



ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

ANDRÉ LUIZ GOMES PRIETO; JETER TAVEIRA DOS SANTOS; MARIA EDUARDA MONTEIRO DA SILVA MARQUES; NAYRA FERNANDES DA COSTA; STEFANY CRISTINA DE JESUS ALVES.

RESUMO

Introdução: Os transtornos psiquiátricos, especialmente o transtorno depressivo maior, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno bipolar, são reconhecidos pela OMS como algumas das principais causas de incapacidade global. Antes vistos como doenças “mentais” primárias, hoje são compreendidos como condições sistêmicas que envolvem alterações em sistemas neurotransmissores, imunológicos e endócrinos. Evidências clínicas mostram associação entre esses transtornos e inflamação crônica de baixo grau, o que aumenta a morbidade e mortalidade. Diversas hipóteses investigam como o sistema imunológico inato modula a função cerebral, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção desses quadros. Assim, este trabalho revisa evidências sobre a associação entre transtornos psiquiátricos e alterações imunológicas, destacando o papel fisiopatológico da inflamação crônica. **Material E Métodos:** Foi realizada uma revisão qualitativa e descritiva usando os descritores “mental disorders AND inflammation AND cytokines AND immune system” na base PubMed. Foram incluídos artigos em português ou inglês, gratuitos e publicados de 2011 a 2025, no formato de livros, documentos e ensaios clínicos (randomizados ou não). Artigos que não atendiam aos critérios ou sem dados relevantes foram excluídos. Após análise, foram selecionados nove (9) artigos entre treze (13) localizados. **Resultados E Discussão:** Estudos mostram correlação entre inflamação e transtornos mentais. Um ensaio com pacientes com transtorno depressivo maior submetidos à hipertermia global indicou alterações de IL-6 e melhora clínica sustentada. Também foram observadas reduções de IL-6 e TNF- α após Terapia Cognitivo-Comportamental. Em usuários de drogas ilícitas, identificou-se aumento de lipopolissacarídeos, PCR e citocinas pró-inflamatórias. Outro estudo demonstrou redução de neuroinflamação e melhora clínica após infusão de imunoglobulinas em crianças com Transtorno do Espectro Autista. Além disso, ensaios clínicos mostraram que intervenções para insônia reduzem marcadores inflamatórios, enquanto a privação de sono aumenta os níveis de IL-6, TNF e PCR. **Conclusão:** Os dados reforçam que processos inflamatórios influenciam diretamente a fisiopatologia de diversos transtornos mentais e que intervenções terapêuticas podem reduzir marcadores inflamatórios e melhorar os quadros clínicos.

Palavras-chave: distúrbios; citocinas; mente.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, há evidências clínicas que indicam uma associação significativa entre determinados transtornos psiquiátricos, especialmente os transtornos do humor, e alterações na função imunológica. Diversas hipóteses recentes propõem que componentes do sistema imunológico inato podem regular a função cerebral tanto em níveis celulares quanto sistêmicos, estando possivelmente envolvidos na etiopatogenia de transtornos como depressão, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno bipolar. A depressão e outros transtornos de

humor figuram entre as principais causas de incapacidade global, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Tradicionalmente classificados como transtornos “mentais” primários, tais condições vêm sendo progressivamente compreendidas como síndromes sistêmicas, caracterizadas por alterações que se manifestam em múltiplos níveis, desde processos moleculares até sistemas complexos, e que envolvem diferentes vias fisiopatológicas, incluindo componentes neurotransmissores, imunológicos e endócrinos. No contexto imunológico, destaca-se a presença recorrente de uma inflamação crônica de baixo grau em indivíduos com transtornos de humor. Esse perfil pró-inflamatório está associado a um aumento nas taxas de morbidade e mortalidade, reforçando a importância do componente inflamatório na compreensão desses quadros clínicos. Diversos estudos sustentam a existência de uma relação bidirecional entre os processos inflamatórios e os transtornos psiquiátricos. A depressão, por exemplo, pode facilitar reações inflamatórias, enquanto a inflamação, por sua vez, contribui para o desenvolvimento, manutenção e agravamento de sintomas depressivos e de outras manifestações neuropsiquiátricas. Nessa perspectiva, pacientes acometidos por esses transtornos frequentemente apresentam características clássicas de inflamação, incluindo níveis circulantes elevados de indutores inflamatórios, ativação de sensores imunológicos e a presença de mediadores inflamatórios com efeitos sistêmicos. A literatura científica destaca que a inflamação exerce papel central na fisiopatologia e na evolução clínica desses quadros, influenciando negativamente o funcionamento neuropsicológico. Citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, afetam o humor e os processos cognitivos, principalmente por meio de mecanismos como a redução dos níveis de monoaminas cerebrais, a ativação exacerbada de respostas neuroendócrinas, o favorecimento da excitotoxicidade, decorrente do aumento dos níveis de glutamato, e a consequente limitação da plasticidade cerebral. Diante desse cenário, este trabalho revisa as principais evidências sobre a associação entre transtornos psiquiátricos e alterações imunológicas, discutindo o potencial papel fisiopatológico da inflamação crônica na gênese e progressão dessas condições.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura de natureza qualitativa e caráter descritivo, com o objetivo de reunir e analisar criticamente evidências científicas acerca da relação entre processos inflamatórios e transtornos mentais. Para a construção do referencial teórico, foram utilizados os descritores “mental disorders AND inflammation AND cytokines AND immune system”, os quais foram aplicados na base de dados PubMed. A seleção dos materiais considerou exclusivamente artigos disponíveis integralmente e de forma gratuita, redigidos em português ou inglês, e publicados no período compreendido entre os anos de 2011 e 2025. Foram incluídos estudos publicados no formato de livros e documentos científicos, bem como ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados. Por outro lado, foram excluídos todos os artigos que não atendiam aos critérios previamente estabelecidos, além daqueles que, com base na leitura dos resumos, não apresentaram dados pertinentes ou suficientemente relevantes aos objetivos centrais da pesquisa. Após a aplicação dos descritores e dos filtros mencionados, foram inicialmente identificados treze (13) artigos. Destes, nove (9) atenderam plenamente aos critérios de inclusão e foram incorporados à análise, enquanto quatro (4) foram excluídos após avaliação criteriosa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma série de estudos mostra a correlação entre processos inflamatórios e o desenvolvimento de transtornos mentais em indivíduos. Um artigo publicado retrata um ensaio realizado com pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior (TDM), no qual esses foram expostos à hipertermia global, uma técnica terapêutica que consiste no aumento da temperatura corporal de forma controlada, com o fim de tratar determinadas condições médicas.

Trinta participantes que atendiam aos critérios diagnósticos do transtorno do DSM-IV-TR foram selecionados de forma aleatória para receber uma única sessão do tratamento ou uma forma simulada do procedimento. O quadro de TDM foi avaliado no início do estudo e 1, 2, 4 e 6 semanas após o tratamento através da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e observou-se uma melhora expressiva dos sintomas depressivos, em comparação com o grupo placebo. Também foram observadas as concentrações de citocinas plasmáticas no início do estudo, imediatamente após a realização do procedimento, depois de 1 e 4 semanas do tratamento, culminando em uma alteração nos níveis séricos da interleucina-6 (IL-6) plasmática - importante citocina pró-inflamatória - imediatamente após o procedimento. Foi observado um efeito antidepressivo rápido e sustentado nos pacientes submetidos a hipertermia global, o que aponta para uma relação entre inflamação e o TDM. Referente a essa mesma condição clínica, outro ensaio clínico randomizado também avaliou a concentração da IL-6, observando uma redução na concentração circulante dessa interleucina e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), por meio de uma medição realizada por kit ELISA, em pacientes portadores dessa condição submetidos à Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC).

Outro estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), aponta o aumento de níveis de marcadores inflamatórios em usuários de drogas ilícitas. A pesquisa consistiu na realização de um ensaio clínico randomizado com 81 homens, dos quais 21 eram usuários exclusivos de cannabis, 12 faziam uso de cocaína, 27 utilizavam rotineiramente ambas as substâncias e 21 compunham o grupo controle, sem histórico de uso de drogas. Foram avaliados os níveis de CD14 solúvel, lipopolissacarídeos circulantes (LPS), citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) e regulatórias (IL-10), além da proteína C reativa (PCR), peroxidação lipídica (TBARS) e tios totais no sangue periférico. Os resultados evidenciaram um aumento significativo nos níveis sistêmicos de LPS, PCR, IL-6 e na razão IL-6/IL-10 nos usuários de substâncias, caracterizando um claro perfil pró-inflamatório. Tal achado indica que o uso crônico de drogas pode desencadear uma resposta imune exacerbada, comprometendo o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias. Além disso, a elevação dos marcadores de estresse oxidativo sugere a participação de mecanismos adicionais na fisiopatologia associada ao uso de substâncias psicoativas. Esses dados reforçam a hipótese de que os transtornos por uso de substâncias estão intimamente ligados a alterações imunológicas e inflamatórias persistentes, com possíveis repercussões sobre a saúde mental dos indivíduos afetados.

Ademais, outro artigo demonstra a relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e neuroinflamação. Nesse estudo, 17 participantes foram selecionados com base no diagnóstico de TEA, transtorno de Asperger ou transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, dentre os quais, 14 concluíram o estudo e receberam tratamento por infusão de imunoglobulina intravenosa (IGIV), na dose de 1g/kg, em dez ciclos durante 21 dias. As primeiras observações consistiram em melhora do quadro clínico, aferida pela realização de testes cognitivos e comportamentais padronizados (Lista de Verificação de Comunicação Infantil [CCC-2], Escala de Responsividade Social [SRS], Lista de Verificação de Comportamento Aberrante [ABC], Impressões Clínicas Globais - Gravidade [CGI-S] e Melhora [CGI-I], Cronograma de Observação para Diagnóstico do Autismo [ADOS] e Teste de Vocabulário de Imagens Peabody [PPVT]). Os desfechos secundários consistiram em biomarcadores experimentais, como CD154, receptor do tipo Toll 4 (TLR4), células B de memória, FOXP3 e estimulação de linfócitos. Durante a conclusão da pesquisa, foram observadas reduções estatisticamente significativas dos marcadores de neuroinflamação, em conjunto com melhora dos sinais e sintomas dos pacientes, constatando a relação entre o processo inflamatório e o transtorno em questão.

Com relação a transtornos do sono, a realização de procedimentos terapêuticos capazes de gerar melhora no quadro clínico estão ligados a redução de processos inflamatórios. Em um

ensaio clínico randomizado, 123 idosos com insônia foram submetidos, de forma aleatória, à terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-1), à tai chi chuan (TCC) e a um seminário educativo sobre sono, sob a forma de controle ativo, com sessões semanais de 2 horas ao longo de 4 meses, com acompanhamento aos 7 e 16 meses. Foram aferidos os níveis de PCR no início do estudo, depois de 4 meses e 16 meses, além da produção de citocinas pró-inflamatórias ativadas pelo TLR4 em monócitos no início do estudo e depois de 2, 4, 7 e 16 meses; e do perfil transcricional genômico completo no início do estudo e no 4º mês. No primeiro grupo estudado (TCC-1), foi verificada uma diminuição dos níveis de PCR, da produção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e da expressão gênica pró-inflamatória, já no segundo (TCC), foi reduzida marginalmente a PCR, a produção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e a expressão gênica pró-inflamatória reduziu significativamente, além das análises bioinformáticas baseadas no promotor TELiS terem indicado atividade reduzida do fator nuclear κ B e do fator AP-1 em ambos os tratamentos. Outro trabalho publicado confirma essa correlação entre inflamação e sono prejudicado. Em modelos experimentais humanos, a privação parcial do sono demonstrou ativar a expressão celular da IL-6 e do fator de necrose tumoral (TNF), bem como aumentar a expressão gênica inflamatória. Outrossim, a restrição prolongada do sono experimental promove o aumento da produção celular de IL-6, que não se normaliza após o sono de recuperação, além de diversos relatos de elevações nos níveis circulantes de TNF, IL-6 e PCR após privação de sono em outros estudos experimentais.

4 CONCLUSÃO

Em síntese, os dados apresentados reforçam de maneira contundente a compreensão de que os processos inflamatórios não apenas acompanham os transtornos mentais como meros epifenômenos, mas exercem influência direta e ativa sobre sua fisiopatologia. Evidências robustas apontam para a elevação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além do aumento nos níveis sistêmicos de lipopolissacarídeos circulantes (LPS) e da proteína C reativa (PCR), como componentes frequentes em diversas condições psiquiátricas. Tais alterações inflamatórias têm sido sistematicamente observadas em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), distúrbios do sono, Transtorno do Espectro Autista (TEA) e nos transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas. Adicionalmente, os achados demonstram que a exposição a fatores externos estressores, como a privação crônica de sono e o consumo de drogas ilícitas, atua como catalisadora da ativação imunológica, intensificando a resposta inflamatória por meio do aumento da razão IL-6/IL-10 e da expressão de genes envolvidos na mediação de processos inflamatórios. Esse contexto sugere um ciclo de retroalimentação entre disfunções neuropsiquiátricas e desequilíbrios imunológicos, o que reforça a necessidade de intervenções que atuem sobre ambas as esferas. Nesse sentido, estratégias terapêuticas como a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), a administração intravenosa de imunoglobulinas e protocolos específicos voltados ao tratamento da insônia – condição intimamente relacionada a alterações imunológicas – vêm demonstrando não apenas eficácia clínica na redução dos sintomas, mas também impacto mensurável na modulação de marcadores inflamatórios. Assim, a concepção da neuroinflamação como elo funcional entre o sistema imunológico e os transtornos mentais inaugura novas perspectivas para a prática psiquiátrica, favorecendo uma abordagem integrativa que considere, simultaneamente, os domínios biológico, imunológico e psicopatológico.

REFERÊNCIAS

BAUER, M. E.; TEIXEIRA, A. L. Inflamação em transtornos psiquiátricos: o que vem

primeiro? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1437, p. 57-67, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nyas.13712>. Acesso em: 02 jun. 2025.

FLUX, M. C. et al. Association of plasma cytokines and antidepressant response following mild-intensity whole-body hyperthermia in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37085494/>. Acesso em: 01 jun. 2025.

HUNT, C. A. et al. Trait positive affect buffers the association between experimental sleep disruption and inflammation. **Psychoneuroendocrinology**, v. 129, p. 105240, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975149/>. Acesso em: 01 jun. 2025.

IRWIN, M. R. et al. Cognitive Behavioral Therapy and Tai Chi Reverse Cellular and Genomic Markers of Inflammation in Late-Life Insomnia: A Randomized Controlled Trial. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 10, p. 721–729, nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748580/>. Acesso em: 01 jun. 2025.

JONES, K. A.; THOMSEN, C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 53, p. 52–62, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.10.002>. Acesso em: 02 jun. 2025.

MELAMED, I. R. et al. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. **Autism Research**, v. 11, n. 3, p. 421–433, mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427532/>. Acesso em: 01 jun. 2025.

MOREIRA, F. P. et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. **Journal of Neuroimmunology**, v. 285, p. 143–146, jun. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198931/>. Acesso em: 01 jun. 2025.

WHITEFORD, H. A. et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 382, n. 9904, p. 1575–1586, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23993280/>. Acesso em: 02 jun. 2025.