



## ***Impactos da Neuroinflamação nos Transtornos de Depressão e Ansiedade: Uma Revisão Integrativa***

Marcus Vinícius Barbosa Moreira <sup>1</sup>, Giovanna Sobral Fernandes <sup>1</sup>, Marcelo Barreto Mesquita de Goes <sup>1</sup>, André Luís Tomaz do Nascimento <sup>1</sup>, Anne Caroline d'Ávila Pinheiro Daniel <sup>1</sup>, Ana Beatriz dos Santos Silva <sup>1</sup>, Amanda Safira Araújo Mendes <sup>1</sup>, Ana Cecília Leão de Carvalho <sup>1</sup>, Ana Larissa Fernandes de Holanda Soares <sup>2</sup>

### **REVISÃO INTEGRATIVA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A neuroinflamação é caracterizada por uma resposta inflamatória que ocorre no cérebro e na medula espinhal mediante a ação de fatores capazes de romper a homeostase do organismo, tais como trauma, infecção, isquemia e toxinas. A longa exposição a essas toxinas, por sua vez, pode estar relacionada não apenas ao surgimento de doenças neurodegenerativas, mas também de transtornos de ansiedade e depressão. Objetivou-se, com essa pesquisa, realizar uma revisão integrativa com ênfase em analisar os impactos da neuroinflamação nos transtornos de ansiedade e depressão. **Metodologia:** Para o levantamento bibliográfico foram coletados dados das bibliotecas virtuais PubMed, LILACS e Scientific Electronic Library Online. A coleta de dados foi realizada em cinco etapas, para sistematizar a busca e seleção dos artigos coletados fez-se necessário utilizar a recomendação de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses. **Resultados:** Os principais resultados apontaram que o aumento da atividade neuroinflamatória está presente como um componente de sintomas depressivos composto principalmente por pacientes ambulatoriais, e sugere que uma maior atividade neuroinflamatória está relacionada à gravidade da doença. **Conclusão:** Sugere-se a partir dos dados aqui expostos, que outros estudos sejam desenvolvidos tratando da temática, tendo em vista a escassez de pesquisas e o período de transição vivido no contexto atual, em que muitas investigações em processo de desenvolvimento, com vista a suprir a busca por estratégias de enfrentamento de tais condições biopsicossociais.

**Palavras-chave:** Depressão, Ansiedade, Neuroinflamação.

## ***Impacts of Neuroinflammation on Depression and Anxiety Disorders: An Integrative Review.***

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Neuroinflammation is characterized by an inflammatory response that occurs in the brain and spinal cord through the action of factors capable of disrupting the body's homeostasis, such as trauma, infection, ischemia and toxins. Long-term exposure to these toxins, in turn, may be related not only to the emergence of neurodegenerative diseases, but also to anxiety and depression disorders. The objective of this research was to carry out an integrative review with an emphasis on analyzing the impacts of neuroinflammation on anxiety and depression disorders. **Methods:** For the bibliographic survey, data were collected from the virtual libraries PubMed, LILACS and Scientific Electronic Library Online. Data collection was carried out in five stages. To systematize the search and selection of collected articles, it was necessary to use the recommendation of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses. **Results:** The main results showed that increased neuroinflammatory activity is present as a component of depressive symptoms mainly in outpatients, and suggests that greater neuroinflammatory activity is related to the severity of the disease. **Conclusion:** Based on the data presented here, it is suggested that other studies be developed dealing with the topic, taking into account the scarcity of research and the period of transition experienced in the current context, in which many investigations are in the process of development, with a view to supply the search for strategies to cope with such biopsychosocial conditions.

**Keywords:** Depression, Anxiety, Neuroinflammation.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Docente de Medicina da Universidade Potiguar- UNP. <sup>2</sup> Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (FORP/USP)

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 05 de Novembro e publicado em 15 de Dezembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p5537-5560>

**Autor correspondente:** Marcus Vinícius Barbosa Moreira – [marcus.vbmoreira1@gmail.com](mailto:marcus.vbmoreira1@gmail.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## **INTRODUÇÃO**

A neuroinflamação é caracterizada por uma resposta inflamatória que ocorre no cérebro e na medula espinhal mediante a ação de fatores capazes de romper a homeostase do organismo, tais como trauma, infecção, isquemia e toxinas<sup>1</sup>. Esses fatores culminam na liberação de substâncias neurotóxicas secretadas principalmente por astrócitos e pela micróglia<sup>2</sup>. A longa exposição a essas toxinas, por sua vez, pode estar relacionada não apenas ao surgimento de doenças neurodegenerativas, mas também de transtornos de ansiedade e depressão. Relação esta que já está documentada, correlacionando o aumento de citocinas pró inflamatórias e células imunes no líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com depressão<sup>3</sup>.

O transtorno psiquiátrico conhecido como Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado um dos mais graves e incapacitantes<sup>4</sup>, sendo caracterizado por humor depressivo, a exemplo de tristeza, irritação, vazio ou perda de prazer. Associa-se também a diversos sintomas cognitivos, comportamentais ou neurovegetativos, os quais influenciam de forma importante a capacidade funcional do indivíduo<sup>5</sup>. A taxa de prevalência é de 20.6% ao longo da vida de cidadãos dos EUA, chegando a afetar mais de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro. Já a ansiedade é considerada um mecanismo fisiológico de sobrevivência diante de circunstâncias desconhecidas. No entanto, considera-se patológica quando ela for acompanhada por uma apreensão perante possíveis eventos futuros desfavoráveis, os quais desencadeiam sentimentos de aflição, desconforto ou tensão e prejudicam de forma importante o funcionamento esperado do indivíduo por meio de sintomas somáticos.<sup>6</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) inseriu pela primeira vez os transtornos mentais na Classificação Internacional de Doenças (CID) no ano de 1948, e em 1952 foi então publicada na primeira versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-1), que vem sendo revisitada periodicamente desde então, até o DSM-5.<sup>6</sup> No que se refere à prevalência dos transtornos supracitados, verifica-se a sua tendência de aumento, chegando a 53,2 milhões de novos casos de TDM e a 76,2 milhões de casos adicionais de transtornos de ansiedade - os quais incluem o transtorno de ansiedade

generalizada (TAG), transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, agorafobia e fobias específicas.<sup>7</sup> Diante disso, vale enfatizar a relevância atual da incidência desses transtornos e como eles podem ser impactados por variáveis como a neuroinflamação.

Nesse contexto, a temática trazida se faz importante diante do aumento da prevalência de casos de transtornos de humor e a necessidade de analisar fatores para compreender não apenas os sintomas e impactos da doença, mas também sua etiologia e associação com outros cofatores. O objetivo do presente estudo é revisar a literatura internacional e analisar os impactos da neuroinflamação nos transtornos de ansiedade e depressão.

## **METODOLOGIA**

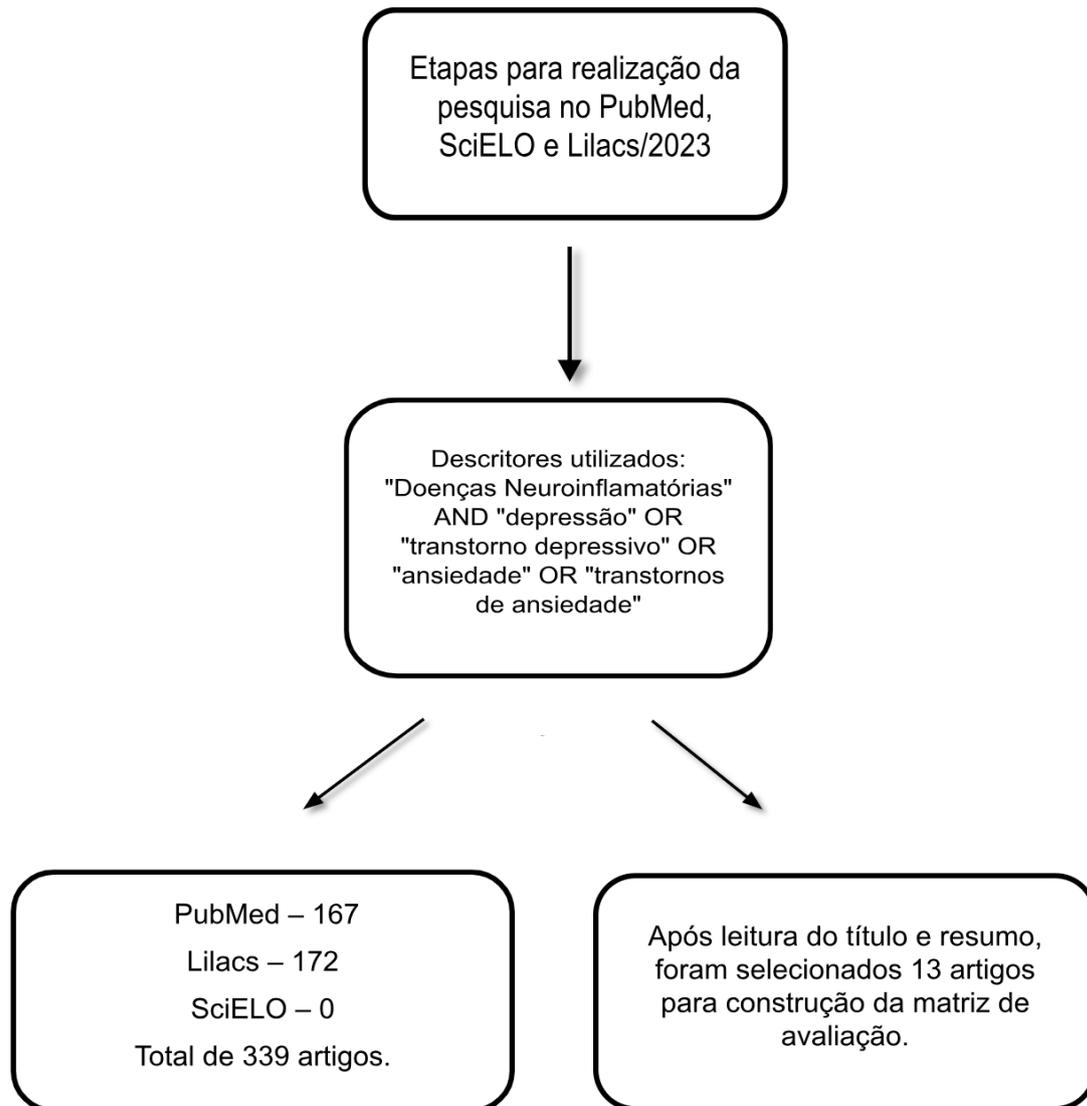
Este estudo adota uma abordagem qualitativa para conduzir uma revisão integrativa da literatura, seguindo as seis fases propostas por Ganong (1987)<sup>8</sup>. Essas etapas compreendem: 1) elaboração da pergunta norteadora, 2) busca ou amostragem na literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) discussão dos resultados, 6) apresentação da revisão integrativa. Os artigos de revisão são aqueles que têm por função provar ou desacreditar o que foi originalmente descrito em um artigo de outro tipo. Em geral, é um relatório de uma repetição da mesma experiência realizada anteriormente, de forma a testar se os resultados serão os mesmos<sup>9</sup>.

Segundo Souza, Silva e Carvalho (2010)<sup>10</sup> a revisão integrativa é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Dessa forma, ela é uma ferramenta para a Prática Baseada em Evidência (PBE). A PBE é definida como uma abordagem resolutiva a fim de um cuidar em saúde respaldado pela melhor evidência de estudos bem delineados<sup>11</sup>.

O processo de busca na literatura foi conduzido entre Setembro e Outubro de 2023, onde utilizamos a pergunta de pesquisa “Quais os impactos de doenças neuroinflamatórias nos transtorno de depressão e ansiedade?” Para isso, foram coletados dados das bibliotecas virtuais PubMed, LILACS e Scielo. Dessa forma, as buscas foram feitas com os seguintes descritores no DECS: "Doenças Neuroinflamatórias" AND "depressão" OR "transtorno depressivo" OR "ansiedade" OR "transtornos de ansiedade".

Foi feita uma análise de 339 artigos que atendessem aos critérios da pesquisa. Os critérios de inclusão estabelecidos para seleção dos artigos foram estudos publicados entre 2018 e 2023, em português ou inglês, ensaio clínico randomizado, estudos retrospectivos/coorte/exploratórios/prospectivo/qualitativos por análise de prontuários e revisão sistemática sem ou com metanálise. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, que não responderam ao assunto da pesquisa ou que não estão relacionados com a estratégia de busca e revisão de literatura/narrativa.

Figura 1. Fluxograma para os artigos selecionados à revisão integrativa.



**Fonte: Elaborado pelos autores (2023)**

## ***RESULTADOS e DISCUSSÃO***

Inicialmente, foram localizados 339 artigos grátis com texto completo, publicados nos últimos 5 anos, por meio dos descritores “Doenças Neuroinflamatórias” AND “depressão” OR “transtorno depressivo” OR “ansiedade” OR “transtornos de ansiedade”, nas bases do PubMed, Lilacs e SciELO. Nessa última, não houve artigos para esse recorte em específico, por esse motivo, nos restringimos às duas primeiras bases de dados. No PubMed, foram encontrados 167 estudos, dos quais apenas 12 atenderam aos critérios de inclusão a partir da leitura inicial de seus títulos e resumo. Já na Lilacs, o

número foi de 172 artigos, culminando nos 17 selecionados e, após exclusão dos 6 duplicados, finalizaram em 11 artigos escolhidos para essa base. Totalizando, assim, os 23 estudos incluídos para análise na íntegra. Em seguida, foi realizada a leitura, bem como a análise dos textos na íntegra e, após essa seleção criteriosa, foi dado seguimento à elaboração de um fluxograma, já exposto na Figura 1, e a uma tabela, encontrada na Tabela 01, a qual traz importantes informações para uma avaliação crítica dos resultados encontrados. Foram listados o título, os autores, o tipo do estudo, o ano de publicação, os objetivos e seus principais achados. Conforme exposto adiante, 13 estudos foram incluídos na nossa revisão.

<b>Nº</b>	<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais resultados</b>
1	COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route	Mingoti et al.	Revisão de literatura	2022	Essa revisão examinou uma série de estudos e analisou mecanismos de estresse oxidativo, inflamação e neuroinflamação envolvidos na COVID 19 e na depressão	As citocinas inflamatórias no processo de hiperinflamação da COVID 19 podem ativar o eixo HHA e a enzimaIDO, a qual pode reduzir o triptofano e aumentar os metabólitos tóxicos da via da quenurenina, o que aumenta a ativação glial, a neuroinflamação, a toxicidade e a morte neuronal. O transtorno depressivo maior (TDM) tem etiologia

						multifatorial e está relacionado a altos níveis de estresse oxidativo e neuroinflamação, e sua gravidade pode estar associada a altos níveis de citocinas circulantes (como TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 e IL-12)
2	Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive defects and depression	Silva et al.	Revisão de literatura	2022	Examinar as evidências disponíveis sobre a infecção cerebral por SARS-COV-2, a indução de inflamação sistêmica, coagulopatia e disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) como possíveis mecanismos subjacentes às deficiências neurológicas na COVID-19.	Os pacientes com déficits cognitivos e neuropsiquiátricos pré-existentes apresentam piores resultados após a infecção pelo SARS-COV-2 e, inversamente, os sobreviventes da COVID-19 podem ter um risco aumentado de desenvolver demência e perturbações de humor.
3	Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible	Nazari et al.	Revisão de literatura	2022	Analisar estudos que abordam sobre a relação da CCL11 em distúrbios neuroinflamatórios.	Quimiocinas têm atração e efeitos específicos do cérebro, como quimiotaxia,



	role in COVID-19 neurologic complications					adesão celular, modulação de funções neuroendócrinas e neuromodulação. Níveis plasmáticos de CCL11 (eotaxinas) elevados em neuroinflamação e distúrbios neurodegenerativos, e pacientes com COVID-19. As eotaxinas podem exercer funções fisiológicas e patológicas no sistema nervoso central, e o CCL11 pode induzir efeitos de citotoxicidade neuronal ao induzir a produção de espécies reativas de oxigênio nas células da micróglia.
4	Pandemic-associated mental health changes in youth with neuroinflam	Logan et al.	Estudo observacional de coorte prospectivo	2021	Buscar compreender como o sono, a ansiedade, a depressão e a actividade física mudaram com o confinamento em	Para os jovens com doenças neuroinflamatórias, o confinamento pandêmico da COVID-19



	matory disorders				crianças com doenças neuroinflamatórias	resultou num aumento das horas de sono noturno nos primeiros 6 meses ( $F(1, 544)=56,85, P<0,001,$ ), mas não resultou em alterações globais significativas na ansiedade ou depressão auto-relatadas. A ansiedade diminuiu em adolescentes ( $\geq 13$ anos) ( $Z = 3,96, P<0,001$ ), mas não em pré-adolescentes
5	Higher neutrophil-lymphocyte ratio is associated with depressive symptoms in Japanese general male population	Kinoshita et al.	Estudo transversal	2022	Determinar a associação entre neutrófilos-linfócitos (NLR) e/ou a relação plaquetas linfócitos (PLR) e doenças neuroinflamatórias.	Demonstraram que uma maior proporção de neutrófilos-linfócitos (NLR) estava significativamente associada a sintomas depressivos em homens, mas não em mulheres. O consumo de álcool foi significativamente associado a um menor risco de sintomas

						depressivos em homens.
6	Neuroinflammatory Biomarkers in Cerebrospinal Fluid From 106 Patients With Recent-Onset Depression Compared With 106 Individually Matched Healthy Control Subjects	Sørensen et al.	Caso controle	2022	Investigar biomarcadores de neuroinflamação no líquido cefalorraquidiano (LCR) em grupo de paciente com depressão de início recente e um grupo de controle saudável.	Pacientes com depressão grave tiveram contagem de glóbulos brancos no líquido cefalorraquidiano 43% maior em comparação com indivíduos de controle saudáveis, indicando aumento da ativação neuroimunológica, particularmente para depressão grave.
7	Choroid plexus enlargement is associated with neuroinflammation and reduction of blood brain barrier permeability in depression	Althubaity et al.	Estudo retrospectivo	2021	O objetivo era investigar as alterações de volume do plexo coróide na depressão e suas associações com a inflamação.	Alterações no plexo coróide podem estar relacionadas a desordens psiquiátricas, mas não especificamente a depressão.
8	TNF- $\alpha$ increase in a cohort of depressive patients	Groh et al.	Estudo coorte	2021	Comparar os níveis séricos de TNF- $\alpha$ em duas coortes de pacientes que sofrem de depressão (critérios da CID-	Houve um aumento estatisticamente significativo do TNF- $\alpha$ na unidade psicoterapêut

					10): uma coorte de uma unidade psicoterapêutica ( $n = 18$ ), onde os pacientes foram tratados com Sistema de Análise Cognitiva Comportamental de Psicoterapia (CBASP) e a outra coorte de uma creche psiquiátrica ( $n = 16$ ).	ica no segundo momento em comparação com o primeiro momento, mas não na unidade de tratamento psiquiátrico diurno. Em ambos os grupos, os escores do BDI-II no segundo momento foram significativamente menores em comparação com o primeiro momento. Houve uma correlação significativa na unidade psicoterapêutica no segundo momento
9	Variation along P2RX7 interacts with early traumas on severity of anxiety suggesting a role for neuroinflammation	Kristof et al.	Estudo observacional	2023	Investigar os efeitos da variação do P2RX7 na interação com traumas da primeira infância e estressores recentes na ansiedade	A variação no gene P2RX7 (que promove neuroinflamação) não afeta diretamente a ansiedade, porém no estudo houve uma variedade de outros genes que estavam

						em desequilíbrio em pacientes com traumas de infância, tendo efeito protetivo contra ansiedade.
10	Neuroinflammation in the Amygdala Is Associated With Recent Depressive Symptoms.	Zhang et al.	Estudo prospectivo	2023	Avaliar a suposta celularidade relacionada à inflamação (ex.: DBSI-RF), especificamente no hipocampo, na amígdala e na substância cinzenta de todo o cérebro em relação à depressão.	PCR elevada foi associada a maiores sintomas depressivos e fração restrita global reduzida; A amígdala-FR mais alta foi associada à depressão elevada. Associação foi mais forte em indivíduos com história de depressão ao longo da vida do que naqueles sem; As associações entre FR-global ou hipocampo-FR com depressão não foram significativas, e nenhum índice DBSI-RF associou indiretamente a PCR à depressão.
11	The role of damage associate	Serna-Rodríguez et al.	Revisão de literatura	2022	Esta revisão fornecerá evidências pré-clínicas e clínicas	Traços neurobiológicos propõem que um perfil



	<p>d molecular pattern molecule s (DAMPs) and permeabil ity of the blood- brain barrier in depressio n and neuroinfla mmation</p>				<p>de DAMPs e da permeabilidade da BHE como contribuintes para a depressão e a <u>neuroinflamação</u> . Também discutiremos abordagens farmacológicas que poderiam potencialmente modular os DAMPs e a permeabilidade da BHE para futuras intervenções contra a <u>depressão maior</u>.</p>	<p>pró-inflamatório no cérebro desencadeia e mantém a depressão. Os mecanismos que reforçam a neuroinflamação no cérebro incluem DAMPs e permeabilidade de BBB, que fornecem um estímulo espacial e dependente do contexto que estabelece uma resposta pró-inflamatória para microglia ou astrócitos, afetando a função cerebral. A neuroinflamação induzida por DAMPs está associada a um desequilíbrio de neurotransmissores, levando ao desenvolvimento da depressão.</p>
--	---	--	--	--	---	--

12	Neuroinflammation in HIV-associated depression: evidence and future perspectives	Rakshasa-Loots et al.	Revisão de literatura	2022	O objetivo da revisão é sintetizar e avaliar criticamente as evidências que sugerem que a neuroinflamação pode contribuir significativamente para o elevado risco de depressão em pessoas com HIV.	Evidências pré-clínicas e clínicas preliminares apoiam a hipótese de que a neuroinflamação pode desempenhar um papel importante na depressão associada ao VIH.
13	Associations between melatonin, neuroinflammation, and brain alterations in depression	Won et al.	Revisão de literatura	2022	Avaliamos a influência da melatonina no sistema imunológico e na neuroinflamação, juntamente com as propriedades citoprotetoras, que podem influenciar a estrutura e função cerebral, contribuindo para a fisiopatologia do TDM.	A capacidade da melatonina de suprimir respostas inflamatórias, influenciando a neuroinflamação e a neurotoxicidade, juntamente com alterações subsequentes nas regiões cerebrais relacionadas à depressão, pode ser demonstrada pelos efeitos antidepressivos da melatonina.

Após a leitura na íntegra dos artigos supracitados, foi realizada uma análise para identificação dos resultados mais relevantes, dentre os quais, há de se separar um subgrupo para artigos relacionando a neuroinflamação provocada

pela infecção viral do SARS-COV-2 e o impacto sobre transtornos psiquiátricos. Nessa perspectiva, segundo (Mingoti et. al), podemos afirmar que a reação inflamatória é uma ação que ocorre em organismos avançados, combatendo estímulos nocivos, como lesões nos tecidos e infecções microbianas. É amplamente aceito que a inflamação aguda atua como a primeira linha de defesa e integra o sistema imunológico inato. Dessa forma, foi identificado que o COVID-19 induz a liberação das citocinas pró-inflamatórias: interleucinas IL-6, IL-1beta, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>12</sup> Substâncias essas, cujos papéis no TDM e Doença de Alzheimer (DA) sugerem respostas disfuncionais relacionadas ao estresse, alterações de humor e distúrbios cognitivos<sup>13</sup>; Citocinas pró-inflamatórias são capazes de promover o acionamento do eixo HHA (hipotálamo-hipófise-adrenal) e da enzima Indoleamina 2.3-dioxigenada (IDO), que reduz a quantidade de triptofano disponível por direcionar para a via da quinurenina e, por conseguinte, para seus metabólitos tóxicos, os quais exacerbam, também, sintomas depressivos.<sup>12</sup>

Segundo Lyra E Silva et.al, em concomitância com Mingoti et.al, a síndrome hiperinflamatória associada à COVID-19 é caracterizada pelo aumento dos níveis circulantes de diversas citocinas, incluindo TNF-  $\alpha$  e interleucina-6 (IL-6)<sup>13</sup>. Nessa perspectiva, também foi evidenciado que o elevado número dessas citocinas, associados a inflamações sistêmicas, também desencadeiam dano cerebral a longo prazo<sup>13</sup>. De maneira notável, o TNF- $\alpha$  e a IL-6 são duas citocinas de grande relevância na COVID-19, cuja expressão é aumentada e que exercem influência direta sobre o funcionamento cerebral. Suas funções no Transtorno Depressivo Maior (TDM) e na Doença de Alzheimer (DA) sugerem fortemente que essas substâncias podem estar associadas a respostas disfuncionais relacionadas ao estresse, variações no humor e déficits cognitivos observados em indivíduos que se recuperam da COVID-19. Em síntese, a continuidade dos sintomas de depressão se mostrou correlacionada com marcadores biológicos de inflamação que estiveram presentes tanto durante a fase aguda da infecção quanto nas avaliações de acompanhamento.<sup>13</sup>

Além disso, Lyra E Silva et.al apontou a relação entre pacientes com déficits cognitivos e neuropsiquiátricos prévios e piores desfechos depois de uma infecção pelo SARS-COV-2, mas também demonstrou uma relação inversa, na qual sobreviventes da doença pareciam ter um maior risco de desenvolvimento

de alterações de humor e demência.<sup>13</sup> Por outro lado, Brusaferrri L et. al buscou comparar a neuroinflamação em indivíduos saudáveis - não infectados - nos períodos pré e pós-pandêmico e os achados trouxeram que 54% dos entrevistados apresentaram oscilações no humor e 36% deles obtiveram fadiga mental desde o início da pandemia.<sup>14</sup> Em contrapartida, ainda no recorte pandêmico, o estudo de Logan et al buscou analisar crianças com neuroinflamação e os impactos desse período na ansiedade e depressão, não sendo encontrada nenhuma relação de impacto nesses transtornos de humor.<sup>15</sup>

Segundo estudo de Nazarinia et. al, foi observado níveis elevados de CCL11 - uma eotaxina com propriedades quimiotáticas para eosinófilos pertencente à imunidade inata - em pacientes com COVID-19, bem como em outras doenças neuroinflamatórias, como a Esclerose Múltipla (EM), e transtornos psiquiátricos, como a TDM.<sup>16</sup> Dessa forma, aumentos nos níveis de CCL11 foram observados em condições caracterizadas por inflamação no sistema nervoso, como a esclerose múltipla (EM), em contextos neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer, e em distúrbios psiquiátricos graves, incluindo transtorno bipolar, depressão e esquizofrenia.<sup>16</sup>

Agora se tratando do segundo subgrupo, analisando a neuroinflamação e seus impactos psiquiátricos, Sorensen et. al fez um estudos com 212 pacientes, sendo esses, 106 pacientes com depressão de início recente (CID-10: F-32) e 106 do grupo controle saudável, agrupados individualmente (Idade e sexo).<sup>17</sup> A contagem de leucócitos em pacientes com depressão leve e moderada foi 18% maior que em pacientes saudáveis e em pacientes com depressão severa foi 43% maior, sugerindo a existência de uma graduação na contagem de leucócitos com a severidade da depressão.<sup>17</sup> Não houve diferença entre os pacientes e o grupo controle em relação à contagem total de proteína no líquido cefalorraquidiano (LCR), proporção LCR/Albumina sérica e contagem de IgG.<sup>17</sup> Entretanto, a presença aumentada de IL-4, MCP-1 e MIP-1 $\beta$  no líquido cefalorraquidiano de pacientes com recente início de depressão, em comparação com os indivíduos saudáveis do grupo controle, sugere a possível influência dessas citocinas na resposta neuroinflamatória associada à condição depressiva.<sup>18</sup>

Além disso, segundo o estudo de Groh et.al , a contagem de TNF- $\alpha$  foi elevada ao fim do tratamento baseado no score de Inventário de Depressão de

Beck - Segunda Edição (BDI-II) em pacientes do estudo que estavam internados em unidade psicoterapêutica em uso de medicamentos antidepressivos.<sup>19</sup> Porém, tal estudo encontrou limitações devido ao tempo de tratamento e início de sintomas, bem como a heterogeneidade do grupo estudado.

Como visto anteriormente, atividades pró inflamatórias tem relação com a manutenção da depressão, esse mecanismo pode ter relação com padrões moleculares associados a danos (DAMP's) e com a permeabilidade da barreira hematoencefálica, ambos fornecem um estímulo que promovem uma resposta pró-inflamatória para microglia e astrócitos, afetando a função cerebral. Adicionalmente, os pacientes que recebem diagnóstico de distúrbios de humor, como a depressão grave, demonstram níveis mais elevados de DAMPs em circulação.<sup>20</sup>

Do ponto de vista dos mecanismos envolvidos, os DAMPs têm origem em várias fontes, abrangendo componentes da matriz extracelular, como o ácido hialurônico, e proteínas presentes no interior das células, como a caixa 1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1), histonas, proteínas S100, proteínas de choque térmico (HSPs) e proteínas plasmáticas, como o fibrinogênio.<sup>20</sup> As Damps se ligam Receptores de reconhecimento de patógenos levando a ativação do sistema imune e ao aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ) e MCP-1.<sup>20</sup>

O estresse físico, psicológico e celular, na ausência de desafios patogênicos, pode desencadear um acúmulo crônico de citocinas e quimiocinas no sangue e no cérebro. Dessa forma, o estado de inflamação crônica observado nos transtornos de humor é compatível com a inflamação estéril, que é impulsionada por DAMPs liberados após estressores físicos ou psicológicos, promovendo alterações anatômicas e funcionais no cérebro, induzindo com isso, danos neurovasculares e aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica.<sup>20</sup>

Nessa linha, segundo Noha Altubaity et. al, em estudo com pacientes depressivos foi notado o aumento no volume do plexo coróide relacionado à inflamação central e a desordens psíquicas além da depressão, podendo ser especulado que o volume do plexo coróide pode ser aumentado, eventualmente com a disfunção da barreira hematoencefálica, como uma resposta a uma concentração elevada de mediadores imunológicos periféricos, porém, sem

relação com a duração da doença em si, e sim devido a comorbidade.<sup>21</sup> Ademais, de acordo com Zhang et. al, a fração restrita (FR) da amígdala mostrou uma associação com um número significativamente maior de sintomas depressivos, evidenciando a conexão entre a neuroinflamação em áreas específicas do cérebro e os sintomas da depressão.<sup>22</sup>

De acordo com o estudo de Kinoshita et. al, foi observado, em população japonesa, um aumento na razão neutrófilos-linfócitos (RNL), o qual estava fortemente ligado aos sintomas depressivos em homens, porém não em mulheres. Por outro lado, o consumo de álcool foi fortemente associado a um menor risco de sintomas depressivos em homens.<sup>23</sup>

Nosso estudo revela que o aumento da atividade neuroinflamatória está presente como um componente de sintomas depressivos composto principalmente por pacientes ambulatoriais, e sugere que uma maior atividade neuroinflamatória está relacionada à gravidade da doença.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo traz à tona a proposta de relacionar as respostas neuroinflamatórias com surgimento de doenças neurodegenerativas, além de transtornos de ansiedade e depressão. Fazendo-se premente a percepção de que a correlação entre neuroinflamação e transtornos psiquiátricos são condizentes, corroborando para uma construção de uma sistematização para o tratamento de doenças tão prevalentes e incapacitantes. Sugere-se a partir dos dados aqui expostos, que outros estudos sejam desenvolvidos tratando da temática, tendo em vista a escassez de pesquisas e o período de transição vivido no contexto atual, em que muitas investigações em processo de desenvolvimento, com vista a suprir a busca por estratégias de enfrentamento de tais condições biopsicossociais.



## REFERÊNCIAS

Giallongo S, Longhitano L, Denaro S, D'Aprile S, Torrisi F, La Spina E, Giallongo C, Mannino G, Lo Furno D, Zappalà A, Giuffrida R, Parenti R, Li Volti G, Tibullo D, Vicario N. The Role of Epigenetics in Neuroinflammatory-Driven Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 2;23(23):15218. doi: 10.3390/ijms232315218. PMID: 36499544; PMCID: PMC9740629.

Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladâncenco O, Roza E, Costăchescu B, Grumezescu AM, Teleanu RI. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 May 25;23(11):5938. doi: 10.3390/ijms23115938. PMID: 35682615; PMCID: PMC9180653.

Sørensen NV, Borbye-Lorenzen N, Christensen RHB, Orlovskaa-Waast S, Jeppesen R, Skogstrand K, Benros ME. Comparisons of 25 cerebrospinal fluid cytokines in a case-control study of 106 patients with recent-onset depression and 106 individually matched healthy subjects. *J Neuroinflammation.* 2023 Apr 4;20(1):90. doi: 10.1186/s12974-023-02757-2. PMID: 37016363; PMCID: PMC10071627.

Frota, Ilgner, et al. "Anxiety Disorders: History, Clinical Features, and Current Classifications." *J. Health Biol Sci*, vol. 10, no. 1, 2022, pp. 1–8, docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361739/3971.pdf, <https://doi.org/10.12662/2317-3206jhbs.v10i1.3971.p1-8.2022>.



ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. Who.int. 2018. Available from: [https://icd.who.int/browse11/l-](https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1563440232)

[m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1563440232](http://id.who.int/icd/entity/1563440232)

Frota I, Campos De Moura Fé A, Martins De Paula F, Gomes V, De Moura S, De E, et al. Anxiety disorders: history, clinical features, and current classifications. J Health Biol Sci [Internet]. 2022;10(1):1–8. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361739/3971.pdf>

Guo B, Zhang M, Hao W, Wang Y, Zhang T, Liu C. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. Transl Psychiatry. 2023 Jan 9;13(1):5. doi: 10.1038/s41398-022-02297-y. PMID: 36624089; PMCID: PMC9829236.

Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. Res Nurs Health. 1987;10(1):1-11.

MARTINS, Everton. Conheça os principais tipos de Artigo Científico. Blog Metzzer, 2018, maio.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

Pereira R. Enfermagem baseada na evidência: um desafio, uma oportunidade. In C. Marques-Vieira; L. Sousa (Eds). Cuidados de enfermagem de reabilitação à pessoa ao longo da vida. Loures: Lusodidata. 2017;101-111.

Mingoti MED, Bertollo AG, Simões JLB, Francisco GR, Bagatini MD, Ignácio ZM. COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route. J Mol Neurosci. 2022 Jun;72(6):1166-1181. doi: 10.1007/s12031-022-02004-y. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322375; PMCID: PMC8942178.

Lyra E Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. Neuropharmacology. 2022 May 15;209:109023. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109023. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257690; PMCID: PMC8894741.

Brusaferri L, Alshelh Z, Martins D, Kim M, Weerasekera A, Housman H, Morrissey EJ, Knight PC, Castro-Blanco KA, Albrecht DS, Tseng CE, Zürcher NR, Ratai EM, Akeju O, Makary MM, Catana C, Mercaldo ND, Hadjikhani N,



Veronese M, Turkheimer F, Rosen BR, Hooker JM, Loggia ML. The pandemic brain: Neuroinflammation in non-infected individuals during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun.* 2022 May;102:89-97. doi: 10.1016/j.bbi.2022.02.018. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35181440; PMCID: PMC8847082.

Logan LM, Stephens S, Ciftci-Kavaklioglu B, Berenbaum T, Ly M, Longoni G, Yeh EA. Pandemic-associated mental health changes in youth with neuroinflammatory disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Feb;58:103468. doi: 10.1016/j.msard.2021.103468. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34954653; PMCID: PMC9765271.

Nazarinia D, Behzadifard M, Gholampour J, Karimi R, Gholampour M. Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurol Belg.* 2022 Aug;122(4):865-869. doi: 10.1007/s13760-022-01984-3. Epub 2022 Jun 12. PMID: 35690992; PMCID: PMC9188656.

Sørensen NV, Orlovskaa-Waast S, Jeppesen R, Klein-Petersen AW, Christensen RHB, Benros ME. Neuroinflammatory Biomarkers in Cerebrospinal Fluid From 106 Patients With Recent-Onset Depression Compared With 106 Individually Matched Healthy Control Subjects. *Biol Psychiatry.* 2022 Oct 1;92(7):563-572. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.04.002. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35659385.

Sørensen NV, Borbye-Lorenzen N, Christensen RHB, et al. Comparisons of 25 cerebrospinal fluid cytokines in a case-control study of 106 patients with recent-onset depression and 106 individually matched healthy subjects. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):90. Published 2023 Apr 4. doi: 10.1186/s12974-023-02757-2.

Groh A, Jahn K, Walter M, et al. TNF- $\alpha$  Increase in a Cohort of Depressive Patients. *Dis Markers.* 2021;2021:8897421. Published 2021 Mar 15. doi: 10.1155/2021/8897421.

Serna-Rodríguez MF, Bernal-Vega S, de la Barquera JAO, Camacho-Morales A, Pérez-Maya AA. The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation. *J Neuroimmunol.* 2022 Oct 15;371:577951. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577951. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35994946.



Althubaity N, Schubert J, Martins D, Yousaf T, Nettis MA, Mondelli V, Pariante C, Harrison NA, Bullmore ET, Dima D, Turkheimer FE, Veronese M. Choroid plexus enlargement is associated with neuroinflammation and reduction of blood brain barrier permeability in depression. *Neuroimage Clin.* 2022;33:102926. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102926. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34972034; PMCID: PMC8718974.

Zhang W, Rutlin J, Eisenstein SA, et al. Neuroinflammation in the Amygdala Is Associated With Recent Depressive Symptoms. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2023;8(9):967-975. doi:10.1016/j.bpsc.2023.04.011

Kinoshita H, Takekawa D, Kudo T, Sawada K, Mikami T, Hirota K. Higher neutrophil-lymphocyte ratio is associated with depressive symptoms in Japanese general male population [published correction appears in *Sci Rep.* 2022 Jul 11;12(1):11770]. *Sci Rep.* 2022;12(1):9268. Published 2022 Jun 3. doi:10.1038/s41598-022-13562-x.