SAÚDE MENTAL

Edição XXXI

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 1

ESTRESSE CRÔNICO, INFLAMAÇÃO E TRANSTORNOS MENTAIS: INTERFACES ENTRE CÉREBRO E SISTEMA IMUNE

VITÓRIA DAL FORNO SMOLA[1]
DAVID COHEN[1]
FERNANDA CAVINATTO PINTO[1]
JULIA DA ROSA COSTA[1]
FELIPE SOCOL ACOSTA[1]
MELIGREIZE ZAN[2]
DANIELLE GARROT FAVARIN[1]
ANA LUIZA RAUPP DE ANDRADE[1]
POLLYANNA ALBUQUERQUE SPIDO[1]
MILENA DIAS DA SILVA[3]

[1]Discente – Medicina na Universidade Luterana do Brasil.
[2]Discente – Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos.
[3]Discente - Medicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave: *Estresse Crônico; Neuroinflamação; Transtornos Mentais.*

DOI: **10.59290/0122241600**

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O estresse constitui uma resposta fisiológica e adaptativa diante de situações que ameaçam ou são percebidas como ameaçadoras à estabilidade interna. Em condições agudas, mobiliza recursos necessários à sobrevivência por meio da integração entre sistemas neurais, endócrinos e imunológicos. Entretanto, quando a exposição a estressores se torna persistente ou recorrente, pode provocar alterações metabólicas, cardiovasculares, imunológicas e neuropsiquiátricas. Nesse contexto, o estresse crônico representa importante fator de risco à saúde, especialmente diante de demandas profissionais e acadêmicas, instabilidade socioeconômica, conflitos interpessoais, isolamento social e privação de sono (O'CONNOR *et al*., 2021; TSIGOS *et al*., 2020).

A exposição prolongada ao estresse pode alterar a atividade do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA) e do sistema nervoso autônomo, promovendo alterações na liberação e ação de hormônios e neurotransmissores. A persistência desses mecanismos pode gerar desgaste dos sistemas regulatórios, denominado carga alostática, relacionando o estresse prolongado a alterações sistêmicas com repercussões sobre a saúde física e mental (CHU *et al*., 2024; KARIN *et al*., 2020; NUNEZ *et al*., 2025).

A compreensão dos transtornos mentais também passou a considerar, além de fatores psicológicos e neurotransmissores, a interação entre fatores genéticos, ambientais, psicossociais, metabólicos e imunológicos. Depressão, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno bipolar e esquizofrenia apresentam mecanismos multifatoriais, nos quais o estresse crônico pode atuar como fator de vulnerabilidade ou agravamento em indivíduos suscetíveis (HASSAMAL, 2023).

Nesse contexto, a comunicação entre cérebro e sistema imune tem recebido crescente atenção. Essa interação é bidirecional: o sistema nervoso central regula a atividade imunológica por mecanismos neuroendócrinos e autonômicos, enquanto mediadores imunológicos podem influenciar o funcionamento cerebral. Hormônios do estresse, catecolaminas e citocinas participam dessa comunicação, e a exposição prolongada ao estresse pode favorecer alterações imunológicas e inflamatórias (ALMEIDA *et al*., 2020; HASSAMAL, 2023).

A inflamação constitui um dos principais mecanismos dessa interface. Alterações na sinalização dos glicocorticoides e na comunicação entre a periferia e o sistema nervoso central podem repercutir sobre o ambiente cerebral. Nesse processo, a ativação da micróglia e a ação de mediadores inflamatórios podem modificar a neurotransmissão, a plasticidade sináptica e o metabolismo cerebral, contribuindo para alterações comportamentais e psiquiátricas (ALMEIDA *et al*., 2020; HASSAMAL, 2023).

Entretanto, essa relação não é linear ou determinística. A associação entre inflamação e transtornos psiquiátricos apresenta heterogeneidade entre indivíduos, diagnósticos e fases das doenças. Idade, sexo, composição corporal, hábitos de vida, condições clínicas, medicamentos, sono e outros estressores podem influenciar tanto a resposta inflamatória quanto os sintomas psiquiátricos (ZENG *et al*., 2024; HALSTEAD *et al*., 2023; POSSIDENTE *et al*., 2026). Assim, a inflamação deve ser compreendida como parte de uma rede complexa, e não como marcador universal dos transtornos mentais.

Diante disso, este capítulo tem como objetivo analisar a relação entre estresse crônico, alterações neuroendócrinas e imunológicas, neuroinflamação e transtornos mentais, com ênfase nos mecanismos da interface cérebro–sistema imune. Serão abordados a carga alostática, as

alterações imunológicas, a neuroinflamação, a neurotransmissão, a via da quinurenina, a neuroplasticidade e suas possíveis relações com diferentes transtornos mentais, além das implicações para prevenção, tratamento e medicina personalizada.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e exploratório, sobre a relação entre estresse crônico, alterações neuroendócrinas e imunológicas, neuroinflamação e transtornos mentais. A busca foi conduzida nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Google Scholar e ScienceDirect, considerando publicações disponíveis até agosto de 2026. Foram utilizados descritores em português e inglês relacionados a "estresse crônico", *chronic stress,* "eixo hipotálamo-hipófise-adrenal", *inflammation, neuroinflammation, immune system, cytokines, microglia, allostatic load, depression, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, bipolar disorder* e *schizophrenia*, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Foram priorizados estudos publicados entre 2020 e 2026, especialmente revisões sistemáticas, metanálises, estudos de coorte e longitudinais, estudos experimentais e revisões narrativas relevantes, além de referências anteriores consideradas fundamentais. Foram incluídos trabalhos em português e inglês que abordassem diretamente a relação entre estresse crônico, sistema imunológico, inflamação, neuroinflamação e transtornos mentais. Foram excluídos estudos duplicados, sem relação direta com o tema, com informações metodológicas insuficientes ou predominantemente opinativos.

A seleção ocorreu pela análise dos títulos e resumos, seguida da leitura dos estudos pertinentes. As evidências foram organizadas nos seguintes eixos: estresse crônico e carga alostática, alterações imunológicas, comunicação cérebro–sistema imune, neuroinflamação, neurotransmissão, via da quinurenina, neuroplasticidade, fatores moduladores e implicações terapêuticas. Por se tratar de revisão narrativa, não foi realizada metanálise própria, considerando-se na interpretação a qualidade, as limitações e os possíveis fatores de confusão dos estudos, além da natureza multifatorial dos transtornos mentais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estresse crônico: conceitos, mecanismos fisiológicos e carga alostática

O estresse é uma resposta adaptativa diante de ameaças reais ou percebidas à homeostase, envolvendo a integração do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA), sistema nervoso autônomo e mecanismos imunológicos. Embora essencial à sobrevivência, sua ativação persistente pode levar à desregulação fisiológica e aumentar a vulnerabilidade a doenças físicas e mentais (O'CONNOR *et al*., 2021; TSIGOS *et al*., 2020).

O estresse agudo caracteriza-se por resposta imediata e transitória, com elevação de cortisol, adrenalina e noradrenalina. Já o estresse crônico resulta da exposição prolongada ou repetitiva a estressores, mantendo a ativação neuroendócrina e autonômica e podendo contribuir para alterações metabólicas, cardiovasculares, imunológicas e psiquiátricas. A exposição contínua também pode comprometer o feedback negativo do eixo HPA e alterar a secreção de cortisol (MBIYDZENYUY *et al*., 2024; CHU *et al*., 2024; KARIN *et al*., 2020).

Os estressores podem ser físicos, psicológicos ou sociais, incluindo dor, infecções, privação de sono, medo, perdas afetivas, pressões acadêmicas e profissionais, dificuldades financeiras e isolamento social. Apesar de distintos,

convergem para circuitos neurais relacionados à percepção de ameaça, desencadeando respostas neuroendócrinas semelhantes (O'CONNOR *et al*., 2021).

Diante de um estímulo ameaçador, estruturas como amígdala e hipocampo modulam o hipotálamo, que libera CRH. Este estimula a hipófise a secretar ACTH, promovendo a produção de cortisol pelas adrenais. Paralelamente, o sistema nervoso simpático libera adrenalina e noradrenalina, aumentando frequência cardíaca, pressão arterial e estado de alerta. Quando persistentes, essas respostas podem associar-se à hipertensão, inflamação sistêmica e maior risco cardiovascular (THAU *et al*., 2023; TSIGOS *et al*., 2020; CHU *et al*., 2024).

A alostase corresponde à capacidade de manter a estabilidade por meio de ajustes fisiológicos dinâmicos, enquanto a carga alostática representa o desgaste cumulativo decorrente da ativação prolongada dos sistemas neuroendócrino, autonômico, metabólico e imunológico. Esse processo está associado a maior risco de depressão, ansiedade, comprometimento cognitivo e doenças crônicas (NUNEZ *et al*., 2025; LEI *et al*., 2025). O estresse crônico também pode reduzir a sensibilidade aos glicocorticoides, favorecer um estado pró-inflamatório e promover alterações no hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala (NUNEZ *et al*., 2025; LEI *et al*., 2025).

Estresse crônico e desregulação do sistema imunológico

O sistema imunológico e o sistema nervoso central mantêm comunicação bidirecional por meio principalmente do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo. No estresse agudo, cortisol e catecolaminas modulam temporariamente a atividade imunológica. Entretanto, a exposição prolongada pode gerar resistência aos glicocorticoides e favorecer inflamação crônica de baixo grau (TSIGOS; CHROUSOS, 2002; HASSAMAL, 2023).

As catecolaminas também atuam sobre células imunológicas, como linfócitos, monócitos e macrófagos. No estresse crônico, podem contribuir para um ambiente pró-inflamatório, com aumento de citocinas como IL-6 e TNF-α (CHU *et al*., 2024; O'CONNOR *et al*., 2021). Paralelamente, células imunes produzem citocinas capazes de sinalizar ao sistema nervoso central e modular o eixo HPA, reforçando a natureza bidirecional dessa comunicação (HASSAMAL, 2023).

O estresse crônico pode ainda afetar de maneira distinta a imunidade inata e adaptativa. Na primeira, pode ocorrer aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias; na segunda, redução da proliferação de linfócitos T e da resposta humoral, com possível prejuízo da resposta vacinal e maior suscetibilidade a infecções (HASSAMAL, 2023).

Entre os principais mediadores estão IL-1β, IL-6 e TNF-α. A IL-6 também estimula a produção hepática de proteína C-reativa (PCR), utilizada como marcador indireto de inflamação sistêmica. A elevação persistente desses mediadores pode associar-se a alterações cardiovasculares, metabólicas e neuropsiquiátricas (CHU *et al*., 2024; HASSAMAL, 2023). Essas respostas variam conforme predisposição genética, idade, sexo, hábitos de vida, comorbidades e características do estressor, não sendo determinísticas (HASSAMAL, 2023; KARIN *et al*., 2020).

Interface cérebro–sistema imune e neuroinflamação

Cérebro e sistema imune mantêm comunicação contínua e bidirecional por vias neurais, autonômicas e neuroendócrinas. Mediadores inflamatórios periféricos, como IL-1β, IL-6 e TNF-α, podem sinalizar ao sistema nervoso central por diferentes mecanismos, enquanto o

SNC também modula respostas imunológicas (DANTZER *et al*., 2008; MILLER; RAISON, 2016; ALMEIDA *et al*., 2020).

Essa comunicação ocorre por vias neurais, principalmente por fibras aferentes do nervo vago, e por vias humorais, envolvendo estruturas como órgãos circunventriculares, plexo coroide e endotélio cerebral. Alterações endoteliais também podem favorecer a interação com células imunes, embora a neuroinflamação não dependa necessariamente da infiltração periférica (DANTZER *et al*., 2008; MILLER; RAISON, 2016).

A barreira hematoencefálica (BHE) atua como interface dinâmica entre circulação e tecido nervoso. Durante inflamação sistêmica ou estresse crônico, seus componentes podem responder aos mediadores inflamatórios e alterar a unidade neurovascular, sem que seja necessária sua ruptura para a comunicação entre periferia e SNC (HASSAMAL, 2023; MILLER; RAISON, 2016).

A micróglia, principal população de células imunes residentes no cérebro, participa da vigilância, fagocitose e remodelação sináptica. Sua ativação persistente pode contribuir para a manutenção da neuroinflamação e alterações da função neuronal. Os astrócitos também participam desse processo, influenciando a BHE, o ambiente extracelular e a neurotransmissão. A classificação da micróglia em fenótipos M1 e M2 é útil didaticamente, mas deve ser interpretada com cautela diante da heterogeneidade de seus estados funcionais (ALMEIDA *et al*., 2020; HASSAMAL, 2023).

A interação entre mediadores inflamatórios e células gliais pode modificar sistemas de neurotransmissão, plasticidade sináptica e circuitos relacionados à motivação, cognição, sono e regulação emocional, contribuindo para manifestações psiquiátricas em indivíduos suscetíveis (MILLER; RAISON, 2016; ALMEIDA *et al*., 2020).

Outro mecanismo relevante é a via da quinurenina. Durante a inflamação, o metabolismo do triptofano pode ser direcionado para a produção de quinureninas. O ácido quinolínico e o ácido quinurênico apresentam efeitos distintos sobre receptores relacionados à neurotransmissão glutamatérgica, podendo influenciar a excitabilidade neuronal e a plasticidade sináptica (SCHWARCZ *et al*., 2012; ALMEIDA *et al*., 2020).

Assim, a neuroinflamação resulta da interação entre mecanismos imunológicos, neurais, vasculares e gliais. Seus efeitos dependem da intensidade e duração do estímulo, da resolução da resposta imune e da vulnerabilidade individual. Enquanto respostas transitórias podem ser adaptativas, a ativação prolongada pode comprometer a homeostase cerebral e contribuir para alterações relacionadas à saúde mental (MILLER; RAISON, 2016; ALMEIDA *et al*., 2020).

Mecanismos neurobiológicos: neurotransmissores, via da quinurenina e neuroplasticidade

A inflamação pode interferir no funciona-mento cerebral por meio da comunicação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso, produzindo alterações em neurotransmissores envolvidos na regulação do humor, sono, cognição, motivação e recompensa (DANTZER *et al*., 2008; MILLER; RAISON, 2016). Citocinas pró-inflamatórias podem modificar a síntese, liberação e disponibilidade de neurotransmissores como serotonina, dopamina, noradre-nalina e glutamato, contribuindo para alterações funcionais nos circuitos cerebrais (MILLER; RAISON, 2016). Um dos mecanismos envolvidos é a ativação da via da quinurenina, que pode desviar o metabolismo do triptofano da síntese de serotonina para a

produção de metabólitos neuroativos capazes de modular a neurotransmissão glutamatérgica (DANTZER *et al*., 2008; SCHWARCZ *et al*., 2012). Entre esses metabólitos, o ácido quinolínico pode atuar como agonista dos receptores NMDA e, em determinadas condições, contribuir para mecanis-mos de excitotoxicidade, enquanto o ácido quinurênico exerce efeitos moduladores sobre a neurotransmissão, podendo contribuir para alterações no equilíbrio neuroquímico (SCHWARCZ *et al*., 2012).

A inflamação também pode afetar a neuroplasticidade, interferindo na capacidade do cérebro de adaptar suas conexões e responder adequadamente a estímulos ambientais. A exposição persistente a mediadores inflamatórios e ao estresse pode estar associada a alterações em fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e em circuitos re-lacionados à recompensa, motivação, memória e regulação emocional (DUMAN; MONTEGGIA, 2006; MILLER; RAISON, 2016). Paralelamente, o aumento do estresse oxidativo pode gerar espécies reativas capazes de comprometer proteínas, lipídios e estruturas celulares, enquanto alterações na via da quinurenina também podem influenciar processos redox no sistema nervoso central (SCHWARCZ *et al*., 2012). As mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia e pela manutenção do metabolismo neuronal, podem ser particularmente vulneráveis a alterações inflamatórias e oxidativas, com possíveis repercussões sobre a produção de ATP, o equilíbrio redox e a função sináptica. Dessa forma, a inflamação pode produzir consequências funcionais no tecido nervoso, não representando apenas uma alteração identificada por exames laboratoriais.

Nesse contexto, a interação entre inflamação, neurotransmissão, via da quinurenina, neuroplasticidade, estresse oxidativo e função mitocondrial pode contribuir para alterações nos circuitos cerebrais envolvidos na motivação, recompensa, cognição, sono e regulação do humor (DANTZER *et al*., 2008; MILLER; RAISON, 2016). Esses mecanismos oferecem uma possível explicação para sintomas frequentemente observados em diferentes transtornos psiquiátricos, como fadiga, anedonia, alterações cognitivas, alterações do sono, alterações do humor e perda de motivação, fenômenos que podem integrar o chamado comportamento de doença (*sickness behavior*) e apresentar sobreposição com manifestações depressivas (DANTZER *et al*., 2008). Entretanto, a presença de inflamação não determina isoladamente o desenvolvimento de um transtorno mental, e essas alterações não ocorrem de forma uniforme em todos os indivíduos (MILLER; RAISON, 2016). A inflamação deve, portanto, ser compreendida como um dos componentes de uma complexa interação entre fatores biológicos, psicológicos e ambientais capaz de modificar o funcionamento cerebral.

Estresse, inflamação e transtornos mentais

A relação entre estresse crônico, inflamação e transtornos mentais tem sido compreendida a partir da interação entre os sistemas neuroendócrino, imunológico e nervoso central. A exposição persistente ao estresse pode alterar a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), modificar a sinalização dos glicocorticoides e favorecer um estado pró-inflamatório. Esse processo pode repercutir sobre mecanismos relacionados à neurotransmissão, plasticidade neural e funcionamento das células gliais, contribuindo para alterações de humor, cognição e comportamento. Entretanto, a inflamação não deve ser considerada causa isolada dos transtornos mentais, mas um possível componente de uma rede multifatorial que também

envolve fatores genéticos, ambientais, metabólicos e psicossociais (HASSAMAL, 2023).

Evidências epidemiológicas também sugerem que alterações inflamatórias podem estar presentes antes da manifestação de determinados transtornos psiquiátricos. Em estudo de coorte envolvendo mais de um milhão de indivíduos, biomarcadores como leucócitos, haptoglobina, proteína C-reativa (PCR) e imunoglobulina G estiveram associados ao risco subsequente de transtornos psiquiátricos. As análises longitudinais demonstraram trajetórias alteradas de alguns marcadores antes do diagnóstico, enquanto a randomização mendeliana sugeriu uma possível relação causal entre contagem de leucócitos e depressão. Esses achados fortalecem a hipótese de que alterações imunológicas possam participar de etapas anteriores ao estabelecimento da doença, embora não permitam generalizar causalidade para todos os marcadores ou transtornos avaliados (ZENG *et al*., 2024).

Entre os transtornos psiquiátricos, a esquizofrenia apresenta evidências particularmente relevantes de alterações inflamatórias periféricas. Revisão sistemática e metanálise em rede identificou alterações em diferentes proteínas inflamatórias ao longo das fases aguda e crônica da doença, destacandose a IL-6 como possível marcador de traço e a presença de alterações adicionais durante episódios psicóticos agudos. Contudo, os próprios autores ressaltam a necessidade de determinar em que medida essas alterações periféricas correspondem a processos inflamatórios no sistema nervoso central. Dessa forma, os achados sustentam a participação de mecanismos imunológicos em parte dos indivíduos, mas não indicam a existência de uma assinatura inflamatória universal da esquizofrenia (HALSTEAD *et al*., 2023).

O eixo HPA constitui uma das principais interfaces entre estresse e inflamação. Em situações de estresse persistente, alterações na sinalização dos glicocorticoides podem comprometer a regulação da resposta imune, favorecendo a manutenção de mediadores pró-inflamatórios. Entre os marcadores mais investigados encontram-se IL-1β, IL-6, TNF-α e PCR, embora seus níveis e sua importância variem conforme o transtorno, o estágio da doença e as características individuais. No sistema nervoso central, a ativação persistente da micróglia e de astrócitos pode participar dessa resposta, influenciando a atividade neuronal e o equilíbrio de neu-rotransmissores (HASSAMAL, 2023; ALMEIDA *et al*., 2020).

A ativação glial pode ainda estabelecer conexão entre inflamação e alterações da neurotransmissão. Mediadores inflamatórios podem interferir no metabolismo do glutamato e na atividade dos receptores NMDA, contribuindo para alterações da homeostase excitatória e da plasticidade sináptica. Revisão recente descreve um modelo no qual a hiperativação do eixo HPA decorrente do estresse crônico favorece alterações microgliais e astrocitárias, enquanto TNF-α, IL-1β e metabólitos da via da quinurenina podem prejudicar a regulação do glutamato e favorecer sinalização excitatória excessiva. Esses mecanismos oferecem uma possível explicação para a interface entre estresse, neuroinflamação e disfunção sináptica, embora a relação entre esses processos e os transtornos psiquiátricos não seja necessariamente linear (SHARMA; SINGH, 2026).

Outro mecanismo potencialmente relevante é a via da quinurenina. Em modelo experimental de estresse crônico, Hasegawa *et al*. observaram aumento do ácido quinurênico associado à redução da atividade da quinurenina-3-monooxigenase e alterações microgliais, acompanhados de mudanças comportamentais. O es-

tudo sugere que o estresse prolongado pode modificar o metabolismo do triptofano e, consequentemente, a disponibilidade de metabólitos capazes de interferir na neurotransmissão. Por se tratar de evidência experimental, esses resultados devem ser interpretados como mecanismos potenciais, e não como demonstração de que a mesma alteração ocorra necessariamente em indivíduos com transtornos mentais (HASEGAWA *et al*., 2025).

A relação entre inflamação e transtornos mentais deve ser interpretada de maneira bidirecional e dinâmica. Por um lado, o estresse persistente pode favorecer alterações do eixo HPA, ativação imunológica e neuroinflamação; por outro, o próprio transtorno mental pode estar acompanhado de alterações comportamentais e fisiológicas capazes de modificar a resposta inflamatória. Alterações do sono, atividade física, alimentação, peso corporal e exposição a substâncias, além de condições clínicas concomitantes e tratamentos farmacológicos, podem interferir nos marcadores inflamatórios. Assim, a presença de PCR ou citocinas elevadas em uma pessoa com transtorno mental não per-mite determinar isoladamente se a inflamação antecedeu a doença, se foi consequência dela ou se ambas resultam parcialmente de fatores com-partilhados (HASSAMAL, 2023; ALMEIDA *et al*., 2020; ZENG *et al*., 2024).

Essa bidirecionalidade também ajuda a explicar a heterogeneidade dos resultados encontrados. Os marcadores inflamatórios não se comportam de maneira uniforme entre os indivíduos ou ao longo do curso das doenças, e fatores como idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, duração do transtorno e uso de medicamentos podem modificar os resultados. Na esquizofrenia, por exemplo, a revisão de Halstead *et al*. demonstrou diferentes padrões de alterações entre fases agudas e crônicas, enquanto a literatura sobre depressão indica que apenas uma parcela dos pacientes apresenta características compatíveis com maior atividade inflamatória. Dessa maneira, é mais adequado considerar a existência de possíveis subgrupos com maior participação dos mecanismos inflamatórios do que assumir que todos os pacientes apresentem a mesma fisiopatologia (HALSTEAD *et al*., 2023; HASSAMAL, 2023).

Essa heterogeneidade apresenta implicações importantes para a utilização clínica dos biomarcadores. Em revisão sistemática e metanálise envolvendo transtornos depressivos, bipolares e esquizofrenia, os resultados relacionados aos marcadores inflamatórios e aos desfechos terapêuticos foram variáveis: a IL-6 foi o marcador mais estudado, mas não apresentou associação consistente com os resultados do tratamento, enquanto PCR e TNF-α apresentaram associações em análises específicas. A elevada heterogeneidade entre os estudos reforça que esses marcadores ainda não devem ser utilizados isoladamente para diagnóstico, prognóstico ou escolha terapêutica (POSSIDENTE *et al*., 2026).

Assim, as evidências disponíveis sustentam uma associação entre estresse, alterações infla-matórias e diferentes transtornos mentais, mas não permitem estabelecer a inflamação como causa única ou necessária dessas condições. A relação parece depender da interação entre fatores neuroendócrinos, imunológicos, metabólicos, genéticos e ambientais, podendo assumir diferentes direções ao longo do tempo. O desafio atual consiste em identificar quais subgrupos apresentam maior participação das vias inflamatórias, quais biomarcadores melhores representam esses processos e em que momento da evolução dos transtornos sua modulação poderia apresentar benefício clínico (HA-

SASMAL, 2023; ZENG *et al*., 2024; POSSIDENTE *et al*., 2026).

Fatores moduladores: sono, exercício, alimentação, microbiota e trauma

A resposta ao estresse é influenciada por fatores comportamentais, ambientais e biológicos que podem atuar como mediadores, fatores de risco ou fatores protetores para a saúde mental. Alterações do sono podem intensificar a resposta ao estresse e comprometer a regulação emocional, enquanto o próprio estresse pode prejudicar a qualidade do sono. A atividade física, por sua vez, apresenta efeitos potencialmente benéficos sobre a saúde mental, contribuindo para a redução de sintomas depressivos e para mecanismos relacionados à regulação do estresse e à neuroplasticidade (NOETEL *et al*., 2024). A alimentação também pode influenciar processos inflamatórios sistêmicos, metabolismo e saúde cerebral, sendo observada associação entre padrões alimentares mais pró-inflamatórios e maior risco de depressão e ansiedade (LI *et al*., 2022). Nesse contexto, o eixo intestino-cérebro destaca a interação entre microbiota, sistema imunológico e funcionamento cerebral, com alterações da composição microbiana descritas em diferentes transtornos psiquiátricos, embora os mecanismos causais ainda não estejam completamente esclarecidos (MCGUINNESS *et al*., 2022). Por fim, traumas e experiências adversas na infância podem interferir no desenvolvimento da resposta ao estresse, incluindo alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e de mecanismos relacionados à vulnerabilidade psiquiátrica ao longo da vida (MURPHY *et al*., 2022). Assim, esses fatores interagem de maneira dinâmica e ajudam a explicar as diferenças individuais na resposta ao estresse e na vulnerabilidade aos transtornos mentais.

Implicações para prevenção, tratamento e medicina personalizada

A compreensão da interação entre estresse crônico, inflamação e sistema nervoso central amplia a perspectiva sobre a prevenção e o tratamento dos transtornos mentais, evidenciando a participação integrada de mecanismos neuroendócrinos, imunológicos, metabólicos e comportamentais. A exposição prolongada ao estresse pode promover alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, na resposta inflamatória e na plasticidade neural, contribuindo para alterações funcionais em circuitos relacionados à cognição, à emoção e à resposta ao estresse (JOYCE *et al*., 2024). Dessa forma, estratégias preventivas devem considerar simultaneamente fatores biológicos e psicossociais.

Entre as principais medidas preventivas estão o manejo do estresse, a prática regular de atividade física, a manutenção de sono adequado, a alimentação equilibrada, o fortalecimento das redes de apoio social e o acesso a intervenções psicológicas. Essas medidas podem contribuir para a regulação dos sistemas envolvidos na resposta ao estresse e para a manutenção da saúde cerebral, embora não devam ser consideradas substitutas do acompanhamento profissional quando houver transtorno mental estabelecido. A abordagem multidimensional é particularmente relevante porque a exposição ao estresse e a vulnerabilidade individual apresentam grande variabilidade, fazendo com que diferentes indivíduos respondam de maneira distinta aos mesmos fatores ambientais (PARIBELLO *et al*., 2024).

No tratamento dos transtornos mentais, psicoterapia e farmacoterapia permanecem como estratégias terapêuticas estabelecidas, de acordo com o diagnóstico e as características clínicas de cada paciente. A identificação da participação da inflamação na fisiopatologia de

determinados transtornos não significa que os mecanismos inflamatórios expliquem isoladamente essas condições ou que devam substituir as intervenções terapêuticas convencionais. Ao contrário, os achados atuais sugerem que a inflamação pode representar um dos componentes de um conjunto complexo de mecanismos envolvidos na manifestação e na evolução dos transtornos mentais (STOLFI *et al*., 2024).

Nesse contexto, terapias anti-inflamatórias e imunomoduladoras vêm sendo investigadas como possíveis estratégias complementares, especialmente no transtorno depressivo maior. Alguns estudos sugerem que determinados pacientes podem apresentar maior ativação inflamatória e, consequentemente, responder de maneira diferente a intervenções direcionadas ao sistema imune. Entretanto, os resultados permanecem heterogêneos, e os efeitos observados não são suficientemente consistentes para recomendar o uso rotineiro de terapias anti-inflamatórias como tratamento dos transtornos mentais (STOLFI *et al*., 2024). Assim, essas intervenções devem ser consideradas principalmente como objeto de investigação ou como estratégias adjuvantes em contextos clínicos específicos, e não como substitutas dos tratamentos já estabelecidos.

A heterogeneidade da resposta inflamatória entre indivíduos também contribui para o desenvolvimento do conceito de medicina personalizada ou psiquiatria de precisão. Essa abordagem busca integrar informações clínicas, ambientais, genéticas, neurobiológicas e imunológicas para identificar subgrupos de pacientes com diferentes mecanismos associados à doença e, potencialmente, selecionar intervenções mais adequadas para cada perfil (PERNA *et al*., 2024). Nesse contexto, marcadores como prote-ína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa têm sido estudados como possíveis indicadores de fenótipos inflamatórios associados a determinados transtornos mentais.

Entretanto, a utilização desses marcadores na prática clínica ainda apresenta limitações im-portantes. Os níveis de mediadores inflamatórios podem sofrer influência de fatores como idade, obesidade, doenças metabólicas, infecções, medicamentos e hábitos de vida, além de apresentarem considerável variabilidade individual. Consequentemente, embora diversos biomarcadores tenham sido associados a transtornos psiquiátricos ou à resposta ao tratamento, a maioria ainda não apresenta validade, confiabilidade e capacidade preditiva suficientes para orientar decisões clínicas individualizadas (ABIDARGHAM *et al*., 2023).

A própria heterogeneidade dos transtornos mentais constitui outro desafio. Pacientes que recebem o mesmo diagnóstico podem apresentar mecanismos biológicos distintos, diferentes níveis de inflamação e respostas variadas ao estresse. Estudos recentes destacam que essa di-versidade dificulta a identificação de um único biomarcador capaz de diagnosticar, prognosticar ou predizer a resposta terapêutica de forma confiável (PARIBELLO *et al*., 2024). Por essa razão, modelos que combinem diferentes tipos de informação podem apresentar maior potencial do que a avaliação isolada de uma única citocina ou marcador periférico.

Nesse sentido, pesquisas futuras têm explorado a integração de biomarcadores inflamatórios, dados genéticos e epigenéticos, neuroimagem, características clínicas, alterações metabólicas e informações comportamentais. Abordagens multimodais podem contribuir para identificar subgrupos biologicamente mais homogêneos e esclarecer quais pacientes apresentam maior probabilidade de se beneficiar de intervenções específicas. Entretanto, a transposição desses modelos para a prática clínica

ainda depende de estudos longitudinais, validação em diferentes populações e demonstração de utili-dade clínica em nível individual (PERNA *et al*., 2024; STOLFI *et al*., 2024).

Portanto, o conhecimento sobre a relação entre estresse crônico, inflamação e cérebro apresenta potencial para contribuir para estratégias preventivas, terapêuticas e de medicina personalizada. Atualmente, entretanto, a evidência não sustenta a utilização universal de te-rapias anti-inflamatórias ou de biomarcadores imunológicos na prática psiquiátrica. O principal potencial dessa área está na identificação de subgrupos de pacientes nos quais alterações inflamatórias possam representar um componente relevante da doença e, futuramente, orientar intervenções mais individualizadas. A consolidação dessa perspectiva dependerá de estudos capazes de transformar os mecanismos neuroimunológicos identificados em ferramentas clinicamente válidas, reprodutíveis e aplicáveis à realidade assistencial.

CONCLUSÃO

Ao longo deste capítulo, buscamos compreender as conexões entre estresse crônico, alterações neuroendócrinas e imunológicas, neuroinflamação e transtornos mentais. A revisão da literatura revelou que essa relação está longe de ser simples; ela não segue uma direção única, mas emerge de uma rede de interações entre sistemas biológicos que, por muito tempo, foram estudados de forma isolada.

Quando o organismo é continuamente exposto a estressores, a capacidade regulatória do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do sistema nervoso autônomo fica comprometida. Esse processo gera o que se denomina carga alostática e favorece condições para um estado de inflamação de baixo grau. É importante ressaltar que esse desequilíbrio não se restringe à periferia do corpo: sinais inflamatórios alcançam o sistema nervoso central por vias neurais (notadamente o nervo vago), humorais e celulares, nas quais a microglia e os astrócitos desem-penham um papel fundamental na comunicação entre o sistema imunológico e o cérebro. A ativação glial prolongada interfere na neurotransmissão glutamatérgica e monoaminérgica, na via da quinurenina, na neuroplasticidade e no equilíbrio redox e mitocondrial, fatores que ajudam a explicar sintomas comuns a diversos transtornos psiquiátricos, como fadiga, anedonia, comprometimento cognitivo, distúrbios do sono e redução da motivação.

As evidências apresentadas ao longo do capítulo corroboram essa interface como uma das possíveis vias que ligam o estresse crônico à depressão, aos transtornos de ansiedade, ao TEPT, ao transtorno bipolar e à esquizofrenia. Estudos de coorte em larga escala e revisões sistemáticas indicam que alterações em marcadores como leucócitos, PCR e IL-6 podem manifestar-se mesmo antes de um diagnóstico psiquiátrico, ao passo que análises de randomização mendeliana reforçam a hipótese de uma relação causal em subgrupos específicos. No entanto, os resultados variam significativamente, entre diagnósticos, estágios da doença e características individuais dos pacientes, o que impede classificar a inflamação como uma causa única ou universal dos transtornos mentais. Na realidade, ela parece atuar como um componente dentro de um quadro multifatorial que também engloba genética, metabolismo, comportamento e fatores psicossociais.

As limitações que caracterizam essa área de estudo incluem: a predominância de estudos transversais, que dificultam determinar se a inflamação precede ou sucede o início dos sintomas; a falta de padronização metodológica nas pesquisas, o que prejudica as comparações;

a influência de variáveis como idade, IMC, tabagismo e uso de medicamentos sobre os marcadores inflamatórios; e a atual ausência de biomarcadores suficientemente confiáveis para aplicação clínica individual. Soma-se a isso a natureza bidirecional da relação, visto que o próprio transtorno mental pode alterar o sono, a dieta e os níveis de atividade física, alimentando assim o processo inflamatório, o que complica ainda mais a interpretação dos achados.

Para o futuro, é necessário investir em estudos longitudinais e experimentais que ajudem a esclarecer essa relação ao longo do tempo, bem como em abordagens que integrem biomarcadores inflamatórios, dados genéticos e epigenéticos, neuroimagem e informações clínicas e comportamentais. É justamente esse tipo de abordagem multimodal que fundamenta o conceito de psiquiatria de precisão, uma abordagem capaz de identificar pacientes nos quais mecanismos neuroimunológicos desempenham um papel importante e, consequentemente, de personalizar melhor as intervenções, incluindo potenciais terapias anti-inflamatórias. Por ora, contudo, a compreensão dessa interface entre estresse, inflamação e cérebro deve ser vista como um importante avanço conceitual para a psiquiatria, e não como uma ferramenta pronta para aplicação direta na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABI-DARGHAM, A.; MOELLER, S. J.; ALI, F. *et al*. Candidate Biomarkers in Psychiatric Disorders: State of the Field. World Psychiatry, v. 22, n. 2, p. 236-262, 2023. DOI: 10.1002/wps.21078.

ALMEIDA, P. G. C.; NANI, J. V.; OSES, J. P. *et al*. Neuroinflammation and Glial Cell Activation in Mental Disorders. Brain, Behavior, & Immunity - Health, v. 2, 100034, 2020. DOI: 10.1016/j.bbih.2019.100034.

CHU, B.; MARWAHA, K.; SANVICTORES, T. *et al*. Physiology, Stress Reaction. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/. Acesso em: 22 set. 2026.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; FREUND, G. G. *et al*. From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. Nature Reviews Neuroscience, v. 9, n. 1, p. 46-56, 2008. DOI: 10.1038/nrn2297.

DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. Biological Psychiatry, v. 59, n. 12, p. 1116-1127, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.

HALSTEAD, S.; SISKIND, D.; AMFT, M. *et al*. Alteration Patterns of Peripheral Concentrations of Cytokines and Associated Inflammatory Proteins in Acute and Chronic Stages of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. The Lancet Psychiatry, v. 10, n. 4, p. 260-271, 2023. DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00025-1.

HASEGAWA, M.; KUNISAWA, K.; WULAER, B. *et al*. Chronic Stress Induces Behavioural Changes Through Increased Kynurenic Acid by Downregulation of Kynurenine-3-Monooxygenase With Microglial Decline. British Journal of Pharmacology, v. 182, n. 7, p. 1466-1486, 2025. DOI: 10.1111/bph.17407.

HASSAMAL, S. Chronic Stress, Neuroinflammation, and Depression: An Overview of Pathophysiological Mechanisms and Emerging Anti-Inflammatories. Frontiers in Psychiatry, v. 14, 1130989, 2023. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1130989.

KARIN, O.; RAZ, M.; TENDLER, A. *et al*. A New Model for the HPA Axis Explains Dysregulation of Stress Hormones on the Timescale of Weeks. Molecular Systems Biology, v. 16, n. 7, e9510, 2020. DOI: 10.15252/msb.20209510.

LEI, A. A.; PHANG, V. W. X.; LEE, Y. Z. *et al*. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. International Journal of Molecular Sciences, v. 26, n. 7, 2940, 2025. DOI: 10.3390/ijms26072940.

LI, X.; CHEN, M.; YAO, Z. *et al*. Dietary Inflammatory Potential and the Incidence of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis. Journal of Health, Population and Nutrition, v. 41, n. 1, 24, 2022. DOI: 10.1186/s41043-022-00303-z.

MBIYDZENYUY, N. E.; QULU, L.-A. Stress, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, and Aggression. Metabolic Brain Disease, v. 39, n. 8, p. 1613-1636, 2024. DOI: 10.1007/s11011-024-01393-w.

MCGUINNESS, A. J.; DAVIS, J. A.; DAWSON, S. L. *et al*. A Systematic Review of Gut Microbiota Composition in Observational Studies of Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder and Schizophrenia. Molecular Psychiatry, v. 27, n. 4, p. 1920-1935, 2022. DOI: 10.1038/s41380-022-01456-3.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target. Nature Reviews Immunology, v. 16, n. 1, p. 22-34, 2016. DOI: 10.1038/nri.2015.5.

MURPHY, F.; NASA, A.; CULLINANE, D. *et al*. Childhood Trauma, the HPA Axis and Psychiatric Illnesses: A Targeted Literature Synthesis. Frontiers in Psychiatry, v. 13, 748372, 2022. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.748372.

NOETEL, M.; SANDERS, T.; GALLARDO-GÓMEZ, D. *et al*. Effect of Exercise for Depression: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. BMJ, v. 384, e075847, 2024. DOI: 10.1136/bmj-2023-075847.

NUNEZ, S. G.; RABELO, S. P.; SUBOTIC, N. *et al*. Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation. International Journal of Molecular Sciences, v. 26, n. 20, 9994, 2025. DOI: 10.3390/ijms26209994.

O'CONNOR, D. B.; THAYER, J. F.; VEDHARA, K. Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. Annual Review of Psychology, v. 72, n. 1, p. 663-688, 2021. DOI: 10.1146/annurev-psych-062520-122331.

PERNA, G.; CALDIROLA, D.; SCHATZBERG, A. F. *et al*. Advancements, Challenges and Future Horizons in Personalized Psychiatry. World Psychiatry, v. 23, n. 3, p. 460-461, 2024. DOI: 10.1002/wps.21257.

POSSIDENTE, C.; BIANCALANI, A.; BAUNE, B. T. *et al*. Inflammatory Protein Markers and Treatment Outcomes Across Mood and Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain, Behavior, and Immunity, v. 138, 106874, 2026. DOI: 10.1016/j.bbi.2026.106874.

SCHWARCZ, R.; BRUNO, J. P.; MUCHOWSKI, P. J. *et al*. Kynurenines in the Mammalian Brain: When Physiology Meets Pathology. Nature Reviews Neuroscience, v. 13, n. 7, p. 465-477, 2012. DOI: 10.1038/nrn3257.

SHARMA, A.; SINGH, T. G. Stress-Induced Neuroinflammation and Synaptic Dysregulation: Linking HPA Axis to Glutamate and NMDA Receptors. Molecular and Cellular Neuroscience, v. 137, 104097, 2026. DOI: 10.1016/j.mcn.2026.104097.

SILVA, R. M. *et al*. Estresse Ocupacional, Alostase e Carga Alostática: Revisão Integrativa da Literatura. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, v. 46, e20, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbso/. Acesso em: 22 set. 2026.

STOLFI, F.; ABREU, H.; SINELLA, R. *et al*. Omics Approaches Open New Horizons in Major Depressive Disorder: From Biomarkers to Precision Medicine. Frontiers in Psychiatry, v. 15, 1422939, 2024. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1422939.

THAU, L.; GANDHI, J.; SHARMA, S. Physiology, Cortisol. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/. Acesso em: 22 set. 2026.

TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress. Journal of Psychosomatic Research, v. 53, n. 4, p. 865-871, 2002. DOI: 10.1016/S0022-3999(02)00429-4.

ZENG, Y.; CHOURPILIADIS, C.; HAMMAR, N. *et al*. Inflammatory Biomarkers and Risk of Psychiatric Disorders. JAMA Psychiatry, v. 81, n. 11, p. 1118-1129, 2024. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2185.