



## **NEUROINFLAMAÇÃO E SEUS MECANISMOS RELACIONADOS COM OS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Maria Clara Souza Cerqueira <sup>1</sup>, Fernanda Rodrigues Porcino <sup>1</sup>, Estella Tavares Barreto de Brito<sup>1</sup>, Ana Maria Pinto de Aguiar <sup>1</sup>, Ingrid Araujo de Souza Benício <sup>1</sup>, José Fábio Possidônio Ferreira <sup>1</sup>, Cleydson Santos <sup>2</sup>.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### **RESUMO**

**Introdução:** A neuroinflamação é definida como a resposta imunológica responsável pela proteção do sistema nervoso central (SNC) de potenciais agentes estressores. Tem crescido o interesse neste fenômeno devido à sua relação intrínseca com transtornos mentais, o que poderia revelar ainda mais sobre os processos fisiopatológicos destas condições. Entretanto, pouco se sabe ainda a respeito de seus mecanismos, sendo necessárias mais pesquisas para o real entendimento do tema. **Objetivo:** Descrição dos mecanismos fisiológicos e patológicos por trás da neuroinflamação e suas relações com os transtornos psiquiátricos. **Métodos:** O presente estudo adotou a revisão de literatura como metodologia, sendo utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. Foram incluídos registros em inglês ou português que tratassem sobre a neuroinflamação ou sua relação com os transtornos mentais. **Resultados:** Boa parte da neuroinflamação é modulada pela ação dos astrócitos que, segundo pesquisas, possuem funcionalidade reduzida em quadros psiquiátricos como o transtorno depressivo maior. Além disso, a neuroinflamação possui relações profundas com descargas hormonais do sistema nervoso autônomo. As altas liberações de noradrenalina por agentes estressores estimulam a ativação de citocinas inflamatórias no SNC. O estresse crônico causado por transtornos mentais como a depressão desregulam esta resposta, causando um aumento das moléculas inflamatórias. Esta desregulação molecular aumenta processos oxidativos que desencadeiam mecanismos neurotóxicos e apoptóticos, o que podem piorar ainda mais os quadros psicológicos já instaurados. **Considerações Finais:** A neuroinflamação é intrinsicamente ligada com as condições psicológicas, sendo isto observado nas respostas hormonais e celulares examinadas em pacientes psiquiátricos. Entretanto, ela ainda é um processo que possui muito ainda a ser estudado, uma vez que suas raízes nas desordens mentais ainda são nebulosas em muitos aspectos.

**Palavras-chave:** Neuroinflamação; Psiquiatria; Neurociência; Sistema Imune; Citocinas.

# NEUROINFLAMMATION AND ITS MECHANISMS RELATED TO PSYCHIATRIC DISORDERS: A LITERATURE REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuroinflammation is defined as the immune response responsible for protecting the central nervous system (CNS) from potential stressors. Interest in this phenomenon has grown due to its intrinsic relationship with mental disorders, which could reveal more about the pathophysiological processes of these conditions. However, little is known about its mechanisms, and further research is needed for a real understanding of the subject. **Objective:** To describe the physiological and pathological mechanisms behind neuroinflammation and its relationships with psychiatric disorders. **Methods:** This study adopted a literature review methodology, using the PubMed, Scielo, and LILACS databases. Records in English or Portuguese that addressed neuroinflammation or its relationship with mental disorders were included. **Results:** A large part of neuroinflammation is modulated by the action of astrocytes, which, according to research, have reduced functionality in psychiatric conditions such as major depressive disorder. In addition, neuroinflammation has deep relationships with hormonal discharges of the autonomic nervous system. High releases of norepinephrine by stressors stimulate the activation of inflammatory cytokines in the CNS. Chronic stress caused by mental disorders such as depression deregulates this response, causing an increase in inflammatory molecules. This molecular dysregulation increases oxidative processes that trigger neurotoxic and apoptotic mechanisms, which can further worsen already established psychological conditions. **Final Considerations:** Neuroinflammation is intrinsically linked to psychological conditions, as observed in the hormonal and cellular responses examined in psychiatric patients. However, it is still a process that has much to be studied, as its roots in mental disorders are still unclear in many aspects.

**Keywords:** Neuroinflammation; Psychiatry; Neuroscience; Immune System; Cytokines.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Faculdade Zarns – Medicina FTC; <sup>2</sup> Docente do curso de medicina na Faculdade ZARNs

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 08 de Julho e publicado em 28 de Agosto de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5162-5172>

**Autor correspondente:** Maria Clara Souza Cerqueira – [Mariaclara.s.cerqueira@gmail.com](mailto:Mariaclara.s.cerqueira@gmail.com)

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



## **INTRODUÇÃO**

Historicamente, o cérebro era considerado um órgão imunologicamente privilegiado, com barreiras protetoras que regulavam a entrada de moléculas inflamatórias e células do sistema imune, como a barreira hematoencefálica (BHE)(Proulx; Engelhardt, 2022). Contudo, atualmente é nítido que o sistema nervoso central (SNC) possui um sistema imune intrínseco altamente especializado, com células da glia, como micróglia e astrócitos desempenhando papéis cruciais na regulação da resposta inflamatória, mecanismo conhecido como neuroinflamação (Piek; Tamussino, 2023).

A neuroinflamação é descrita como uma complexa resposta fisiológica e fisiopatológica do sistema nervoso central (SNC) de natureza inflamatória. Quando este processo ocorre, células imunes altamente especializadas, como as micróglias e astrócitos são ativadas para responder a uma possível ameaça (Woodburn; Bollinger; Wohleb, 2021). Este processo pode ser desencadeado por uma inúmera variedade de fatores, como infecções, traumas, toxinas e doenças autoimunes (Piek; Tamussino, 2023). Entretanto, um dos principais fatores relacionados com o aumento do interesse neste fenômeno são os transtornos psiquiátricos, uma vez que, embora seja essencial para a defesa do SNC contra agressores externos, a neuroinflamação, quando crônica pode contribuir para o desenvolvimento e progressão destas condições (Almeida et al., 2020).

A crescente compreensão da neuroinflamação tem revelado que existe uma relação complexa entre o SNC e o sistema imune, possuindo implicações profundas para a saúde neurológica e, especialmente, para a mental (Wu; Zhang, 2023). Em estudos prévios, tem-se observado disfunções imunológicas em pacientes com transtornos mentais, como a depressão e ansiedade, examinado através do crescimento de moléculas pró-inflamatórias (Müller, 2014). A associação entre o aumento de biomarcadores inflamatórios e desordens como a depressão podem ser explicadas pelos efeitos neurotóxicos da neuroinflamação em regiões específicas do cérebro envolvidas com a regulação emocional, impactando o equilíbrio químico e funcional destas áreas (Kim et al., 2016). Ademais, estes marcadores tem sido estudados como ferramentas para auxílio diagnóstico destas condições

Dessa forma, a neuroinflamação emerge como um campo de pesquisa que converge

imunologia, neurologia e psiquiatria, uma vez que ocorre a partir de eventos destas três grandes áreas. Além disso, a compreensão de seus mecanismos celulares e moleculares abre novas perspectivas para o desenvolvimento de ferramentas terapêuticas e diagnósticas mais eficazes para uma miríade de doenças neurológicas e psiquiátricas.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica de literatura, com o intuito de analisar o que há de mais recente a respeito da neuroinflamação e os transtornos psiquiátricos. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, em que foram consultados estudos de revisão, epidemiológicos, transversais, coortes, caso-controle, relatos de caso e ensaios clínicos. Além disso, selecionamos artigos publicados nos idiomas português e inglês para esta revisão.

Para a seleção dos registros, foram definidos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão compreenderam pesquisas que abordassem acerca da neuroinflamação ou de sua relação com os transtornos psiquiátricos, tratando dos processos imunológicos e dos mecanismos patológicos destas condições, além de como estes fenômenos podem influenciar no tratamento ou diagnóstico feito na prática clínica. Com relação aos critérios de exclusão, foram excluídos registros que não estivessem disponíveis na íntegra, duplicatas e aqueles que não possuísem dados pertinentes para análise da presente revisão.

A exploração de literatura foi realizada utilizando de descritores para garantir a relevância e abrangência dos registros apresentados. Entre os descritores usados estavam: “depressão”, “mental”, “psiquiatria”, “fisiopatologia”, “neuroinflamação”, “sistema imune” e “biomarcadores” para encontrar estudos em português, enquanto “depression”, “mental” “psychiatry”, “physiopathology”, “neuroinflammation”, “immune system” e “biomarkers” para os estudos em inglês. Estes descritores foram combinados com o uso de operadores booleanos (AND, OR) a fim de otimizar a busca e recuperação de registros mais pertinentes. Desta forma, com a metodologia usada, a presente pesquisa contou com uma revisão refinada e detalhada, em proporção com as tendências e desafios relacionados atualmente com a relação entre neuroinflamação e transtornos psiquiátricos.

## **RESULTADOS**

Células da micróglia e astrócitos tem se apresentado como as protagonistas na regulação da neuroinflamação. Os astrócitos compõem cerca de 80% das células imunes do SNC, sendo as células gliais mais abundantes no cérebro e sendo ativadas por citocinas inflamatórias como TNF-alpha, IFN-gama, IL-1 e IL-6. Dentre as suas funções está o aumento de permeabilidade do BHE e ativação de células endoteliais, o que está relacionado com o aumento da migração de células imunes e moléculas para o espaço cerebral. Uma outra importante função dos astrócitos é o depósito e liberação de neurotransmissores, como o glutamato. Desta forma, os astrócitos possuem uma função não só imunológica, mas também na regulação neuroquímica encefálica (Farina; Aloisi; Meinl, 2007).

Nesse sentido, é evidente que os astrócitos possuem uma profunda relação com a neuroinflamação e, por conseguinte, com o desenvolvimento de transtornos mentais, como o Transtorno Depressivo Maior (TDM). Uma observação disso é que, apesar da ausência de lesões cerebrais em condições psiquiátricas, alguns estudos post-mortem em indivíduos deprimidos identificaram uma diminuição da densidade astrócitos (Rajkowska, 2000). Assim sendo, uma das teorias para este fenômeno é uma redução na funcionalidade destas células nos pacientes com TDM, já que são encontrados, por exemplo, níveis reduzidos na expressão de transportadores de glutamato nestes indivíduos (Ordway et al., 2012), indicando uma diminuição na capacidade dos astrócitos de liberar e depositar moléculas de glutamato. Há também redução dos fatores neurotróficos liberados por estas células em pacientes deprimidos expostos por perda social crônica, sinalizando deficiência na sinalização dos astrócitos (Ordway et al., 2012).

Além dos fatores celulares, neurotransmissores e hormônios também desempenham um papel essencial no processo neuroinflamatório. Uma parte destes mecanismos é a secreção de Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH) pelo hipotálamo durante respostas de estresse (Jones; Yang, 1985). Este hormônio se projeta do núcleo paraventricular do hipotálamo para os centros noradrenérgicos do tronco encefálico, que então são projetados nos neurônios preganglionares simpáticos e parassimpáticos

da medula espinal (Jones; Yang, 1985). Desta maneira, há regulação do sistema nervoso autônomo (SNA), com aumento da resposta simpática e diminuição da resposta parassimpática através dos receptores adrenérgicos alpha-1 e alpha-2, respectivamente (Jones; Yang, 1985).

Os principais hormônios do SNA são a acetilcolina e noradrenalina, agindo principalmente no sistema parassimpático (SNP) e simpático respectivamente (SNS) (Rees, 2014). Em resposta ao estresse, o SNS estimula a liberação e secreção de noradrenalina e adrenalina através das células da medula adrenal (Tsigos; Chrousos, 2002). Quando o agente estressor é suprimido ou terminado, o PNS é ativado, estimulando a liberação de acetilcolina nos receptores muscarínicos (Albuquerque et al., 2009). Entretanto, em casos de estresse crônico, como no transtorno depressivo maior, o SNS continua a ser ativado continuamente em detrimento da ativação do SNP, diminuindo, então, os níveis de catecolamina e diminuindo os de acetilcolina (Chrousos; Gold, 1992).

As catecolaminas modulam os níveis de citocina através dos receptores adrenérgicos de células imunes, aumento o nível principalmente de moléculas como o TNF-alfa e IL-6, considerados como importantes para o processo inflamatório do sistema nervoso (Haskó; Szabó, 1998). Enquanto isso, a acetilcolina, é considerada inibidora inflamatória, diminuindo os níveis de diversas citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa, IL-6 e IL-18 (Borovikova et al., 2000). Desta maneira, é notório que em condições de estresse crônico como os transtornos mentais possuem estímulos contínuos de respostas hormonais pró-inflamatórias. Da mesma forma, é observado que sintomas parecidos com o do transtorno depressivo maior podem ser mimetizados por citocinas pró-inflamatórias (Kent et al., 1992).

Ademais, citocinas pró-inflamatórias podem influenciar a funcionalidade cerebral aumentando os níveis de metabólitos neurotóxicos. Um dos mecanismos para isto é a ativação da via da quinurenina, que aumenta o nível de substâncias neurotóxicas como a 3-hidroxiquinurenina, ácido 3-hidroxiantranílico e ácido quinolínico (Xu et al., 2007). Estas substâncias aumentam o estresse oxidativo cerebral, através da formação de radicais livres ou exaustão de ATP, que podem ocasionar em apoptose de neurônios e

estímulo excessivo de glutamato, ocasionando excitotoxicidade (Tavares et al., 2002). Além disto, áreas importantes para a regulação emocional podem ser diretamente influenciadas, já que as citocinas pró-inflamatórias diminuem a neurogenese e o suporte neurotrófico (Barrientos et al., 2003).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A neuroinflamação é um processo complexo que envolve diversos mecanismos estudados por inúmeras áreas da medicina. Apesar da crescente compreensão dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes a este fenômeno abrir novas perspectivas para seus processos fisiológicos e patológicos, ainda há pouco que se sabe sobre ele, o que evidencia muitos desafios para serem superados, como a identificação de biomarcadores precisos e a elucidação das interações complexas entre fatores, ambientais e imunológicos. Investigações futuras devem visar o desnudamento dos mecanismos por trás da neuroinflamação e como ela age sobre a neuroplasticidade e funções sinápticas dos circuitos encefálicos, com o objetivo de desenvolver ferramentas terapêuticas e diagnósticas para os transtornos mentais.

## **REFERÊNCIAS**

ALBUQUERQUE, Edson X. et al. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews*, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 73–120, 2009.

ALMEIDA, Priscila G.C. et al. Neuroinflammation and glial cell activation in mental disorders. *Brain, Behavior, and Immunity - Health*, [s. l.], v. 2, n. November 2019, 2020.

BARRIENTOS, R. M. et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience*, [s. l.], v. 121, n. 4, p. 847–853, 2003.





BOROVIKOVA, Lyudmila V et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature Neuroscience*, [s. l.], v. 405, n. May, 2000.

CHROUSOS, George P.; GOLD, Philip W. The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, [s. l.], v. 267, n. 9, p. 1244–1252, 1992.

FARINA, Cinthia; ALOISI, Francesca; MEINL, Edgar. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends in Immunology*, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 138–145, 2007.

HASKÓ, György; SZABÓ, Csaba. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system. *Biochemical Pharmacology*, [s. l.], v. 56, n. 9, p. 1079–1087, 1998.

JONES, Barbara E.; YANG, Tian-Zhu -Z. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, [s. l.], v. 242, n. 1, p. 56–92, 1985.

KENT, Stephen et al. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in Pharmacological Sciences*, [s. l.], v. 13, n. C, p. 24–28, 1992.

KIM, Yong Ku et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 64, p. 277–284, 2016.

MÜLLER, Norbert. Immunology of major depression. *NeuroImmunoModulation*, [s. l.], v. 21, n. 2–3, p. 123–130, 2014.

ORDWAY, Gregory A. et al. Low gene expression of bone morphogenetic protein 7 in brainstem astrocytes in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 855–868, 2012.



PIEK, Jurgen M.; TAMUSSINO, Karl. Neuroinflammation: The Devil Is in the Details. *Journal of the American College of Surgeons*, [s. l.], v. 237, n. 5, p. 796–797, 2023.

PROULX, Steven T.; ENGELHARDT, Britta. Central nervous system zoning: How brain barriers establish subdivisions for CNS immune privilege and immune surveillance. *Journal of Internal Medicine*, [s. l.], v. 292, n. 1, p. 47–67, 2022.

RAJKOWSKA, Grazyna. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry*, [s. l.], v. 48, n. 8, p. 766–777, 2000.

REES, Corinne A. Lost among the trees? The autonomic nervous system and paediatrics. *Archives of Disease in Childhood*, [s. l.], v. 99, n. 6, p. 552–562, 2014.

TAVARES, Rejane G. et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. *Neurochemistry International*, [s. l.], v. 40, n. 7, p. 621–627, 2002.

TSIGOS, Constantine; CHROUSOS, George P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 865–871, 2002.

WOODBURN, Samuel C.; BOLLINGER, Justin L.; WOHLEB, Eric S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>.

WU, Anbiao; ZHANG, Jiyan. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroinflammation*, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1–20, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x>.



XU, De Xiang et al. Maternally administered melatonin differentially regulates lipopolysaccharide-induced proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in maternal serum, amniotic fluid, fetal liver, and fetal brain. *Journal of Pineal Research*, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 74–79, 2007.