



FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA

JOÃO MARCELO SOARES RIBEIRO
JOÃO VÍCTOR DAS CHAGAS EVARISTO

FATORES IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS A TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS: O PAPEL DAS CITOCINAS NA GÊNESE DA
DEPRESSÃO E PSICOSE

PARNAIBA-PI

2022

JOÃO MARCELO SOARES RIBEIRO
JOÃO VÍCTOR DAS CHAGAS EVARISTO

**FATORES IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS A TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS: O PAPEL DAS CITOCINAS NA GÊNESE DA
DEPRESSÃO E PSICOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do
Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do
Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório
para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Saúde Mental

Orientador: Professor Juarez Lobo Bessa

Coorientador: Prof. Me. José Lopes Pereira Júnior

PARNAIBA-PI

2022

JOÃO MARCELO SOARES RIBEIRO
JOÃO VÍCTOR DAS CHAGAS EVARISTO

**FATORES IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS A TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS: O PAPEL DAS CITOCINAS NA GÊNESE DA
DEPRESSÃO E PSICOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do
Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do
Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório
para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

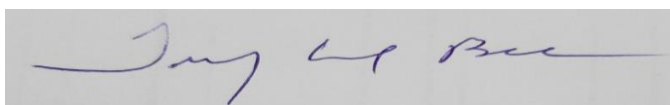
Linha de pesquisa: Saúde Mental

Orientador: Professor Juarez Lobo Bessa

Coorientador: Prof. Me. José Lopes Pereira Júnior

Aprovado em ____ de _____ de 2022

BANCA EXAMINADORA



Prof. Juarez Lobo Bessa (Orientador)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



Prof. Me. José Lopes Pereira Junior (Coorientador)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



Prof.ª Me. Khalina Assunção Bezerra Fontenele

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

RESUMO

INTRODUÇÃO: As síndromes psiquiátricas apresentam alta prevalência e têm origem relacionada intrinsecamente à desregulação de vias imunoinflamatórias que comprometem a fisiologia do sistema nervoso central. Assim, diversas evidências sugerem que alterações na micróglia e nas células de defesa são responsáveis por desregular a homeostase encefálica, repercutindo na patogênese de distúrbios psiquiátricos, como a psicose e o transtorno depressivo. **OBJETIVO:** Revisar sistematicamente pesquisas acerca da participação do sistema imunológico na gênese de transtornos psiquiátricos, discernindo as principais citocinas envolvidas nos processos neuroinflamatórios. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão bibliográfica sistemática, desenvolvida a partir da análise criteriosa da literatura disponível nas fontes com Lilacs, PubMed e ScienceDirect. Utilizou-se como critérios de inclusão estudos realizados em humanos ou animais, nos idiomas português, espanhol e inglês e como exclusão estudos duplicados, sem relação com o tema, revisões sistemáticas e aqueles escritos em línguas que diferem do português, do espanhol e do inglês. **RESULTADOS:** A partir da análise literária, constatou-se que alterações na micróglia cerebral e nas vias de neurotransmissão encefálica, causadas por processos neuroinflamatórios, estão envolvidas na gênese dos transtornos depressivos e psicóticos. Assim, a realização deste estudo permitiu verificar a relação do sistema imunológico, através das citocinas, e o desenvolvimento da depressão e psicose, com destaque para níveis elevados de IL-18, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IL-8 e, sobretudo, IL-6. Os resultados sugerem que alterações no sistema imune estão associadas à presença de transtornos psiquiátricos, ressaltando a predominância de um estado pró-inflamatório como possível origem destas síndromes, a partir de alterações na arquitetura neural.

Palavras-Chave: Citocinas. Depressão. Síndromes psiquiátricas. Sistema imunológico. Psicose

ABSTRACT

INTRODUCTION: Psychiatric syndromes are highly prevalent and their origin is intrinsically related to the dysregulation of immunoinflammatory pathways that compromise the physiology of the central nervous system. Thus, several evidences suggest that alterations in the microglia and defense cells are responsible for deregulating brain homeostasis, affecting the pathogenesis of psychiatric disorders such as psychosis and depressive disorder. **OBJECTIVE:** To systematically review research on the participation of the immune system in the genesis of psychiatric disorders, discerning the main cytokines involved in neuroinflammatory processes. **METHODOLOGY:** This was a systematic literature review, developed from a careful analysis of the literature available in sources such as Lilacs, PubMed and ScienceDirect. We used as inclusion criteria studies performed in humans or animals, in Portuguese, Spanish and English, and as exclusion duplicate studies, unrelated to the theme, systematic reviews and those written in languages other than Portuguese, Spanish and English. **RESULTS:** From the literature review, it was found that alterations in the brain microglia and in the brain neurotransmission pathways, caused by neuroinflammatory processes, are involved in the genesis of depressive and psychotic disorders. Thus, this study allowed us to verify the relationship of the immune system, through cytokines, and the development of depression and psychosis, with emphasis on high levels of IL-18, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IL-8 and, above all, IL-6. The results suggest that alterations in the immune system are associated with the presence of psychiatric disorders, highlighting the predominance of a pro-inflammatory state as a possible origin of these syndromes, from alterations in neural architecture.

Keywords: Cytokines. Depression. Psychiatric syndromes. Immune System. Psychosis disorders”.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Método de seleção dos artigos.....	22
FIGURA 2 - Artigos selecionados a partir dos critérios estabelecidos e disponíveis nas bases de dados.....	23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Amostra dos estudos selecionados para compor a revisão integrativa conforme autor, participantes/população, objetivo do estudo, tipo de estudo/metodologia e resultados.....	15
--	-----------

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	Psicose.....	11
2.2	Depressão	12
2.3	Barreira hematoencefálica	12
2.4	Sistema imunológico.....	13
2.5	As citocinas, a psicose e a depressão.....	14
3	OBJETIVOS.....	17
3.1	Objetivo geral	17
3.2	Objetivos específicos.....	17
4	METODOLOGIA.....	18
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5.1	Depressão	27
5.2	Psicose.....	29
6	CONCLUSÃO	30
7	REFERÊNCIAS.....	31
8	ANEXOS.....	35
8.1	Comprovante de submissão.....	35
8.2	Normas de submissão da revista científica Recima21	35

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), são síndromes com manifestações psicológicas causadas por perturbações na cognição, na regulação emocional ou no comportamento do indivíduo. Tais alterações refletem-se na disfunção de aspectos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Mundialmente, as síndromes mentais afetam 25% da população em alguma fase da vida e correspondem a quatro das dez principais patologias incapacitantes do indivíduo (CARLOTTO, 2017). No Brasil, cerca de 3% da população é acometida por distúrbios psiquiátricos graves e persistentes, enquanto 6% apresentam algum transtorno psicológico decorrente do abuso de álcool e drogas (HIANY, 2018).

Diante dessa conjuntura, historicamente, muitos estudos se debruçaram sobre a influência de doenças mentais na gênese de distúrbios físicos, especificamente imunológicos (SORIA, 2018). As investigações mostraram a associação entre o estresse e a supressão do sistema imune, demonstrando como estado emocional do indivíduo interfere no equilíbrio físico-químico do organismo, comprovando, concomitantemente, uma associação corpo-mente na gênese de doenças (MAIA, 2002).

Nas últimas décadas, todavia, o entendimento de que mediadores imunológicos estariam envolvidos no desequilíbrio do processo fisiológico do sistema nervoso central (SNC) revolucionou o campo da neuroimunologia (MATTEI, 2019). Tais pesquisas têm evidenciado o papel da desregulação imunológica na gênese de doenças psiquiátricas, sugerindo que distúrbios como a depressão maior, a esquizofrenia e o transtorno bipolar, sejam potencializados, ou mesmo causados, por grandes concentrações citoplasmáticas de citocinas inflamatórias, em associação à micróglia neural (IRWIN, 2012; PASCO, 2010).

O sistema imunológico é responsável pela defesa do corpo humano e divide-se em duas partes: a imunidade inata, essencial para defesa primária do organismo com a participação de células apresentadoras de antígeno e leucócitos, como macrófagos; e a imunidade adaptativa, a resposta intensificada a um determinado antígeno, envolvendo a atuação de linfócitos B e T. (ABBAS, 2019)

A proteção inicial, na imunidade inata, fundamenta-se principalmente na ação de células apresentadoras de antígenos (APC), responsáveis pelo transporte de agentes estranhos ao organismo. Nesse sentido, as células dendríticas e a micróglia são protótipos de APC's e atuam por meio do complexo de histocompatibilidade (MHC), estrutura presente em sua membrana plasmática responsável por se ligar aos antígenos para que estes sejam transportados até os linfócitos. Esse processo de carregamento feito pelas APC's marca a transição da imunidade inata para a imunidade adaptativa, caso associem-se aos linfócitos B, ou imunidade celular, caso a associação ocorra com os linfócitos T. (ROITT, 2013)

Por sua vez, na imunidade adaptativa, as células apresentadoras de antígeno associam-se aos linfócitos através de duas interações de receptores: a primeira formada a partir da ligação do MHC, ou com o receptor de células T (TCR) ou com o receptor de células B (BCR), presente nas membranas plasmáticas dos linfócitos T e B respectivamente; e a interação entre B2 e B7, induzindo a proliferação

clônica celular, ou com CTL-4, produzindo a anergia celular como consequência da ligação. (ROITT, 2013)

Dessa maneira, a interação entre as APC's e os linfócitos desencadeia o recrutamento de citocinas, tanto pro-inflamatórias quanto anti-inflamatórias. No primeiro caso, as interleucinas dão início aos processos inflamatórios, a fim de combater os antígenos. Já no último, o recrutamento das células de defesa, a febre e a síntese aguda de proteínas são evidências da ação citocínica anti-inflamatória. (MARQUES, 2007)

Com isso, o processo inflamatório, marcado pelo recrutamento de células de defesa, pela febre e por síntese proteica aguda, é modulado pela liberação de interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, o TNF-alfa e o IFN-gama, que atuam combatendo os antígenos. Por outro lado, as citocinas também podem agir promovendo a cessação da inflamação. Essa etapa de regressão é, sobretudo, coordenada pelas interleucinas IL-4, IL-10, IL-13 e TGF-beta (MATTEI, 2019).

Dessa maneira, as transmutações no comportamento humano, quando o corpo é acometido por uma doença infecciosa, têm como denominador o aumento excessivo das citocinas pró-inflamatórias e a consequente produção de uma série de acometimentos cognitivos e motores. Assim, fadiga, mal estar, anorexia, letargia, distúrbios do sono e memória, disfunções no comportamento sexual, falta de apetite, falta de concentração, anedonia representam uma constelação de sintomas denominada de "sickness behavior" ou comportamento doentio (MARQUES, 2007; SPERNER-UNTERWEGER, 2005).

Nesse sentido, o presente estudo tem como foco as alterações na micróglia cerebral – as células da primeira linha de manutenção da defesa do sistema nervoso central – causadas por fatores inflamatórios e infecciosos, responsáveis por alterar de forma considerável a homeostase encefálica, influenciando a patogênese de distúrbios psiquiátricos (MATTEI, 2019; NOWAK, 2019).

No SNC, a primeira linha de defesa está constantemente em busca de invasores e patógenos, a fim de gerar uma rápida alternância de perfis morfológicos para o aumento da motilidade e da atividade fagocitária, e para produção e secreção de fatores que combatam os microrganismos patogênicos. Sua funcionalidade é complexa e multifacetada, dependendo, essencialmente, da natureza do insulto. Decerto, a micróglia é capaz de detectar, processar e responder a sinais sem necessariamente gerar uma reação inflamatória. Apesar disso, os estudos psiquiátricos inclinam-se à correlação genérica entre as mutações na micróglia e os processos neuroinflamatórios. (MATTEI, 2019).

Doenças infecciosas, autoimunes e neurodegenerativas, estão altamente relacionadas a distúrbios psicológicos (REICHENBERG, 2001). Aqui, a associação da doença a mudanças comportamentais é mediada pelas citocinas pró-inflamatórias, os mecanismos dessa intermediação, no entanto, ainda não estão integralmente elucidados (DANTZER, 2011).

Outrossim, através de evidências diretas, várias pesquisas apontam o aumento de citocinas como fator influenciador ou mesmo causador de diferentes transtornos psiquiátricos (SPERNER-UNTERWEGER, 2005). Como exemplo, a associação entre depressão e inflamação foi confirmada em várias populações clínicas, sendo observada em pacientes com distúrbios físicos e não psiquiátricos. Nos estudos, a primeira dose de citocinas humanas recombinantes foi testada em pacientes com

câncer, como uma forma de terapia. Apesar dos efeitos colaterais no SNC, como desorientação, mudanças de humor e de sono, febre e fadiga, eles foram considerados decorrências da medicação e não das doses de citocinas recombinantes (DANTZER, 2011).

Embora tenha existido essa primeira correlação, alguns estudos começaram a associar a ativação do sistema imune aos sintomas depressivos sentidos pelos pacientes de câncer que recebiam terapia com citocinas, principalmente aqueles que estavam sendo tratados com IFN α e/ou IL-2 (DANTZER, 2011).

Utilizando dessa mesma abordagem, outra pesquisa recente administrou doses baixas de endotoxinas em voluntários saudáveis para confirmar a ocorrência de sintomas depressivos e sua associação com as citocinas pró-inflamatórias. Tais estudos observaram a associação da depressão a elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias (DANTZER, 2011; ROJAS, 2011).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Psicose

A psicose, segundo o DSM-5, é avaliada como uma síndrome clínica, sendo classificada quanto a sua duração e etiologia, e é caracterizada pela amplitude abrangente de sintomas relacionados à percepção dissociada da realidade. Ela é identificada como um transtorno de pensamento formal - aquele que inclui ilogicidade, tangencialidade, neologismo, perseveração ou descarrilamento. Além disso, manifestações como alucinações, delírios, comportamentos despersonalizados e extremamente desorganizados são comuns em eventos psicóticos. (ARCINIEGAS, 2015; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; SCHRIMPF, 2018).

A doença é causa substancial de deficiência e afeta cerca de 3% da população (MISIAK, 2021). Os episódios psicóticos são categorizados em três grupos: psicose idiopática, psicose secundária a um distúrbio patológico (incluindo os neurodegenerativos) e psicose por intoxicação (abuso de substâncias tóxicas) (LIEBERMAN, 2018).

Outrossim, a psicose apresenta etiologia heterogênea, bem como as diferentes fisiopatologias que envolvem a síndrome. Os distúrbios estão associados a uma desordem biológica multissistêmica que pode ser notada no sangue periférico (MISIAK, 2021). Como via única, a emergência dos sintomas psicóticos modifica a neurotransmissão das vias dopaminérgicas e glutamatérgicas no hipocampo, corpo estriado, córtex pré-frontal e no mesencéfalo. Como efeito, os estudos da fisiopatologia modelo sugerem que o excesso de dopamina e glutamato nas sinapses causam um substancial aumento da estimulação pós-sináptica, o que levaria às manifestações clínicas da psicose, sabe-se, contudo, que a psicose é um distúrbio que envolve a falha de múltiplas vias de neurotransmissores (LIEBERMAN, 2018, STAHL, 2018).

A base molecular do distúrbio evidencia uma deficiência do GABA, correlacionado ao hipofuncionamento de N-metil D-Aspartato (NMDA) e dos receptores de glutamato Nmetílico-D-aspartato (NMDARs), os quais alteram de forma direta as ações excitatórias – induzidas por psicoestimulantes como a anfetamina e antagonistas de NMDA – e inibitórias mediadas pela dopamina

e pelo glutamato. Além disso, evidências indicam que a patogenia da psicose é decorrente da estimulação do principal receptor de serotonina, o 5-hidroxitriptamina subtipo 2, e de seu consequente desempenho de hiperfunção no córtex. (LIEBERMAN, 2018; MISIAK, 2021). Outra teoria bem aceita pelo corpo científico vincula o sistema dopaminérgico mesolímbico e a hiperatividade dopaminérgica dos receptores D2 na gênese do transtorno (STAHL, 2018)

2.2 Depressão

O transtorno depressivo caracteriza-se pela falta de vontade, embotamento afetivo, baixa autoestima, tristeza, desânimo, catastrofização e indisponibilidade, sendo universalmente vivenciado por, virtualmente, todas as pessoas em algum momento de suas vidas, com variação de intensidade sintomatológica, o que o diferencia como normal ou patológico (BENETON, 2021). Um estudo realizado no Brasil com 45.161 respondentes aponta que, durante a pandemia da COVID-19, 40,4% dos brasileiros sentiram-se deprimidos de forma frequente (BARROS, 2020). Os achados evidenciam o grande impacto da depressão na qualidade de vida da população, com repercussões nas relações sociais.

Embora as causas ainda permaneçam desconhecidas, diversas hipóteses tentam elucidar o surgimento da depressão, inclusive a interação de fatores biopsicossociais. Nesse sentido, destacam-se a hipótese da dessensibilização de receptores e a teoria neurotrófica. A primeira propõe que a depressão é resultado de um desequilíbrio do número e da sensibilidade dos receptores. Assim, o transtorno seria secundário à hipersensibilidade de receptores monoaminérgicos, que, por feedback, diminui a síntese e a liberação de neurotransmissores monoaminérgicos (CANALE, 2007; LAFER, 1999).

Por sua vez, a teoria neurotrófica associa a baixa produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) com o surgimento da depressão maior. O BDNF é uma neurotrofina envolvida no desenvolvimento cerebral e na proliferação neuronal, mediados pela inibição da apoptose. Além disso, ele age na função neuronal e na plasticidade por estimular a formação e a reorganização sinápticas. Recentes descobertas mostram que mutações nos genes de BDNF desempenham um papel fundamental na patogênese da depressão. Assim, o polimorfismo val66met do gene BDNF afeta o desenvolvimento neural e o funcionamento do hipocampo, por comprometer o amadurecimento de precursores de BDNF, porém as pesquisas não são muito claras (OZAN, 2010).

2.3 Barreira hematoencefálica

O privilégio imunológico do sistema nervoso central (SNC), se dá também pela existência da barreira hematoencefálica (BHE), suas interfaces e seus componentes. A barreira é formada por células endoteliais de junções híbridas: as junções apertadas (JA) e as junções aderentes (JEA), estas que são as principais reguladoras da permeabilidade celular, compostas por proteínas integrais de regulação: as ocludinas e as claudinas. (DE DEUS VIEIRA, 2013)

Quanto ao mecanismo de autorregulação e de manutenção da homeostase da BHE, os pericitos são fundamentais. Estas células contrateis são responsáveis por regular o fluxo sanguíneo e integram o endotélio e, quando suas interações se rompem, um processo neuroinflamatório é iniciado. Além deles, os astrócitos exercem um papel vital na atividade neuronal. Seus prolongamentos se aderem à superfície externa do endotélio da BHE e atuam no controle do tônus vascular, mantendo e sinalizando as células endoteliais da microvasculatura (MATTEI, 2019). O intermédio entre os vasos sanguíneos e a glia é preenchido pela matriz celular (MEC) que, por meio de interações proteicas com receptores endoteliais tipo integrinas, medeiam e estimulam a via de sinalização entre neurônios, células gliais de apoio e células vasculares (DE DEUS VIEIRA, 2013; ROJAS, 2011)

A permeabilidade seletiva da barreira é mediada por enzimas degradantes presentes em parte de seu endotélio que selecionam moléculas hidrofílicas que, por sua vez, atravessam a barreira através de canais especializados e de seus sistemas de transporte. Todavia, apesar da passagem ser altamente restritiva, esta ainda é incapaz de impedir o fluxo de toxinas e agentes terapêuticos da corrente sanguínea para o cérebro. Outro aspecto fundamental da BHE é seu aspecto autoimune, incluindo a secreção de citocinas, óxido nítrico e prostaglandinas (SWEENEY, 2019).

Assim, a BHE, ao ser estimulada, responde com secreções, sendo esta função essencial na resposta neuroimune. Em resposta a estressores, por exemplo, polissacarídeos aplicados presentes na superfície endotelial das células cerebrais estimulam a secreção de IL-6. Além disso, as metaloproteinases de matriz (MMP), estruturas produtoras de enzimas degradantes, atuam destruindo macromoléculas em quando estimuladas por citocinas (IL-1, IL-4, IL-6 e TNF-alfa), espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico (ROJAS, 2011; SWEENEY, 2019).

Em contrapartida, quando há desregulação da barreira, o papel das MMP's na deterioração da matriz neurovascular é demonstrada em vários modelos de neuroinflamação. Com a circulação de substâncias neurotóxicas no parênquima cerebral, o processo inflamatório é ativado pela infiltração de leucócitos e da micróglia, promovendo respostas inflamatórias distintas e dependentes de estímulo (SOBRAL, 2018).

2.4 Sistema imunológico

Por muito tempo considerou-se o sistema nervoso central como um órgão imunologicamente isolado do sistema imune periférico, devido à BHE. Hoje, sabe-se, porém, que, além de ter população própria de células imunes, a BHE permite a passagem ativa de moléculas e células imunológicas da periferia para o encéfalo. As células gliais constituem cerca de 90% das células do cérebro humano e são formadas por duas populações: a macróglia (astrócitos e oligodendrócitos) e a micróglia (KABBA, 2018).

A micróglia é um conjunto de células imunes inatas que se organizam numa rede de defesa que recobre o parênquima cerebral. Elas são confinadas pela BHE, tornando-se autônomas e com longa vida, dotadas de capacidade de autorrenovação e divisão. Sua citoarquitetura permite que elas cubram todo o parênquima, formando um organismo de “vigilância” capaz de avaliar ativamente a saúde das células circundantes (CHEN, 2016).

As células microgлияis funcionam como fagócitos que reconhecem e fagocitam outras células programadas para morrer. O processo de morte celular é iniciado por duas cascatas de sinalização: a primeira é mediada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); já a segunda envolve a produção de superóxido-1, durante a explosão oxidativa (WOLF, 2017). Dessa forma, o comprometimento do SNC inicia o processo de ativação microgлияl, quando a micrógлия libera vários mediadores citotóxicos como espécies reativas de oxigênios (ROS), citocinas pró-inflamatórias, trifosfato de adenosina (ATP) e o derivado de ácido araquidônico (KABBA, 2018). Tais fatores estão envolvidos em diversos distúrbios do SNC (MATTEI, 2019).

As citocinas desempenham um papel importante que vai além da coordenação de fatores de infecção no organismo. Já foi demonstrado o seu papel no desenvolvimento das funções neurais durante o período fetal, contribuindo para a regulação temporal da neurogênese, além de participar da modulação da proliferação, migração e localização dos caminhos do axônio para o desenvolvimento da micrógлия, na renovação de células-tronco neurais, na diferenciação celular e em reparos de danos no cérebro. Algumas citocinas apresentam afeitos estressores no SNC, podendo causar mudanças no metabolismo do triptofano, no eixo hipotálamo-hipófiseadrenal (HHA), e nos fatores de expressão neural (SUvisaari, 2013).

As citocinas atuam especialmente por meio de dois mecanismos distintos: o parácrino, sobre células vizinhas e o autócrino, nas próprias células produtoras. Diferentes tipos de células secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode atuar sobre vários tipos de células, processo conhecido como pleiotropia. Dessa maneira, esses polipeptídeos regulam a atividade, a proliferação e a sobrevivência de estruturas imunológicas, bem como determinam a produção de outras citocinas, que podem aumentar ou diminuir o processo inflamatório (DE OLIVEIRA, 2019).

As principais citocinas pró-inflamatórias atuantes tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico são as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e o fator de necrose tumoral; as bradicinas; e as prostaglandinas E2. Estes fatores imunológicos conferem a propriedade de neuroplasticidade, que se traduz pela capacidade de memorização de estímulos que promovem reações fisiológicas de estado de alerta (DE OLIVEIRA, 2019; DOS SANTOS, 2006).

O processo de imunomodulação é fundamentado na migração e na adesão de células secretoras de quimiocinas ao endotélio vascular (MALE, 2014). Após a aderência ao endotélio vascular, há liberação de quimiocinas principais, como CXCL8 e CXCL10, ao meio intracelular e o recrutamento de linfócitos das vias Th1 e Th17. Nessa fase, ocorre a secreção de diversas citocinas e, concomitantemente, ação das células apresentadoras de antígeno. As células dendríticas, responsáveis por essa ação, expõem o MHC que, por sua vez, se associa ao TCR, um receptor presente na membrana plasmática dos linfócitos T que induz a proliferação clonal dessa classe celular imunológica (DOS SANTOS, 2006).

2.5 As citocinas, a psicose e a depressão

Nas últimas décadas, pesquisas evidenciam a associação de transtornos, como a depressão e a psicose, com uma ativação imune sistêmica, compreendendo anormalidades em marcadores inflamatórios, número de células imunes e anticorpos (BEUREL, 2020).

Em se tratando da depressão, estudos meta-analíticos estabelecem que citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda estão aumentadas em pacientes com transtorno depressivo (BEUREL, 2020). É consenso nesses trabalhos altos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), proteínas C-reativas e biomarcadores de ativação dos linfócitos T, como o receptor da interleucina 2 (IL-2) e também a interleucina 6 (IL-6), considerada um dos principais marcadores periféricos na depressão maior (MILLER, 2009).

Estas associações são embasadas pelo grande número de pesquisas feitas em animais em laboratório que receberam doses de citocinas e demonstraram, de forma consistente, alterações comportamentais, como disfunções cognitivas, anedonia, hipoatividade e mudanças no sono (MILLER, 2009). Tais estudos demonstraram a participação dominante das citocinas em todos os aspectos fisiopatológicos da depressão, incluindo o metabolismo de neurotransmissão, da função neuroendócrina e plasticidade neural (KHANDAKER, 2017; SORIA, 2018). Os estudos sugeriram que as citocinas pró-inflamatórias usam várias vias sinérgicas do cérebro e, dessa forma, alteram a neurotransmissão metabólica, excitando o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA), elevando os níveis de estresse oxidativo, ativando a micróglia no intuito de responder aos marcadores pró-inflamatórios e, por conseguinte, reduzindo a plasticidade sináptica (KHANDAKER, 2017).

Observando a influência do sistema imune na gênese da depressão em indivíduos saudáveis, pesquisas realizadas em voluntários sujeitos a doses baixas de endotoxina ou vacina contra a febre tifoide obtiveram, como resposta, quadros de depressão de humor. Ademais, pacientes em imunoterapia apresentaram melhora nos quadros depressivos. A administração de antagonista de TNF-alfa em portadores de psoríase resultou em melhora dos sintomas depressivos. O bloqueio da enzima ciclooxygenase-2 induzível, um mediador da síntese de prostaglandinas, aumentou o efeito antidepressivo da reboxetina, um inibidor específico da receptação da norepinefrina. Tais alterações estão associadas a mudanças de padrões cognitivos, de comportamento e de humor no indivíduo, que são indicativos de sintomas depressivos. (DANTZER, 2011; KHANDAKER, 2017).

Além disso, um estudo recente realizado na Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) com 400 participantes, evidenciou que níveis elevados de IL-6 na infância aumentam os riscos do desenvolvimento de depressão e sintomas psicóticos na fase adulta, devendo-se também levar em conta todos os fatores ambientais, sociodemográficos e possíveis antecedentes patológicos maternos e outras influências. (KHANDAKER, 2017).

Dessa forma, os sintomas depressivos são induzidos em vários níveis pelas alterações na resposta inflamatória, como a diminuição dos linfócitos B e T e da atividade das células natural killers (NK), combinada à resposta proliferativa inespecífica que gera um aumento dos neutrófilos, das interleucinas IL-6, IL-1, do TNF-alfa e da proteína C-reativa. Nos processos normais, a micróglia controla o começo e o fim da inflamação, mas com a constante exposição a estes fatores, há uma hiperativação da micróglia, o que se traduz numa inflamação e, por consequência, em um processo de neurotoxicidade (SORIA, 2018).

A esquizofrenia, por sua vez, pode ser entendida como um transtorno de estresse crônico. A exposição ao estresse ambiental e psicossocial está associada à massiva ativação dos sistemas envolvidos no estresse, com repercussões cerebrais e respostas neuroendócrinas. Estas caracterizam-se por altos níveis de glicocorticoides, epinefrina e norepinefrina. Além de fatores socioambientais, a composição genética também é fator de vulnerabilidade dos organismos aos efeitos do estresse, que, quando inadequados, excessivos ou prolongados, podem comprometer o funcionamento do metabolismo (BAUER, 2019; MULLER, 2018).

Considera-se que as bases da psicose estão em distúrbios do sistema dopaminérgico, por hiperatividade de dopamina nos receptores D2, porém ainda não há exata relação entre a perturbação e a doença. Apesar disso, estudos em animais revelaram que ao menos duas interleucinas parecem desempenhar um papel importante sobre os sistemas de neurotransmissores da esquizofrenia: a IL-1B, que induziu células precursoras mesocefálicas de ratos a serem convertidas em um fenótipo dopaminérgico; e a IL-6 que diminui a sobrevivência de neurônios serotoninérgicos (MULLER, 2018, STAHL, 2018).

Outrossim, o papel das citocinas na patogênese da esquizofrenia pode ser explicado pelo modelo vulnerabilidade-estresse-inflamatório, o qual propõe que o estresse, ao desencadear um processo inflamatório, pode dar início a episódios psicóticos. Por exemplo, em grávidas humanas, a sujeição pré-natal a níveis elevados de interleucina IL-8, causa um maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia na prole. Além disso, indivíduos com esquizofrenia apresentaram diminuição do volume cerebral na região do cíngulo posterior direito e córtex entorrinal esquerdo e maiores volumes dos ventrículos, após exposição pré-natal a níveis elevados de IL-8 (MULLER, 2018).

Estudos demonstraram também número aumentado de monócitos circulantes no sangue periférico de esquizofrênicos e taxas elevadas de macrófagos no líquido cefalorraquidiano, durante episódios psicóticos agudos (TAKAHASHI, 2016). Vários trabalhos realizados em modelos animais mostraram espécimes com sintomas típicos de esquizofrenia após exposição pré-natal a agentes virais. Outras pesquisas revelaram que altos níveis de IL-6 no útero como causadores de manifestações semelhantes aos da esquizofrenia, que foram revertidas após terapia com anticorpos anti-IL-6 (MULLER, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar a participação de citocinas inflamatórias que agem no SNC na gênese de transtornos psiquiátricos.

3.2 Objetivos específicos

- a) Conhecer os mecanismos fisiopatológicos das citocinas envolvidas na gênese da depressão e psicose
- b) Identificar as principais citocinas envolvidas em processos neuroinflamatórios

4 METODOLOGIA

Construiu-se uma pesquisa de abordagem qualitativa, onde a coleta e o tratamento dos dados ocorreram pelo método de Revisão Bibliográfica Sistemática (RBS), em oito passos, conforme Galvão e Pereira (2014). Abaixo, esses passos foram detalhados no contexto da pesquisa.

No primeiro passo foi definida a pergunta de pesquisa (1), que neste caso se trata do questionamento “qual o papel das citocinas na gênese da depressão e psicose?” (GALVÃO. PEREIRA, 2014).

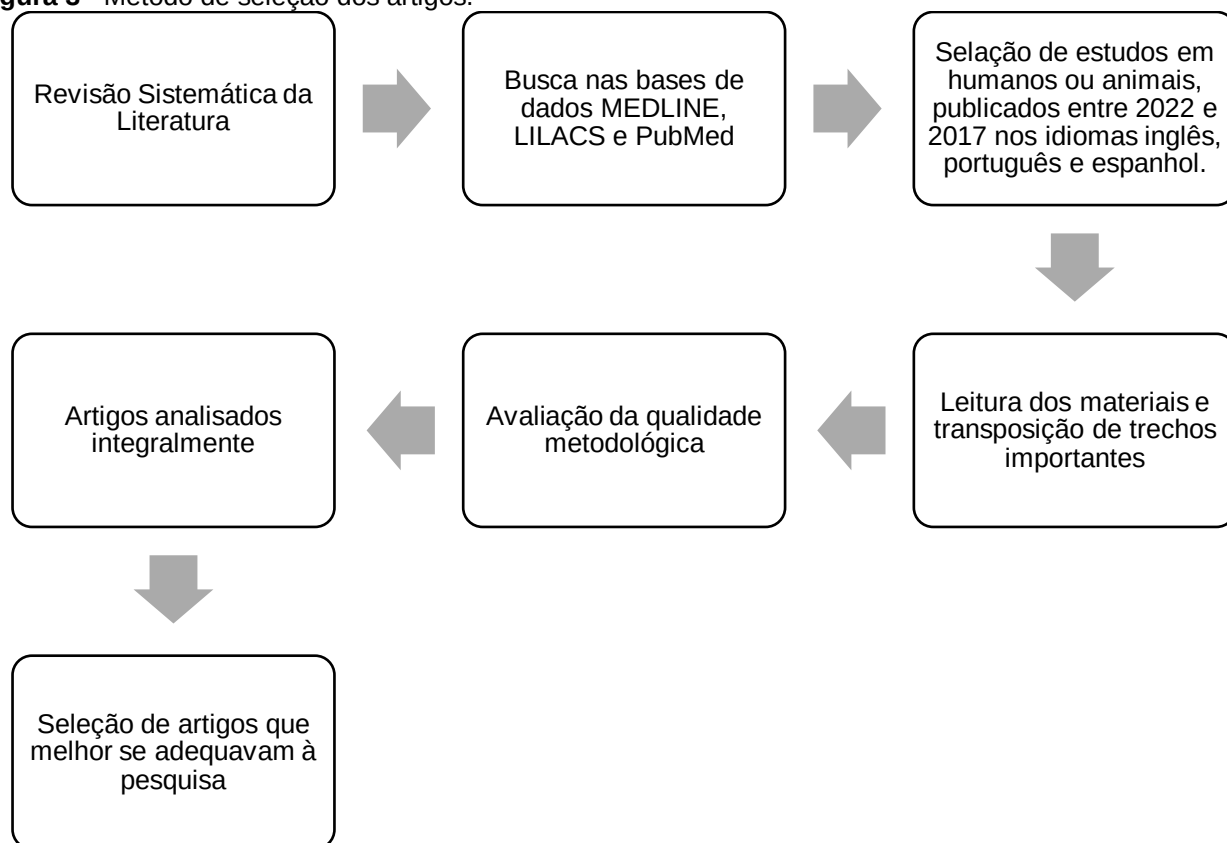
Em seguida, através das bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); U.S. National Library of Medicine (PubMed) e ScienceDirect, foram selecionados estudos que tratavam de citocinas nas manifestações depressivas e psicóticas, durante o período de 24 março de 2021 à XX de XXX de 2022 (2). Para tal, os pesquisadores utilizaram as seguintes palavras de busca: “depression”, “central nervous system”, “cytokines”, “inflammation”, “immune system”, “mental disorders” e “psychosis disorders”, as quais foram combinadas pelos operadores booleanos AND e OR, dentro dos sistemas MeSH e DeCS (Tabela 1).

Os critérios de inclusão foram: estudos realizados com humanos ou animais e publicados nos últimos 5 anos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Os critérios de exclusão foram: estudos duplicados, sem relação com o tema, publicados antes de 2017, revisões sistemáticas e aqueles escritos em línguas que diferem do português, do espanhol e do inglês.

Como próximo passo (3), foi realizada a leitura dos títulos dos artigos seguida da análise dos resumos para a seleção daqueles que atendiam aos critérios previamente definidos. Os dados, por sua vez, (4) foram extraídos através da leitura dos materiais e da transposição de seus trechos mais importantes para documento em separado, com vistas a destacá-los. Já a avaliação da qualidade metodológica (5) ocorreu com base no extrato *qualis* ou no fator de impacto da fonte do qual o material foi retirado (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Em seguida (6), os artigos foram submetidos a uma segunda análise, para a seleção daqueles que melhor se adequavam aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto (Figura 1). Os dados estão foram sistematizados em tabelas (Tabela 2), momento em que foi possível a avaliação da qualidade das evidências (7). Por último, os pesquisadores procederam à redação e publicação dos resultados (8) em um Trabalho de Conclusão de Curso, corporificado em uma monografia (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Figura 3 - Método de seleção dos artigos.



5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou, inicialmente, no total de 6036 registros de potenciais estudos (LILACS= 284; PUBMED= 4542; ScienceDirect= 1210), porém, após filtragem pelos critérios de inclusão e leitura dos títulos e resumos, permaneceram 238 referências com possibilidade de serem selecionadas. Após estabelecermos os critérios de exclusão, seguido da leitura das versões completas dos artigos de pesquisa, 15 artigos foram incluídos na presente pesquisa, conforme sintetizado na **Figura 2**.

Grande parte dos estudos encontrados nas buscas pelas bases de dados foram excluídos. Um dos principais fatores que geraram essas exclusões foi a escassez de estudos de caso-controle com dosagem das citocinas nos pacientes. Ademais, muitos registros não apresentavam medidas de resultado objetivas ou expunham conclusões subjetivas sobre os desfechos das intervenções, o que inviabilizaria análises precisas sobre os resultados.

Por outro lado, a quantidade de estudos publicados nos últimos 5 anos, associando as citocinas na gênese da depressão e psicose, demonstra um crescente interesse da produção científica em traçar novos desfechos para tais distúrbios psiquiátricos. Esse aumento acontece concomitantemente à maior incidência dessas síndromes psiquiátricas na sociedade, especialmente após a pandemia do COVID-19, resultando na necessidade de tecnologias de intervenção cada vez mais específicas para essa população.

Figura 4 - Artigos selecionados a partir dos critérios estabelecidos e disponíveis nas bases de dados

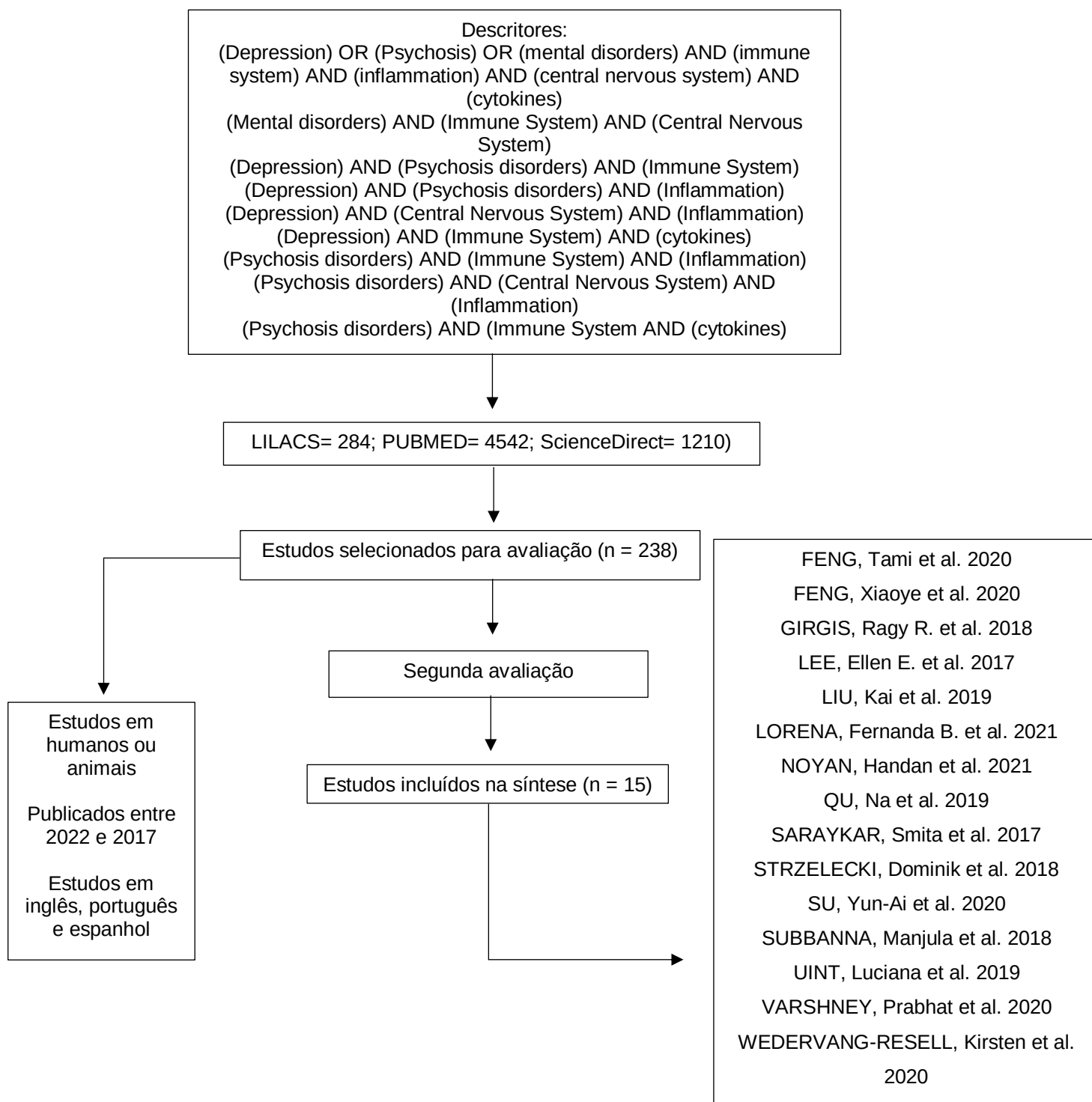


Tabela 1 - Amostra dos estudos selecionados para compor a revisão integrativa conforme autor, participantes/população, objetivo do estudo, tipo de estudo/metodologia e resultados.

AUTOR	PARTICIPANTES/ POPULAÇÃO	OBJETIVO DE ESTUDO	TIPO DE ESTUDO/METOD LOGIA	RESULTADOS
FENG, Tami et al. 2020	960 indivíduos entre 18 a 65 anos de idade com diagnóstico de esquizofrenia, conforme o DSM-V, e capazes de tomar antipsicóticos por via oral.	Explorar a associação entre os níveis de marcadores inflamatórios na esquizofrenia e mudanças longitudinais da psicopatologia dessa doença.	Estudo longitudinal com administração de antipsicóticos pelo período de 12 meses e mensuração dos marcadores inflamatórios após 3, 6 e 12 meses do tratamento com antipsicóticos, de acordo com os dados da literatura científica, e acompanhamento da análise da esquizofrenia.	Observou-se a atenuação da sintomatologia esquizofrênica e redução significativa de monócitos e adiponectina. Além disso, houve aumento dos níveis de leptina que induzem melhora no quadro clínico dos pacientes. Por último, a concentração basal de IL-6 está associada a diminuição da intensidade dos sintomas esquizofrênicos.
FENG, Xiaoye et al. 2020	Camundongos	Examinar a inibição das ciclo-oxigenases pelo ácido mefenâmico e celecoxib em camundongos com comportamentos depressivos ativação da micróglia por hipocampo.	Estudo Avaliação dos efeitos do ácido mefenâmico e celecoxib no comportamento depressivo induzido por estresse leve crônico por meio de testes de preferência por sacarose e natação forçada.	Observou-se que o ácido mefenâmico e celecoxib melhoram o comportamento tipo depressivo induzido por estresse leve crônico. Comparado aos camundongos estressados, o número de micróglia fagocitária no giro denteado do hipocampo diminui significativamente em camundongos estressados tratados com ácido mefenâmico ou celecoxib.
GIRGIS, Ragy R. et al. 2018	36 pacientes saudáveis, adultos (18-59 anos) com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que foram tratados de forma estável por pelo menos 1 mês sem alterar a dose de antipsicótico.	Testar se o tocilizumab, ao atuar em um receptor de IL-6, atenuaria tanto as manifestações clínicas quanto os déficits cognitivos na esquizofrenia.	Estudo randomizado não estratificado em projeto duplo-cego para placebo ou para 8mg/kg de tocilizumab (dose máxima de 800mg). cada sujeito recebeu três doses de tocilizumab ou	Os níveis de IL-6 e IL-8 significativamente aumentaram no grupo tocilizumab ao longo do tempo, e os níveis de PCR diminuiu ao longo do tempo, enquanto essas medidas permaneceram inalteradas desde a linha de base ao longo

			placebo. Uso da escala avaliativa da condição clínica dos pacientes.	do tempo no grupo placebo.
LEE, Ellen E. et al. 2017	60 pessoas diagnosticadas com esquizofrenia e 38 pessoas diagnosticadas com transtorno esquizoafetivo.	Investigar a elevação dos níveis de citocinas em pessoas com apresentam diagnóstico de uma doença neuropsiquiátrica importante. Os sujeitos foram excluídos para a esquizofrenia em comparação com o controle demograficamente comparáveis.	Estudo transversal caracterizado pela coleta de dados sociodemográficos e clínicos e níveis plasmáticos TNF- α , IL-6 e interferon gama (IFN- γ) foram testados. Além disso, comparou-se os níveis de citocinas e procedeu com o exame de dados demográficos e clínicos.	Indivíduos com esquizofrenia apresentaram níveis mais elevados de TNF- α e IL-6, mas não IFN- γ , do que controle. A idade não foi relacionada aos níveis de citocinas, e as relações de idade não diferem, entre os grupos diagnósticos. As mulheres apresentaram níveis mais elevados de IL-6.
LIU, Kai et al. 2019	109 participantes das quais 74 pacientes com diagnóstico primário de Transtorno Depressivo Maior (TDM) e 35 controles saudáveis convocados por intermédio de propagandas.	Investigar a função do fator de necrose tumoral (TNF- α) em relação aos efeitos dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina na (ISRS) conectividade estriatal em casos de TDM.	Estudo longitudinal com avaliação da TNF- α no corpo estriatal anormal por meio da ressonância magnética em estado de repouso e, antes ou após a esse processo, coleta de sangue dos voluntários.	Observou-se, antes da terapia com ISRS, a maior conectividade funcional (CF) estriatal nas porções corticais encefálicas pré-frontal medial e temporais superiores e médios bilaterais em enfermos diagnosticados com TDM quando comparada com os participantes controle. Ademais, notou-se uma interligação com relevância significativa de TNF- α e a psicoterapia empregada, evidenciado no mapeamento da CF à ressonância magnética, em participantes com diagnose de TDM.
LORENA, Fernanda B. et al. 2021	Ratos machos com 4 semanas de idade separados em 2 grupos: 10 obesos e 10 controles.	Avaliar se a obesidade crônica, iniciada em indivíduos pré-púberes e com duração até a idade adulta, levaria a comprometimento cognitivo e depressão em um modelo animal com	Estudo de corte transversal e quantitativo	Ratos machos pré-púberes tratados com uma dieta rica em gordura (40%) por 8 meses ganharam 50% mais peso quando comparados aos controles e exibiram depressão e comportamentos semelhantes a

		obesidade induzida por dieta hiperlipídica		ansiedade, mas não comprometimento da memória. O córtex pré-frontal dos ratos obesos apresentou aumento na expressão de genes relacionados à resposta inflamatória. A obesidade de longa duração com início na idade pré-púbere levou à depressão e neuroinflamação, mas não ao comprometimento da memória
NOYAN, Handan et al. 2021	148 pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia (TEE), 139 irmãos não afetados e 210 controles.	Há evidências sugerindo que a desregulação da via triptofano-quinurenina está envolvida na fisiopatologia da esquizofrenia e é regulada por citocinas inflamatórias. O estudo investiga pela primeira vez se essa desregulação ocorre em estágios avançados da doença como subproduto ou surge como uma das manifestações iniciais e hereditárias da esquizofrenia.	Estudo caracterizado pela coleta do soro investigando os níveis séricos de interleucina 1 β (IL-1 β), os níveis de ácido quinurênico, os níveis de triptofano e quinurenina.	Observou-se que, comparados aos controles, os grupos TEE e irmãos não afetados apresentaram níveis mais baixos de triptofano e quinurenina mais altos. Os níveis de Triptofano mostraram diferenças significativas apenas entre TEE e controles ($p < 0,01$). Níveis de quinurenina de TEE ($p \leq 0,001$) e irmãos não afetados ($p < 0,05$) foram maiores que os controles. TEE e os grupos de irmãos não afetados apresentaram níveis séricos de IL-1 β mais elevados do que os controles.
QU, Na et al. 2019	104 pacientes com TDM, sendo 37 homens e 67 mulheres.	Determinar a diferença entre os sexos e disfunção cognitiva e biomarcadores pró-inflamatórios entre pacientes com TDM.	Estudo mensuração de biomarcadores pró-inflamatórios IL-1 β , IL-6 e proteína C reativa (PCR) por meio do imunoensaio. Como também, A Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) foi usada para estimar a cognição.	Os níveis de PCR e IL-1 β não mostraram diferença entre pacientes do sexo masculino e feminino no TDM. No entanto, o nível de IL-6 masculino diminuiu significativamente quando comparada ao sexo feminino. Juntamente a essa avaliação, os homens têm pontuações mais altas do que as

mulheres, de acordo com a MoCA, em visual-espacial nomeação, atenção e orientação.

SARAYKAR, Smita et al. 2017

Estudo incluiu 79 indivíduos com depressão tardia e 55 controles sem depressão, totalizando 129 pessoas. Utilizou-se o teste U de Mann-Whitney como método comparativo de estudo das concentrações séricas de IL-17A entre indivíduos com depressão tardia e controles. Correlacionou-se, pela classificação de Spearman, os níveis séricos dessas moléculas imunológicas com as repercussões neuropsiquiátricas e cognitivas.

Sondar a função interleucina 17 em casos de depressão tardia.

Estudo incluiu 79 indivíduos com depressão tardia e 55 controles sem depressão, totalizando 129 pessoas. Utilizou-se o teste U de Mann-Whitney como método comparativo de estudo das concentrações séricas de IL-17A entre indivíduos com depressão tardia e controles. Correlacionou-se, pela classificação de Spearman, os níveis séricos dessas moléculas imunológicas com as repercussões neuropsiquiátricas e cognitivas.

Não se observou diferenças estatísticas das dosagens plasmáticas entre pacientes com depressão tardia e controles.

STRZELECKI, Dominik et al. 2018

58 indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, entre 18 a 60 anos de idade, com sintomatologia predominantemente negativa.

Diminuir a sintomatologia primária negativa em indivíduos com esquizofrenia por meio da regulação da sinapse glutamatérgica com uso da sarcosina com dose aumentada (inibidor natural transportador de glicina tipo I. Encontrar uma associação entre os níveis séricos iniciais de IL-6 ou suas alterações e das manifestações clínicas como produto da adição de sarcosina ao tratamento antipsicótico estável.

Estudo randomizado duplo-cego que consistiu na administração diária, por via oral, de 2 gramas de sarcosina à 29 pacientes e administração de placebo para 30 pacientes.

Em todos os momentos, A sarcosina com dose maior não apresentou efeitos sobre os níveis plasmáticos de IL-6. Observou-se remissão significativa tanto dos sintomas esquizofrênicos negativos, e Pontuação PANSS no grupo sob a administração de sarcosina 2g. Identificou-se ligação da IL-6 sérica inicial com a gravidade dos sintomas positivos e associação negativa entre a diminuição dos níveis de IL-6 e quadro sintomatológico positivo.

SU, Yun-Ai et al. 2020

168 pacientes, com faixa etária entre 18 e 55

Investigar a hipótese de que pacientes

Estudo fundamentou-se

Observou-se que pacientes com risco de

	anos, com TDM, incluindo 50 pacientes com risco de suicídio. Pacientes com idade entre 18 e 55 anos.	com TDM com risco de suicídio apresentarão perfil combinatório de biomarcadores séricos que os discriminam daqueles sem risco de suicídio.	na obtenção de soro pela veia braquial, pela manhã após jejum noturno, e dosagem dos biomarcadores inflamatórios: ligante de quimiocina com motivo 2 (CCL-2), proteína C reativa (PCR), quimiocina ligante 1 (CXCL-1), IL-1 β , receptor de interleucina 2(IL-2) subunidade alfa (IL-2R α), IL-18, fator inibidor de migração de macrófagos (MIF), Toll like receptor 1 (TLR-1), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), sortilina, FK506 proteína de ligação 52 (FKBP52), leptina, resistina e prolactina	suicídio apresentaram maiores níveis de IL-1 β , IL-2, TLR-1 marcadores inflamatórios no soro quando comparado ao soro pacientes sem risco de suicídio, principalmente ligante 1 de quimiocina.
SUBBANNA, Manjula et al. 2018	221 pacientes com esquizofrenia e 223 controles saudáveis.	Examinar o papel funcional da via Th17 na esquizofrenia.	Genotipagem do polimorfismo de nucleotídeo único de IL17A (rs2275913; G197A) foi realizada pelo método PCR-RFLP em 221 pacientes com esquizofrenia e 223 controles saudáveis. Ademais, Foi estimado os níveis plasmáticos de quinze citocinas pertencentes à via Th17.	Níveis plasmáticos significativamente elevados de IL-6 e IL-22 e níveis reduzidos de IL-1 β e IL-17F foram observados em pacientes com esquizofrenia.

UINT, Luciana et al. 2019	Pacientes recrutados de um Programa de Transtornos Afetivos e de Ansiedade: 34 com Depressão Resistente (DR), 43 com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Além de 41 controles	Comparar marcadores de aterosclerose subclínica, perfil inflamatório e produção de BDNF entre pacientes com Depressão Resistente (DR) e TAB em tratamento convencional e controles eutímicos, como forma de fornecer indicadores de risco para doenças cardiovasculares e resposta ao tratamento medicamentoso em uma população brasileira.	Estudo de corte transversal e quantitativo envolvendo 34 pacientes com DR, 43 com TAB e 41 controles	Após análise de comparações de múltiplas, as concentrações plasmáticas de BDNF foram aumentadas em ambos os grupos DR e TAB em comparação com os controles, enquanto a concentração plasmática de IL-1 γ foi maior no grupo DR do que nos controles. Juntas, BDNF- e IL-1 γ podem ser usadas para identificação precoce de pacientes com DR.
VARSHNEY, Prabhat et al. 2020	80 indivíduos, distribuídos em três grupos: Grupo 1 - Controles saudáveis; Grupo 2 - pacientes com DM2 sem depressão; Grupo 3 - pacientes com DM2 com depressão	Investigar a depressão e sua associação com interleucinas (IL)-1 γ e IL-9 em pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) e controles.	Estudo de caso-controle	A pontuação do Grupo 3 foi significativamente maior em relação ao Grupo 1 e ao Grupo 2. Os níveis de IL-9 e IL-1 γ foram elevados no Grupo 3, quando comparado aos outros grupos. Este estudo mostrou uma associação positiva entre depressão e IL-1 γ , IL-9 em pacientes com DM2. Além disso, os pacientes diabéticos apresentam pior qualidade de vida, o que é agravado ainda mais pela presença de depressão. Assim, a avaliação de rotina para a presença de depressão é sugerida em pacientes com DM2
WEDERVANG-RESELL, Kirsten et al. 2020	96 indivíduos com idade entre 12-18 anos, sendo 33 com psicose de início precoce e 63 controles saudáveis pareados por idade.	Comparar as associações de interleucina 18 (IL-18) com cortisol e variáveis clínicas.	Estudo fundamentou-se na mensuração de IL-18, sua proteína de ligação IL-18BP e outros componentes secretados do sistema IL-18, da sua proteína de	Observou-se que ambos os níveis de relação IL-18 e IL-18/IL-18BP foram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles saudáveis. Em contraste, não houve diferenças

			ligação (IL-18RAP) e do seu respectivo receptor (IL-18R1).	significativas entre pacientes e HC nos níveis de IL-18BP, IL-18RAP ou IL-18R1.
XIU, Mei-Hong et al. 2018	45 pacientes crônicos medicados que atendiam aos critérios do DSM-V para esquizofrenia.	Investigar as questões: se houve uma relação entre os níveis de Interleucina 3 (IL-3) e deficiências neurocognitivas em pacientes FE-Sz no início da psicose; se houve uma relação entre os níveis de IL-3 e deficiências neurocognitivas.	Estudo longitudinal que se fundamentou na avaliação individual das funções neurocognitivas usando o formulário <i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i> (RBANS) As amostras de soro foram coletadas por volta das 8h, após jejum noturno e separados e armazenados a -80 °C até serem testados. Examinou-se variáveis clínicas e demográficas com análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas.	Níveis séricos alterados de IL-3 foram encontrados em ambos os grupos de pacientes comparado ao grupo HC (ambos p < 0,001). foram significativamente menores pontuações neurocognitivas no RBANS e quase todas as suas cinco subescalas, exceto para Índice visuoespacial/construcional em pacientes FE-Sz e Ch-Sz vs. saudáveis controles. Além disso, uma redução significativa no índice de memória imediata e uma redução de nível de tendência na pontuação total RBANS em Ch-Sz do que FE-Sz pacientes. Curiosamente, houve uma correlação negativa significativa entre IL-3 e o índice de memória imediata apenas em pacientes Ch-Sz.

5.1 Depressão

Evidências apontam para um desequilíbrio imune na gênese da depressão. Os achados sobre a atuação das citocinas pró-inflamatórias reforçam a ideia da participação de mecanismos inflamatórios na fisiopatologia da doença. Nesse sentido, Uint et al. (2019), ao compararem os níveis de marcadores inflamatórios em pacientes com depressão resistente ($n=34$) e o grupo controle ($n=43$), revelou concentrações elevadas de BDNF e IL-1 β no primeiro grupo, sugerindo que, juntas, as concentrações de BDNF e IL-1 β podem ser utilizadas como biomarcadores para transtornos depressivos maiores.

Outrossim, a fim de correlacionar mecanismos pró-inflamatórios com a depressão em pacientes

com doenças crônicas, Varshney, Prabhat et al. (2020) revelaram níveis sérios de IL-1 β , em pacientes com diabetes melitos tipo 2 (DM2) e depressivos (n=30), significativamente maiores do que aqueles com DM2 sem depressão (n=30) e pacientes inteiramente saudáveis (n=9), evidenciando a associação positiva entre a depressão e aumento de citocinas pró-inflamatórias.

Com o objetivo de avaliar os efeitos da ciclo-oxigenase em camundongos com depressão ocasionada por estresse, Feng et al. (2020) administraram ácido mefenâmico e celecoxib (AINE'S) nesses animais com intuito de analisar os impactos advindos do processo inflamatório. Ademais, houve ativação das micróglia por meio da imuno-histoquímica durante o procedimento, além da redução da atividade fagocitária no giro denteado hipocampal, com menor predominância das micróglia.

Por sua vez, Lorena et al. (2021) avaliaram a relação entre a obesidade crônica com comprometimento cognitivo e depressão em ratos machos com (N=20) divididas igualmente em dois agrupamentos: obesos e controle. Os animais receberam alimentação rica em lipídeos durante 8 meses. Após esse período, além do agravamento da obesidade, o primeiro grupo demonstrou maior processo inflamatório no córtex pré-frontal, com comprometimento da arquitetura nervosa e depressão.

Su et al (2017) investigaram a diferença dos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios de pessoas com TDM com risco de suicídio (N=50) e indivíduos com esse diagnóstico, mas sem risco de suicídio (N=118), a partir avaliação quantitativa de IL-1 β , IL-2R α , IL-18 e BDNF. Como resultado, encontrou-se aumento significativo de IL-1 β e IL-2R α em indivíduos depressivos com risco de suicídio, quando comparado ao outro grupo. Assim, é possível correlacionar as alterações dos marcadores inflamatórios com o transtorno depressivo, além de possíveis complicações, com destaque para o suicídio em potencial.

Ao comprar os sexos, Qu et al. (2019) pesquisaram os níveis dos biomarcadores pró-inflamatórios IL-1 β , IL-6 e PCR em pacientes masculinos (N=37) e femininos (N=67), ambos com transtorno depressivo maior. A dosagem dessas substâncias revelou a diminuição preponderante dos níveis de IL-6 entre os homens, porém sem disparidades de concentrações dos níveis de PCR e IL-1 β nas amostras. Assim, o estudo sugere que os níveis inflamatórios da depressão têm efeitos ainda maiores nos homens do que nas mulheres

Ademais, elegeu-se um estudo que abordou a interação maléfica do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) com efeitos provenientes da terapia sob ISRS na conectividade estriatal em enfermos com diagnóstico de TDM (N=109). Para isso, Liu et al (2019) estudaram longitudinalmente a concentração de TNF- α no soro e avaliação pela ressonância magnética da conectividade funcional (CF) em populações em tratamento antidepressivo. O resultado desse acompanhamento longitudinal sugeriu maior conectividade nas regiões pré-frontal medial e giro temporal superior/inferior bilateral, com predominância da interação entre TNF- α devido a efeitos adversos do uso de ISRS.

Todavia, os resultados não foram totalmente favoráveis aos objetivos da pesquisa. Saraykar et al. (2017), ao avaliar indivíduos com depressão tardia (N=74) ou controles saudáveis sem queixas depressivas (N=55), coletaram soro para a avaliação quantitativa de IL-17A, correlacionando com a sintomatologia neuropsiquiátrica. Como resultado, não houve diferenças percentuais de IL-17A entre os dois grupos distintos.

5.2 Psicose

Neste trabalho, observou-se alterações nas concentrações séricas de marcadores pró-inflamatórios em indivíduos com transtornos psicóticos, especialmente nas esquizofrenias. Subbana et al. (2018) notaram elevação marcante dos níveis plasmáticos de IL-6, IL-22, IL-17 e IL-1B em pacientes com esquizofrenia (N=223), quando comparados à população controle saudável (N=221). Ademais, Xiu et al. (2019) demonstraram a elevação significativa de IL-3 nas amostras séricas em indivíduos acometidos pelo primeiro episódio esquizofrênico sem psicofármacos (N=45) e indivíduos com esquizofrenia crônica controlada farmacologicamente (N=35), ambas comparadas em relação à amostragem controle saudável (N=40).

Além disso, o estudo redigido por Lee et al. (2017), o qual fundamentou-se na coleta do soro e dosimetria dos níveis de TNF- α , IL-6 e IFN- γ tanto em pacientes esquizofrênicos (N=95) quanto em amostras-controle (N=113), evidenciou maior elevação de TNF- α e IL-6 em pacientes esquizofrênicos, quando comparados ao grupo controle, porém, sem alteração de IFN- γ . O maior incremento de IL-6 foi registrado nas mulheres portadores de esquizofrenia. Dessa forma, é evidente que a desregulação das dosagens destes marcadores inflamatórios está associada às manifestações clínicas dos quadros esquizofrênicos.

Em se tratando de fármacos atuando nas concentrações plasmáticas de citocinas, Feng et al. (2020) revelaram que a administração de antipsicóticos promoveu aumento da leptina e reduções nas concentrações sanguíneas de monócitos, IL-6 e adiponectina em indivíduos com idades entre 18 a 65 anos (n=960), resultando na atenuação do quadro psicopatológico. Além deste estudo, Girgis et al. (2018) ao aplicarem tocilizumabe, um anticorpo monoclonal bloqueador dos receptores de IL-6, em indivíduos diagnosticados com transtorno de esquizofrenia (N=36), notaram aumento de IL-6 e IL-8, quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, a passagem seletiva de substâncias farmacológicas pela barreira hematoencefálica influencia crucialmente nas concentrações séricas dos marcadores inflamatórios.

Os estudos também revelaram a genética como cofator importante para o surgimento da psicose secundário à elevação dos níveis séricos de citocinas. Noyan et al. (2021), a partir da coleta de IL-1 β e triptofano, em pacientes com transtorno do espectro esquizofrênico (n=148), seus irmãos não afetados (n=139) e controles saudáveis (n=210) observaram elevação de IL-1 β nas duas primeiras amostras, quando confrontadas com o grupo controle. Também houve contraste significativo de triptofano entre os pacientes portadores de TEE e irmãos não afetados. Dessa forma, alterações citocinéticas podem favorecerem a etiopatogênese e repercussões psicopatológicas da esquizofrenia.

Por último, objetificando correlacionar o início de episódios psicóticos com o processo de estresse, Wedervang-Resell et al. (2020) avaliaram a atividade do sistema IL-18 (composto por IL-18BP, IL-18RAP e IL-18R1) em associação ao cortisol, por meio da dosagem sanguínea dessas substâncias em duas amostras, a primeira com indivíduos com incidência precoce de episódio psicótico (N=33), e a outra com voluntários saudáveis (N=63). Após um período de cinco anos, constatou-se maior incremento de IL-18 na amostragem de voluntários com psicose, quando confrontados com o grupo controle. Assim, a dosagem dos componentes da IL-18 manteve-se longitudinalmente elevada nas

amostras durante a avaliação analítica deste estudo, sustentando para a tese de que os processos pro-inflamatórios podem estar envolvidos na gênese de certos quadros psicóticos.

6 CONCLUSÃO

A realização deste estudo permitiu verificar a relação do sistema imunológico, através das citocinas, e o desenvolvimento da depressão e psicose, com destaque para níveis elevados de IL-18, IL-17, IL-1 β , TNF- α , IL-8 e, sobretudo, IL-6.

Os resultados sugerem que alterações no sistema imunológico estão associadas à presença de transtornos psiquiátricos, ressaltando a predominância de um estado pró-inflamatório como possível origem destas síndromes, a partir de alterações na arquitetura neural.

Dessa forma, desenvolvimento do campo da neuroimunopsiquiatria pode propiciar nos próximos anos diversos avanços na identificação de populações de risco, mecanismos etiopatogênicos, além de diagnóstico e tratamentos mais efetivos destes distúrbios psiquiátricos.

7 REFERÊNCIAS

- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S, Baker DL, Baker A. *Imunologia Celular e Molecular* [Internet]. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, organizadores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
- Arciniegas DB. Psychosis: Behavioral Neurology and Neuropsychiatry. 2015; 21:715–36.
- Barros MB de A, Lima MG, Malta DC, Szwarcwald CL, Azevedo RCS de, Romero D, et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(4): e2020427.
- Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1437(1):57–67.
- Beneton Emanueli Ribeiro, Schmitt Marina, Andretta Ilana. Sintomas de depressão, ansiedade e estresse e uso de drogas em universitários da área da saúde. *Rev. SPAGESP* [Internet]. 2021; 22 (1): 145-159.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234–56.
- Canale A, Furlan MMDP. DEPRESSÃO. *arqmudi* [Internet]. 2013; 11(1):23-1.
- Carlotto MS. Transtornos Mentais Comuns em trabalhadores de Unidades Básicas de Saúde: Prevalência e fatores associados. *PsicolArgum* [Internet]. 2017; 34(85).
- Chen Z, Trapp BD. Microglia and neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*. 2016; 136:10–7.
- Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):426–36.
- Dos Santos AC. Estudo in vivo do papel das quimiocinas e dos receptores de bradicinina, B1 e B2, no recrutamento de leucócitos na microvasculatura cerebral de camundongos com Encefalomielite Autoimune Experimental [Internet]. Universidade Federal de Minas Gerais; 2006. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/MCSC-7CHT92>
- Feng T, McEvoy JP, Miller BJ. Longitudinal study of inflammatory markers and psychopathology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2020; 224:58–66.
- Feng X, Fan Y, Chung CY. Mefenamic acid can attenuate depressive symptoms by suppressing microglia activation induced upon chronic stress. *Brain Research*. 2020;1740:146846.
- Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23(1):183–4.
- Hiany N, Vieira MA, Gusmão ROM, Barbosa SF. Perfil Epidemiológico dos Transtornos Mentais na População Adulta no Brasil: uma revisão integrativa. *Rev. Enferm. Atual In Derme* [Internet]. 2020; 86(24).
- Irwin MR, Rothmundt M. Clinical psychoneuroimmunology. Em: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2012. p. 211–25. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520029000127>
- Jeffries CD, Perkins DO, Fournier M, Do KQ, Cuenod M, Khadimallah I, et al. Networks of blood proteins in the neuroimmunology of schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1):112.

- Kabba JA, Xu Y, Christian H, Ruan W, Chenai K, Xiang Y, et al. Microglia: Housekeeper of the Central Nervous System. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2018;38(1):53–71.
- Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2017;47(13):2229–37.
- Lafer B, Vallada Filho HP. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1999;21(supl 1):12–7.
- Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;25(1):50–61.
- Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. Ropper AH, organizador. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(3):270–80.
- Maia Â. Emoções e sistema imunológico: um olhar sobre a psiconeuroimunologia. Universidade do Minho. Centro de Estudos em Educação e Psicologia (CEEP); 2002.
- Male D. *Imunologia* [Internet]. Elsevier Brasil; 2014
- Marques AH, Cizza G, Sternberg E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29(1):27–32.
- Mattei D, Notter T. Basic Concept of Microglia Biology and Neuroinflammation in Relation to Psychiatry. Em: Khandaker GM, Meyer U, Jones PB, organizadores. *Neuroinflammation and Schizophrenia* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 9–34. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 44).
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. maio de 2009;65(9):732–41.
- Miller BJ, Buckley PF, McEvoy JP. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophrenia Research*. 2018; 195:275–82.
- Millett CE, Harder J, Locascio JJ, Shanahan M, Santone G, Fichorova RN, et al. TNF- α and its soluble receptors mediate the relationship between prior severe mood episodes and cognitive dysfunction in euthymic bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; 88:403–10.
- Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Stańczykiewicz B, Gładka A, Frydecka D, et al. Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 127:105200.
- Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;44(5):973–82.
- Nowak W, Grendas LN, Sanmarco LM, Estecho IG, Arena ÁR, Eberhardt N, et al. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR. *EBioMedicine*. 2019; 50:290–305.
- Noyan H, Erdağ E, Tüzün E, Yaylım İ, Küçük hüseyin Ö, Hakan MT, et al. Association of the kynurenine pathway metabolites with clinical, cognitive features and IL-1 β levels in patients with schizophrenia spectrum disorder and their siblings. *Schizophrenia Research*. 2021;229:27–37.
- Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011;61(2):260–5.

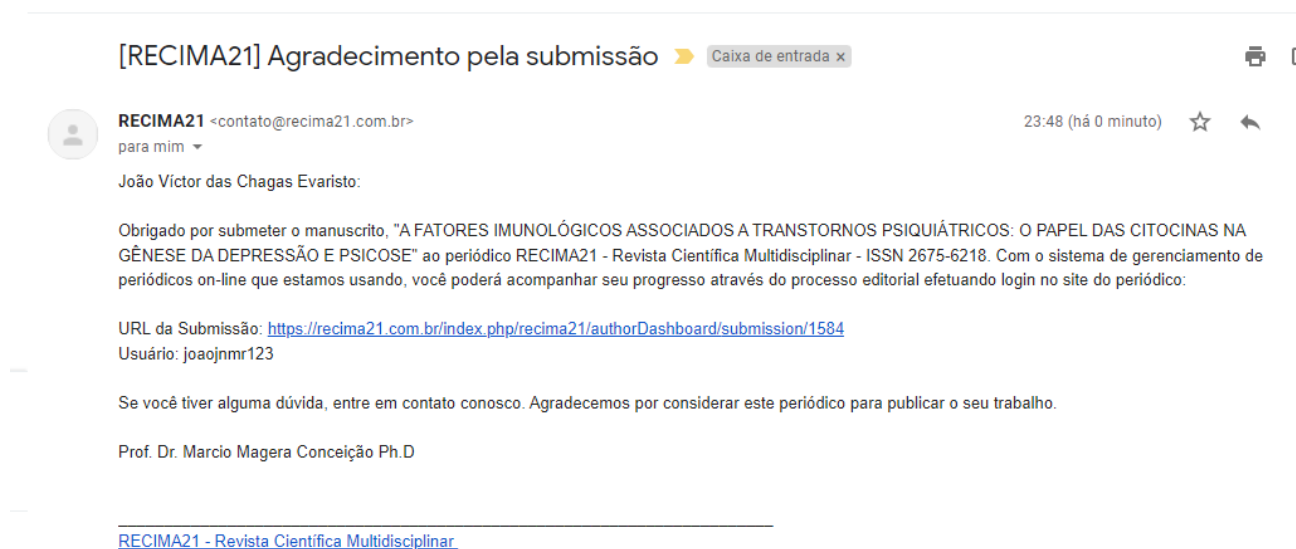
- Ozan E, Okur H, Eker Ç, Eker ÖD, Gönül AS, Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Research Bulletin*. 2010;81(1):61–5.
- Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *British Journal of Psychiatry*. Cambridge University Press; 2010;197(5):372–7.
- Qu N, Zhang SF, Xia B, Xie JZ, Wang XM, Liu J, et al. Sex difference in IL-6 modulation of cognition among Chinese individuals with major depressive disorder. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019; 70:14–9.
- Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445.
- Roitt IM, Delves PJ. *Fundamentos de imunologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
- Rojas H, Ritter C, Pizzol FD. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. *Rev bras ter intensiva*. 2011;23(2):222–7.
- Schrimpf LA, Aggarwal A, Lauriello J. Psychosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2018;24(3):845–60.
- Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2018;11(2):115–24.
- Sperner-Unterwieser B. Immunological Aetiology of Major Psychiatric Disorders: Evidence and Therapeutic Implications. *Drugs*. 2005;65(11):1493–520.
- Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press; 2018;23(3):187–91.
- Strzelecki D, Urban-Kowalczyk M, Wysokiński A. Serum levels of TNF-alpha in patients with chronic schizophrenia during treatment augmentation with sarcosine (results of the PULSAR study). *Psychiatry Research*. 2018; 268:447–53.
- Su YA, Lin JY, Liu Q, Lv XZ, Wang G, Wei J, et al. Associations among serum markers of inflammation, life stress and suicide risk in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2020; 129:53–60.
- Suvisaari J, Mantere O. Inflammation Theories in Psychotic Disorders: A Critical Review. *IDDT*. 2013;13(1):59–70.
- Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):21–78.
- Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [Internet]. 2016
- Vieira GDD, Sousa CM de. Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica. *Journal of Health & Biological Sciences*. 2013;1(4):166.
- Wang W, Qin X, Wang R, Xu J, Wu H, Khalid A, et al. EZH2 is involved in vulnerability to neuroinflammation and depression-like behaviors induced by chronic stress in different aged mice. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 272:452–64.
- Wedervang-Resell K, Friis S, Lonning V, Smelror RE, Johannessen C, Reponen EJ, et al. Increased interleukin 18 activity in adolescents with early-onset psychosis is associated with cortisol and depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2020; 112:104513.

Wolf SA, Boddeke HWGM, Kettenmann H. Microglia in Physiology and Disease. *Annual Review of Physiology*. 2017;79(1):619–43.

Xiu MH, Wang D, Chen S, Du XD, Chen DC, Chen N, et al. Interleukin-3, symptoms and cognitive deficits in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2018;263:147–53.

8 ANEXOS

8.1 Comprovante de submissão



8.2 Normas de submissão da revista científica Recima21

1. Serão aceitos trabalhos submetidos em português, inglês ou espanhol. Somente serão aceitos trabalhos com redação e ortografia adequadas, pois a versão enviada será definitiva, por já terem sido aprovados e revisados por um orientador e pela banca examinadora;
2. Para a redação e apresentação do texto é requerida a sua adequação às normas da American Psychological Association (APA) ou ABNT ou VANCOUVER (para o caso da área da saúde) que constam no guia completo de cada um em seus respectivos sites, para formatar seu TCC;
3. A classificação do trabalho será feita no momento da submissão na seção: trabalho de conclusão de curso;
4. Os trabalhos devem conter a identificação do (s) autor (es), pois não serão avaliados por pares e nem pelo sistema *double blind review*;
5. Formato dos Trabalhos: Word do Office 97 ou posterior, Configuração das páginas: Tamanho do papel: A4 (29,7cm x 21 cm), Margem superior: 3,0 cm, Margem inferior: 2,0 cm, Margem esquerda: 3,0 cm, Margem direita: 2,0 cm;
6. A configuração de textos deve seguir o padrão: Fonte Arial, corpo 10 (para todo o manuscrito); Espaçamento entre caracteres, palavras e linhas: simples, para o resumo, abstract e/ou resumem quando houver e a partir da introdução espaçamento 1,5;
7. O trabalho pode ser submetido à publicação simultânea em outro periódico;

8. O Editor pode aceitar ou não o trabalho submetido para publicação, de acordo com a política editorial;
9. O trabalho aprovado para publicação será submetido à edição;
10. No sistema OJS, adotado pela RECIMA21, o (s) autor (es) terá (ão) a submissão do trabalho automaticamente recusada pelo sistema se não aceitar (em) as cláusulas de originalidade e de direitos autorais;
11. O editor e/ou qualquer indivíduo ou instituição vinculada aos seus órgãos colegiados não se responsabilizam pelas opiniões, ideias, conceitos e posicionamentos expressos nos textos, por serem de inteira responsabilidade de seu autor (ou autores);
12. O resumo precisa estar em Português, com uma versão em outro idioma, preferencialmente inglês ou espanhol;
13. O trabalho deverá ser submetido somente online PELO SITE (recima21.com.br) e todos os autores deverão estar devidamente cadastrados, com indicação de e-mail e resumo biográfico de aproximadamente de 3 linhas