptualization, A.A.F.S., Y.R.G., D.M.T.T., B.R.G., A.S.R.P., L.S.S.B., C.F.F. and C.M.d.S.S.; methodology, A.A.F.S. and C.M.d.S.S.; formal analysis, A.A.F.S., Y.R.G., D.M.T.T., B.R.G., A.S.R.P., L.S.S.B., C.F.F. and C.M.d.S.S.; investigation, A.A.F.S. and C.M.d.S.S.; resources, Y.R.G., D.M.T.T., B.R.G., A.S.R.P., L.S.S.B. and C.F.F.; data curation, A.A.F.S. and C.M.d.S.S.; writing—original draft preparation, A.A.F.S.; writing—review and editing, C.M.d.S.S.; visualization, A.A.F.S.; supervision, I.C.R.d.S.; project administration, I.C.R.d.S.; funding acquisition, I.C.R.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was CAPES—Finance Code: 001; SEI n° 00193-00002187/2023-24—Notice 09/2023—Spontaneous Demand FAPDF and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) with the Ministry of Health/Department of Science and Technology (MS/Decit), Finance Code: 444755/2023-3. UnB-DPG-DPI—0022022.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data used in the review are those from the article's bibliographic references. Articles that met the inclusion criteria were analyzed according to the Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) guideline to determine their quality. We used other bibliographic references only to discuss or clarify points from the selected articles presented in Tables 1 and 2.

Acknowledgments: During the preparation of this manuscript/study, the author(s) used Grammarly and Mendeley for the purposes of superficial text editing (e.g., grammar, spelling, and punctuation) and reference management, respectively. The authors have reviewed and edited the output and take full responsibility for the content of this publication.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Cui, L.; Li, S.; Wang, S.; Wu, X.; Liu, Y.; Yu, W.; Wang, Y.; Tang, Y.; Xia, M.; Li, B. Major Depressive Disorder: Hypothesis, Mechanism, Prevention and Treatment. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2024**, *9*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Psychiatric Association, A. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5—5a Edição*; Artmed: Porto Alegre, Brazil, 2019; Volume 5, ISBN 9788582710890.
3. Vitali, E.; Cattane, N.; D'Aprile, I.; Petrillo, G.; Cattaneo, A. Systemic Inflammation at the Crossroad of Major Depressive Disorder and Comorbidities: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 9382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. World Health Organization. *World Mental Health Report: Transforming Mental Health for All*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
5. Kamran, M.; Bibi, F.; Rehman, A.U.; Morris, D.W. Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings. *Genes* **2022**, *13*, 646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Zhou, R.; Wang, F.; Zhao, G.; Xia, W.; Peng, D.; Mao, R.; Xu, J.; Wang, Z.; Hong, W.; Zhang, C.; et al. Effects of Tumor Necrosis Factor- α Polymorphism on the Brain Structural Changes of the Patients with Major Depressive Disorder. *Transl. Psychiatry* **2018**, *8*, 217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Zhao, J.; Hua, S.; Wang, W.; Fan, W.; Tang, W.; Zhang, Y.; Zhang, C. Identification of TNFA Influencing MDD Risk and Clinical Features in Han Chinese. *Cytokine* **2020**, *129*, 155030. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Kadhum, A.M.; Abd Al-Kadim, B.M.; Kareem, T.C.; Nayyef, A.A.; Al-Terehi, M.N. Associations of Tumor Necrosis Factor- α G-308A (Rs1800629) Gene Polymorphisms with Major Depressive Disorder. *NeuroQuantology* **2021**, *19*, 133–136. [[CrossRef](#)]
9. Cerri, A.P.; Arosio, B.; Viazzoli, C.; Confalonieri, R.; Vergani, C.; Annoni, G. The -308 (G/A) Single Nucleotide Polymorphism in the TNF- α Gene and the Risk of Major Depression in the Elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2009**, *25*, 219–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Bialek, K.; Czarny, P.; Watala, C.; Synowiec, E.; Wigner, P.; Bijak, M.; Talarowska, M.; Galecki, P.; Szemraj, J.; Sliwinski, T. Preliminary Study of the Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of IL-1 α , IL-1 β and TNF- α Genes on the Occurrence, Severity and Treatment Effectiveness of the Major Depressive Disorder. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2020**, *40*, 1049–1056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Lawson, D.J.; Davies, N.M.; Haworth, S.; Ashraf, B.; Howe, L.; Crawford, A.; Hemani, G.; Davey Smith, G.; Timpson, N.J. Is Population Structure in the Genetic Biobank Era Irrelevant, a Challenge, or an Opportunity? *Hum. Genet.* **2020**, *139*, 23–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Tartter, M.; Hammen, C.; Bower, J.E.; Brennan, P.A.; Cole, S. Effects of Chronic Interpersonal Stress Exposure on Depressive Symptoms Are Moderated by Genetic Variation at IL6 and IL1 β in Youth. *Brain Behav. Immun.* **2015**, *46*, 104–111. [[CrossRef](#)]
13. Jeleń, A.; Z'ebrowska-Nawrocka, M.; Szmajda-Krygier, D.; Mazur, K.; Galecki, P.; Balcerzak, E. Preliminary Investigation of Two Promoter Region Polymorphisms of the Tnfa Gene in Patients with Recurrent Depressive Disorder. *Biomed. Rep.* **2021**, *15*, 105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. McQuaid, R.J.; Gabrys, R.L.; McInnis, O.A.; Anisman, H.; Matheson, K. Understanding the Relation between Early-Life Adversity and Depression Symptoms: The Moderating Role of Sex and an Interleukin-1 β Gene Variant. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Golimbet, V.E.; Volel, B.A.; Korovaitseva, G.I.; Kasparov, S.V.; Kondratiev, N.V.; Kopylov, F.Y. Association of Inflammatory Genes with Neuroticism, Anxiety and Depression in Male Patients with Coronary Heart Disease. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova* **2017**, *117*, 74–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Opielak, G.; Powrózek, T.; Skwarek-Dziewanowska, A.; Sobieszek, G.; Rahnama-Hezavah, M.; Małeczka-Massalska, T. Effect of Polymorphism Rs1799964 in TNF- α Gene on Survival in Depressive Patients with Chronic Heart Failure. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2021**, *25*, 6652–6659. [[PubMed](#)]

17. Kang, H.-J.; Bae, K.-Y.; Kim, S.-W.; Shin, I.-S.; Hong, Y.J.; Ahn, Y.; Ho Jeong, M.; Yoon, J.-S.; Kim, J.-M. Genetic Predisposition toward Suicidal Ideation in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Oncotarget* **2017**, *8*, 94951. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.