



## AFECÇÕES PSIQUIÁTRICAS E O COMPORTAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

### PSYCHIATRIC DISORDERS AND THE BEHAVIOR OF THE IMMUNE SYSTEM: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

## Autores

Ana Carolina Zandonaide Lenza<sup>1</sup>

Nadim Isaac Filho<sup>1</sup>

Nayan Rodrigues Lima<sup>1</sup>

Oswaldo Andrade Cunha Neto<sup>2</sup>

Victória Beatriz da Silva Vitorino<sup>1</sup>

Maria Paula Gouveia Bernardes<sup>1</sup>

## Resumo

Na atualidade, transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão possuem grande relevância devido sua elevada e ascendente prevalência. Nesse contexto, torna-se crucial entender a fisiopatologia de tais afecções a fim de encontrarmos os melhores tratamentos. Estudos de relevância conseguiram demonstrar o papel do sistema imune na gênese de algumas destas doenças, bem como seus agravantes. Em exemplo disso, pacientes diagnosticados com ansiedade apresentam estado de maior estresse oxidativo, com aumento de citocinas inflamatórias, como IL-6, quando comparados à população não atingida. Da mesma forma, observa-se citocinas como IL-1 $\beta$  aumentadas nas alterações melancólicas, sendo essas as principais afecções psiquiátricas mundiais. Dentre outras, o aumento de IL-12, IL-10 e TNF $\alpha$  é observado em pacientes com diagnóstico de depressão maior. Assim como, tal distúrbio em seu espectro bipolar, encontra-se mais relacionado ao aumento de IL-6, IL-18 e IL-33, dentre outras alterações. É notório que estas doenças comprometem significativamente a qualidade de vida do indivíduo, visto que aumentam os anos de vida perdidos quando ajustado por incapacidade, uma vez que alterações psiquiátricas encontram-se em terceiro lugar dentre as etiologias com maior impacto na morbidade da população brasileira. Sendo assim, este artigo tem por objetivo pontuar o que há de mais relevante na relação entre o sistema imunológico e doenças psiquiátricas, além de frisar a necessidade de novos estudos acerca do tema para que o manejo desses pacientes seja cada vez mais satisfatório, uma vez que compreender o processo saúde-doença e seu impacto no organismo, favorece o enfrentamento e melhorias nas condições de vida da população.

**PALAVRAS CHAVE:** Transtorno Psiquiátrico, Ansiedade, Depressão, Sistema Imunológico.

## Filiação

<sup>1</sup> Graduados em Medicina pela Universidade de Uberaba, Uberaba (MG)

<sup>2</sup> Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto (SP)

## Autor Correspondente

Maria Paula Gouveia Bernardes  
Universidade de Uberaba  
Rua Acre, 1482. Apartamento 302, bloco1. CEP  
38050390 Uberaba, Minas Gerais, Brasil  
E-mail: mp.gouveia@hotmail.com

## Abstract

Currently, psychiatric disorders such as anxiety and depression have great relevance due to their high and rising prevalence. In this context, it is crucial to understand the pathophysiology of such conditions in order to find the best treatments. Relevant studies were able to demonstrate the role of the immune system in the genesis of some of these diseases, as well as their aggravating factors. As an example, patients diagnosed with anxiety present a state of greater oxidative stress, with an increase in inflammatory cytokines, such as IL-6, when compared to the unaffected population. Otherwise, cytokines such as IL-1 $\beta$  are increased in melancholic alterations, and these are the main psychiatric disorders worldwide. Among others, the increase in IL-12, IL-10 and TNF $\alpha$  is observed in patients diagnosed with major depression. As well as this disorder in its bipolar spectrum, it is more related to the increase of IL-6, IL-18 and IL-33, among other alterations. It is notorious that these diseases significantly compromise the individual's quality of life, as they increase the years of life lost when adjusted for disability, since psychiatric disorders are in third place among the etiologies with the greatest impact on morbidity in the Brazilian population. Therefore, this article aims to point out what is most relevant in the relationship between the immune system and psychiatric diseases, in addition to stressing the need for further studies on the subject so that the management of these patients is increasingly satisfactory, since that understanding the health-disease process and its impact on the body, favors confrontation and improvements in the population's living conditions.

**KEY WORDS:** Psychiatric Disorder, Anxiety, Depression, Immune System.

## INTRODUÇÃO

De acordo com os dados do último levantamento do projeto Global Burden of Disease (2019), ficou evidente que os transtornos depressivos destacam-se como grupo de condições psiquiátricas mais frequentes do mundo (maior prevalência na África) e, em segundo lugar, estão os transtornos de ansiedade (maior prevalência na América do Norte e América Latina). Com base em estudos epidemiológicos realizados ao longo dos anos, podemos estabelecer relações de prevalência das afecções psiquiátricas e compreender ainda as diferentes incidências entre os sexos e faixas etárias. Os resultados do estudo realizado por Andrade et al (2006), indicam que as mulheres apresentam maiores taxas de transtornos de ansiedade e do humor que homens, com ênfase na depressão e fobia simples. Estes, apresentam maior prevalência de transtornos associados ao uso de substâncias psicoativas, incluindo álcool, transtornos de personalidade anti-social e esquizotípica, transtornos do controle de impulsos e de déficit de atenção, além de hiperatividade na infância e na vida adulta. Um estudo realizado por Andrade e cols. (2002) estimou que o risco de sofrer um transtorno mental durante a vida foi 1,5 vezes maior para as mulheres que para os homens.

O sistema imune é uma rede de defesa constituída por células, tecidos, moléculas e órgãos e possui como principal função a proteção do organismo contra agentes externos, sendo encarregado da preservação de sua integridade, além de minimizar a inflamação deletéria causada por respostas imunes contra antígenos autólogos, microrganismos comensais e distúrbios inflamatórios metabólicos (JOSEFOWICZ; et al, 2012). O sistema imune deve assegurar o equilíbrio homeostático, posto que a descontinuidade deste fenômeno pode acarretar doenças autoimunes e/ou inflamação crônica em virtude de uma resposta imune excessiva (LONG; BUCKNER, 2011).

Desta forma, o objetivo do presente estudo é argumentar sobre as principais afecções psiquiátricas e destacar as alterações do sistema imunológico e os possíveis agravantes.

## AFECÇÕES PSIQUIÁTRICAS

As afecções psiquiátricas como o transtorno de ansiedade e a depressão são manifestações patológicas amplamente discutidas e sinalizadas no contexto atual do século XXI e interagem pontualmente entre si (SAEED ; CUNNINGHAM ; BLOCH, 2019). A ansiedade como patologia, ocorre em inúmeras formas e características que configuram os vários contextos, podendo ser uma reação normal a estímulos desestabilizadores ou que atinjam uma condição intrínseca do indivíduo. Essa reação pode ocorrer acompanhada de sintomas psicológicos, como o medo, desconforto, estresse, apreensão etc., e também de sintomas de manifestação física, como a taquicardia, desníveis de pressão arterial, alterações na frequência respiratória entre outros sintomas (PARY et al., 2019).

As manifestações patológicas da ansiedade podem ser didaticamente classificadas como: transtorno obsessivo-compulsivo; transtorno de pânico; transtornos fóbicos; transtornos de estresse pós-traumático; transtorno de estresse agudo; transtorno de ansiedade generalizada; transtorno de ansiedade induzido por substâncias; transtorno de ansiedade devido a condição médica/clínica do indivíduo. Nestes inúmeros transtornos de ansiedade citados anteriormente, o indivíduo portador da patologia não perde a capacidade de distinção de cenários reais e imaginários, no entanto, não consegue possuir controle de seus sintomas. (CASTILLO et al., 2000).

Já a depressão, como termo, na linguagem usual ou corrente é empregado para designar um âmago afetivo de tristeza desproporcional ao contexto psíquico considerado “normal”. O

sentimento caracterizado como tristeza, o qual constitui a resposta humana universal a situações adversas como a de perda, derrota, desapontamento, agravo, já não mais constitui-se como fator de adaptação natural, mas sim, um agravo fisiopatológico exacerbado à uma situação adversa considerada trivial. (TAVARES; LAT, 2010).

A culpa põe-se presente e ressalta o estado proeminente de uma sensação subjetiva de vazio, concomitante a uma associação de alterações psicomotoras - retardo psicomotor - conceituadas por um estado de melancolia eterna. (WIDLÖCHER, 1983).

Sabido isso, a depressão, mais comumente chamada de Transtorno depressivo maior (TDM), corresponde a causa mais crescente de morbimortalidade no mundo, com 340 milhões de portadores (GAN et al., 2021), principalmente em países subdesenvolvidos, afetando adultos entre 20-30 anos, sendo que 80% desses terão pelo menos um episódio de recorrência em determinado momento da vida (THOMAS et al., 2018).

A depressão pode ser classificada conforme característica do episódio, polaridade, curso, gravidade e fatores desencadeadores, porém, hodiernamente, usa-se principalmente o DSM-5 para sua classificação. De acordo com o DSM-5, a depressão pode ser classificada em transtorno depressivo maior, disfórico pré menstrual, disruptivo de desregulação do humor, induzido por substâncias/condições médicas, outros transtornos depressivos, sem outras especificações e a distímia (transtorno depressivo persistente) (TOLENTINO; SCHMIDT, 2018).

Para classificarmos tal transtorno, é necessária a presença de 5 (cinco) ou mais sintomas, por no mínimo 2 (duas) semanas e, pelo menos 1 (um) dos sintomas deverá ser perda de interesse (anedonia) ou humor deprimido. Os demais sintomas secundários podem ser alterações de peso, sono, apetite, agitação ou fadiga, perda de energia, sentimento de culpa, de inutilidade, diminuição da capacidade de concentração e pensamentos recorrentes de morte (TOLENTINO; SCHMIDT, 2018).

## SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico humano é composto por três diferentes e complementares fases de defesa. Sendo a primeira linha de combate caracterizada pelas barreiras naturais - pele, mucosa, secreções, flora residente, peristaltismo - e a segunda linha caracterizada pelos processos inflamatórios, envolvendo as células fagocitárias, sistema complemento, com ação de substâncias antimicrobianas. Ambas as fases descritas anteriormente compõem o componente da resposta imune inespecífica ou inata. Finalmente, encontra-se a terceira linha de combate - resposta específica ou imunidade adquirida, onde entram em cena as respostas imunes celulares e humorais. Imunidade humoral é mediada por anticorpos, produzidos por Linfócitos B, e é o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e suas toxinas. Já a imunidade celular é mediada por Linfócitos T, que promovem a destruição dos microrganismos presentes em fagócitos ou a destruição de células afetadas para eliminar os reservatórios da infecção. Ambas as respostas se encontram presentes em processos reacionais contra entidades nosológicas, mesmo nas de origem psiquiátrica, onde a etiologia orgânica ainda não é bem estabelecida (MACHADO et al, 2004).

A mucosa intestinal compreende o maior órgão imunológico do corpo humano, através de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos - podendo desempenhar funções de proteção e nutricional, mas também podem ser prejudiciais - que constituem parte do intestino, trato urinário, cavidade nasal e oral e pele. Esses tecidos são denominados tecido linfóide associado ao intestino (GALT), associado a nasofaringe (NALT) e associado a mucosa (MALT). O MALT é fonte de

células B, T de memória e células produtoras de IgA, os quais residem na lâmina própria do trato gastrointestinal (TGI), tecidos glandulares e sistema reprodutor. Na mucosa intestinal temos as placas de Peyer, onde encontramos células T, B, macrófagos e células dendríticas, cujo epitélio e muco em sua superfície formam a maior camada protetora contra microrganismos do nosso corpo. As células fagocíticas das placas de Peyer transportam moléculas através do epitélio e entregam às células dendríticas, que são responsáveis por apresentar o antígeno às células T e diferenciar em Treg. Desse modo, as células T migram para as vilosidades intestinais e secretam IL-10, causando uma supressão da imunidade, assim, é necessário manter uma quiescência imunológica e prevenção da inflamação (KIYONO; AZEGAMI, 2015; FANF; ZHU, 2017). Quando possuímos uma interrupção dessas funções, através de um desbalanço das células linfóides imunes inatas (ILCs) como ILC1-3, ILC2 e ILC3, podemos ter uma quebra da homeostase que gera inflamação intestinal e associação à desordens imunológicas, ligadas a doenças como transtornos depressivos e doenças inflamatórias intestinais (GUO et al., 2015; WOLF; SHERRATT; RILEY, 2017; MAZZURANA et al., 2018).

Quando ocorre esse desbalanço, há um aumento da permeabilidade intestinal, aumento da translocação de sacarídeos e também de bactérias gram negativas, gerando diarreia, fadiga, que são grandes preditores sistêmicos de sintomas do transtorno depressivo maior (MAES et al, 2008).

Além disso, há uma sinalização bidirecional entre cérebro e microbiota intestinal, resultando em mudanças de comportamento patológico e fisiológico, cuja disfunção no eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha papel na patogênese da depressão. Ao encontrarmos esse desbalanço, nota-se aumento de bactérias patogênicas como Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae, Alcaligenaceae, Lacto-bacillaceae e Leuconostocaceae e diminuição de Lachnospiraceae e Ruminococcaceae, levando a comprometimento cognitivo como também inflamação (DU et al, 2020).

A resposta imune inata abrange todos os tecidos e envolve células sanguíneas e não sanguíneas (JANEWAY; MEDZHITOV, 2002). Dentre as células hematopoiéticas, destacam-se macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural killers. Elas possuem receptores de reconhecimento em suas membranas, Toll-like Receptors (TLR's), tornam-se ativadas durante uma resposta inflamatória e se diferenciam em células efetoras para eliminar a infecção (JANEWAY; MEDZHITOV, 2002).

O sistema de resposta imune inato lança mão de três estratégias primárias de reconhecimento microbiano: possuem receptores de reconhecimento de padrões (são codificados pela linha germinal que é expressa por uma grande variedade de micróbios); identificam padrões moleculares que representam a consequência metabólica da inflamação e infecção: reconhecem moléculas expressas por células saudáveis inibindo assim a ativação do sistema imunológico inato contra o tecido normal do hospedeiro. As células natural killer são um excelente exemplo desta última estratégia (YAGI et al., 2014; WOLF; SHERRATT; RILEY, 2017). Elas possuem dois efeitos imunomoduladores principais: primeiramente, são linfócitos citotóxicos que podem lisar diretamente (por degranulação ou ligação ao receptor de lise celular) as células que sofreram uma transformação maligna ou foram infectadas com um vírus ou outro patógeno intracelular, além de produzirem citocinas inflamatórias em resposta à estimulação de receptores de ativação (YAGI et al., 2014; WOLF; SHERRATT; RILEY, 2017).

Como visto, o sistema imunológico inato, por meio de receptores específicos para estruturas encontradas em patógenos microbianos, sinaliza a presença de uma infecção. Esses sinais,

por sua vez, influenciam a ativação do sistema imunológico adaptativo. Por exemplo, para a ativação de células T é necessário o reconhecimento de um ligante na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, seguido por um sinal coestimulador mediado por moléculas do sistema complemento como CD80 e CD86. Subconjuntos de células T CD4 são desenvolvidos no timo a partir de células T precursoras comuns. Com base na secreção e função de citocinas, essas células são classificadas como Th1, Th2, Th9, Th17 e célula T CD4 reguladora (Treg). Possuem uma boa quantidade de plasticidade para se diferenciar em vários subconjuntos da linhagem das células T CD4, e a inflamação no microambiente do tecido desempenha um papel importante nessa reprogramação celular (MUELLER et al., 2013 ; YAGI et al., 2014; IVANOVA et al., 2019).

Os linfócitos B são necessários para o início das respostas imunes das células T. São ainda essenciais para desenvolvimento e manutenção do sistema imunológico pois liberam citocinas imunomoduladoras que podem influenciar uma variedade de células T, células dendríticas, células apresentadoras de antígeno, regular a organização do tecido linfóide e a neogênese, regular a cicatrização de feridas e a rejeição do tecido transplantado e influenciar o desenvolvimento de tumores. Influenciam, ainda, a diferenciação das células T tendo, portanto, papel fundamental no funcionamento da resposta imunológica (MUELLER et al., 2013 ; YAGI et al., 2014; IVANOVA et al., 2019).

Diante o objetivo deste estudo, tem-se a resposta imune celular com maior necessidade expositiva. Os linfócitos T são a população celular que encontram-se em evidência nesse tipo de resposta. Os mesmos são divididos em três subpopulações: Th0, Th1 e Th2. As células Th0 são aquelas que entram em contato com um antígeno em tecidos linfóides secundários, podendo se diferenciar em células inflamatórias Th1 ou em células auxiliares Th2, que podem ser distinguidas pelas citocinas que elas produzem. Podemos citar por exemplo que a produção de IL-4 favorece a geração de células Th2, células essas responsáveis pela ativação de células B responsáveis pela produção de anticorpos. Enquanto uma produção de IL-12 estimularia a geração de células Th1, cujas citocinas produzidas são responsáveis pela ativação dos macrófagos. Vale ressaltar que cada subpopulação por exercer papel inibitório em relação a outra, por exemplo, INF produzido pelas células Th1 inibem a proliferação de celular Th2 e IL-10, assim como as células Th2 são capazes de inibir IFN- $\gamma$  produzidos pelas células Th1 (MALE et al, 2012; MUELLER et al., 2013 ; YAGI et al., 2014; IVANOVA et al., 2019).

Assim, a resposta imune é dirigida ao tipo de resposta que é requerida para lidar com o patógeno encontrado – respostas mediadas por células para patógenos intracelulares ou respostas humorais contra patógenos extracelulares (MALE et al, 2012; MUELLER et al., 2013 ; YAGI et al., 2014; IVANOVA et al., 2019).

Sabe-se que um dos processos da resposta imune adaptativa pode ser resumido a partir da diferenciação das células auxiliares CD4, por meio da ativação do TCR. Em síntese, as células CD4 virgens recebem sinais de patógenos que são entregues por células apresentadoras de antígenos (APCs) podendo assim se diferenciar em células efetoras baseado na natureza da infecção. O sistema imune fornece uma proteção imediata contra o agressor por meio de macrófagos e células T CD8, que juntamente com outras células formam uma primeira linha de defesa do nosso organismo. Após esse processo e com base na expressão de citocina e fatores de transcrição as células T CD4 auxiliares (Th) são categorizadas em cinco principais subgrupos - Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 e Treg - capazes de garantir uma proteção específica contra patógenos, assegurando ao organismo proteção contra infecções crônicas, doenças

autoimunes e alérgicas (FANF; ZHU, 2017; IVANOVA et al., 2019).

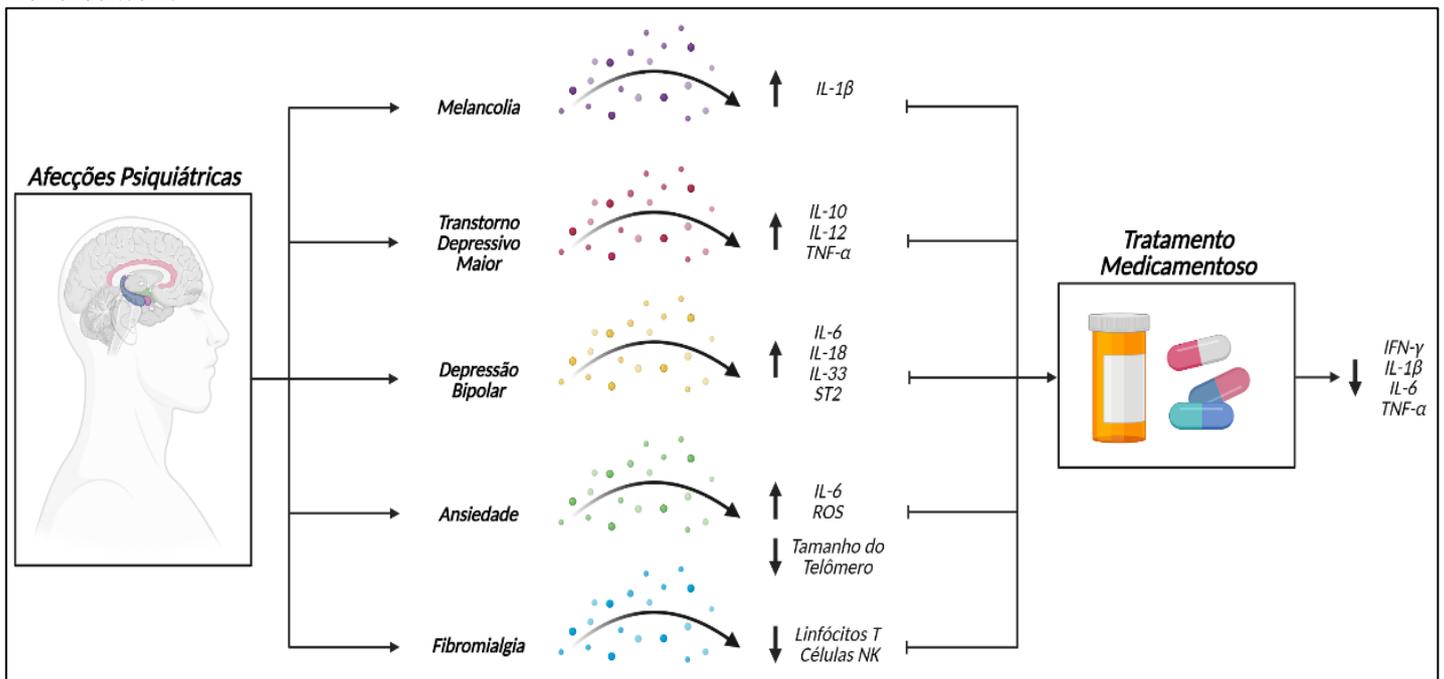
A diferenciação dessas células Th dependem da expressão dos chamados reguladores mestres: T-bet para resposta Th1, GATA3 para Th2, ROR $\gamma$ t para resposta Th17 e Foxp3 para Treg (T regulador). Vale ressaltar que as células T CD4 imaturas também podem desenvolver as chamadas células T foliculares (Tfh), células imprescindíveis no auxílio as células B na troca de classe de Ig, tendo por regulador mestre o conhecido Bcl6, sendo considerada uma linhagem Th separada. Uma característica importante é que os reguladores mestres têm por característica se inibirem mutuamente, isso tanto para níveis transcricionais quanto pós transcricional por meio de uma interação proteína-proteína, portanto sua expressão e a resposta gerada por ela são exclusivas (CROTTY, 2011; FANF; ZHU, 2017; IVANOVA et al., 2019). Conforme introduzido anteriormente, afirmamos que as células Th efetoras podem ser subdivididas em cinco grupos principais, caracterizado pela produção de citocinas específicas e orientados por um regulador mestre, que impede que várias

respostas auto imunes se deflagrem simultaneamente: resposta Th1 responsável pela produção de IFN- $\gamma$ ; Th2 de IL-3, IL-4, IL-5, IL-13; TH9 de IL-9; TH17 de IL-17 e IL-22; TH22 de IL-22 e Treg de IL-10 e TGF- $\beta$  (CROTTY, 2011; FANF; ZHU, 2017; IVANOVA et al., 2019).

**COMPORTAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM AFECÇÕES PSIQUIÁTRICAS**

Diante o contexto supracitado, estudos têm evidenciado que biomarcadores imunológicos como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , sTNFR1, IL-12, IL-10, IL-6, sTNFR2, IL-18, IL-33, ST2, IFN $\gamma$  e encurtamento de telômeros, tem papel intrínseco na manifestação de afecções psiquiátricas, sumarizados conforme figura 1. Através da resposta imune, nota-se que indivíduos com sintomas de melancolia tem IL-1 $\beta$  aumentados, enquanto que IL-12, IL-10, TNF- $\alpha$  são significativamente maiores no transtorno depressivo maior e IL-6, IL-18, IL-33, ST2 na depressão bipolar (BRUNONI, et al. 2020).

Figura 1 – Sumarização das afecções psiquiátricas e o comportamento dos mediadores e células do sistema imunológico. Created by BioRender.com.



Ademais, o humor disfórico e estresse estão associados a problemas de saúde, os quais afetam negativamente a longevidade. Isso é observado no encurtamento dos telômeros, que mostram associação a eventos adversos na vida de pessoas que passaram principalmente por episódios de ansiedade, gerando estresse oxidativo e, posteriormente, um aumento considerável nos níveis de IL-6 (GROER, et al., 2019).

O bloqueio dessas citocinas reduz os sintomas depressivos e de ansiedade, que circundam a farmacoterapia antidepressiva. Assim sendo, ao se implementar a farmacoterapia, espera-se a redução de múltiplas citocinas, incluindo TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$  e IL-6 (MILLER et al., 2018).

Dito isso, é evidente a associação entre afecções psiquiátricas e o funcionamento do sistema imunológico. O transtorno depressivo maior (TDM) e o transtorno bipolar (TB) são associados à ativação do sistema de resposta imune-inflamatória (IRS) e do sistema de resposta imune-regulatória compensatória (CIRS) (Kohler et al., 2018; Maes e Carvalho, 2018; Maes et al., 2019) (Chakrabarty et al., 2019; Giridharan et al., 2019; Koga et al., 2019), além de níveis aumentados de

proteínas de fase aguda, incluindo haptoglobina, células T helper, T reguladoras ativadas, níveis aumentados de fator de crescimento transformado (TGF) - $\beta$ 1 e IL-10 (Maes et al., 2019) (Erdem et al., 2011; Wang et al., 2019). Sowa-Kucma et al. (2018) descobriram que a depressão atípica com hiperfagia e ganho de peso apresenta importante desequilíbrio imunológico, enquanto a depressão típica com insônia e perda de apetite era caracterizada por desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Lamers et al., 2018). O papel do sistema imunológico também é evidente em pessoas com fibromialgia, como indica o estudo realizado por Nugraha et al. 2013, o qual sugere que linfócitos TCD3 e TCD56 podem ser um dos mediadores responsáveis pela disfunção mental em pacientes com tal afecção.

Em gestantes com sintomas de depressão pós parto, estabilizados com abordagem farmacoterapêutica, foi evidenciado redução de níveis de TNF- $\alpha$  em estudo coorte realizado por Miller et al, 2018.

Segundo Kayhan et al, 2016, considerando que a proporção plaqueta-linfócito de pacientes com depressão maior com características psicóticas eram altas, níveis elevados destes

podem servir como um indicador prognóstico para depressão maior.

Por fim, a partir de estudo intervencional realizado por Irwin et al. (2018), foi possível inferir que, em adultos saudáveis, a exposição inflamatória a partir da administração de endotoxinas induziu a piora em relação ao humor deprimido em comparação ao placebo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo que em diminuída abrangência, os estudos iniciados e realizados até o atual momento evidenciam a intrínseca relação entre biomarcadores imunológicos e manifestações de afecções psiquiátricas.

Ainda permanece pouco clara qual a real e direta contribuição desses biomarcadores imunológicos no incurso da manifestação das devidas afecções psiquiátricas; se são simples biomarcadores que em dosagens desarmônicas afetam passivamente outros limiares, como os psiquiátricos, ou se de fato atuam como efetores na progressão dessas patologias de ângulo psiquiátrico.

Como foi relatado neste trabalho, apesar da existência de algumas lacunas literárias, denota-se ênfase na intrínseca interação entre esses dois cenários (imunológico e psiquiátrico). Portanto, torna-se necessário a ampliação massiva de estudos direcionados a este assunto relatado, assim contribuindo para uma melhor análise de perspectiva da real interação entre esses dois cenários, que de fato, são de extrema importância para o contexto social no qual estamos inseridos.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, L. H. S. G., Viana, M. C., & Silveira, C. M. (2006). Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 33 (2), 43-54.

ANDRADE L., Walters E., Gentil V., Laurenti R. (2002). Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Society of Psychiatry Psychiatric Epidemiology*, 37(7), 316-25.

BRUNONI, Andre R.; SUPASITTHUMRONG, Thitiporn; TEIXEIRA, Antonio Lucio; VIEIRA, Erica Lm; GATTAZ, Wagner F.; BENSEÑOR, Isabela M; A LOTUFO, Paulo; LAFER, Beny; BERK, Michael; CARVALHO, Andre F. Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 262, p. 8-15, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.037>.

CASTILLO, Ana Regina Gl et al. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatria*, p. 20-23, out. 2000.

GROER, Maureen; LOUIS-JACQUES, Adetola; SZALACHA, Laura; REDWINE, Laura; DRACXLER, Roberta; KEEFE, David. Relationship of Anxiety, Inflammation, and Telomere Length in Postpartum Women: a pilot study. *Biological Research For Nursing*, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 256-262, 20 dez. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1099800419890424>.

HUA GAN et al. Circular RNAs in depression: biogenesis, function, expression, and therapeutic potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 137, p. 11244, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.11244>. Disponível em:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0753332221000299?toKen=FF2EECE43DD43E20207D644A7175AA4BE28D314F9E2E6DE63EF1FF64A4C46753E3BB21B8E83271EB96ED8A10C4B184FB&originRegion=us-east-1&originCreation=20210423181418>. Acesso em: 23 abr. 2021.

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2019. Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

IRWIN, Michael R. et al. Moderators for depressed mood and systemic and transcriptional inflammatory responses: a randomized controlled trial of endotoxin. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 635-641, 3 nov. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0259-6>.

JOSEFOWICZ, S. Z.; LU, L. F.; RUDENSKY, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annual Review of Immunology*, Palo Alto, v. 30, p. 531-564, apr. 2012.

KAYHAN, Fatih et al. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Research*, [S.L.], v. 247, p. 332-335, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016>.

KRAPELIN E. Dementia Praecox, Manic Depressive Insanity and Paranoia (1921). Translated by Barclay RM. In: Robertson GM, editor. *The Classics of Medicine Library*. Reedição. Edinburgh: E & S Livingstone, 1989.

LONG, S. A.; BUCKNER, J. H. CD4+FOXP3+ T regulatory cells in human autoimmunity: more than a numbers game. *Journal of Immunology*, Baltimore, v. 187, p. 2061-2066, sep. 2011.

MACHADO, Paulo R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662, Dec. 2004. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962004000600002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000600002&lng=en&nrm=iso)>. access on 03 Apr. 2021.

MALE, David et al. Interações célula-célula em respostas imunes específicas. In: MALE, David et al. *Imunologia*. 8. ed. [S. l.: s. n.], 2012. cap. 12.

MILLER, Emily S.; GROBMAN, William A.; CULHANE, Jennifer; ADAM, Emma; BUSS, Claudia; ENTRINGER, Sonja; MILLER, Gregory; WADHWA, Pathik D.; KEENAN-DEVLIN, Lauren; BORDERS, Ann. Antenatal depression, psychotropic medication use, and inflammation among pregnant women. *Archives Of Women'S Mental Health*, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 785-790, 4 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00737-018-0855-9>.

NUGRAHA, B. et al. CD3+CD56+natural killer T cells in fibromyalgia syndrome patients: association with the intensity of depression. *Clin Exp Rheumatol*. Hannover, Germany, p. 9-15. jan. 2013.

TAVARES, LAT. A depressão como "mal-estar" contemporâneo: medicalização e (ex)-sistêmica do sujeito depressivo [online]. São

Paulo: Editora UNESP; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2010. 371 p. ISBN 978-85-7983-113-3.

THOMAS E et al. The diagnosis and management of depression in the era of the DSM-5. *South African Family Practice*, p. 22-28, 2018.

TOLENTINO, Julio C.; SCHMIDT, Sergio L.. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Frontiers In Psychiatry*. Online, 2 out. 2018.

ZHANG, Li; ZHANG, Xin; ZHENG, Jing; LIU, Ying; WANG, Ji; WANG, Gang; ZHANG, Hong Ping; KANG, De Ying; PENG, Zu Gui; JI, Yu Lin. Depressive symptom-associated IL -1 $\beta$  and TNF - $\alpha$  release correlates with impaired bronchodilator response and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 770-780, 18 fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13346>.