

RELAÇÃO ENTRE ANSIEDADE E SISTEMA IMUNE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

 Karina Kirsten¹

 Moriana Pedroso Bordin²

RESUMO: Introdução: A ansiedade é um transtorno caracterizado por sentimentos intensos de medo, preocupação, nervosismo e angústia, geralmente associados à antecipação de uma ameaça. Evidências científicas indicam que níveis elevados de ansiedade podem comprometer a resposta imunológica, alterando parâmetros fisiológicos e aumentando a susceptibilidade a doenças relacionadas ao sistema imune. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar os impactos da ansiedade sobre o sistema imunológico por meio de uma revisão sistemática da literatura. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, ScienceDirect e Scopus, incluindo estudos originais publicados nos últimos dez anos, em português ou inglês, conduzidos com seres humanos e que avaliassem parâmetros imunológicos relacionados a ansiedade. A qualidade metodológica e o risco de viés foram avaliados conforme as ferramentas do Joanna Briggs Institute (JBI). **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 16 artigos, cuja análise demonstrou que a ansiedade exerce influência negativa sobre parâmetros imunológicos e hormonais. Observou-se aumento de citocinas inflamatórias, elevação de linfócitos circulantes e incremento dos hormônios cortisol e ACTH, evidenciando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Além disso, verificou-se associação entre ansiedade e elevação da proteína C reativa (PCR), sugerindo relação com processos inflamatórios crônicos. **Conclusão:** A maioria dos estudos apresentou risco de viés moderado. Os achados indicam que os transtornos de ansiedade exercem impacto significativo sobre o sistema imune, reforçando a importância de estratégias eficazes de manejo da ansiedade para promover saúde imunológica e qualidade de vida.

Palavras-chave: Ansiedade; Sistema Imunológico; Revisão Sistemática.

* **Autor correspondente:** Karina Kirsten. E-mail address: karina.kirsten@atitus.edu.br

1. Atitus Educação - Campus Caldeira, Rio Grande do Sul, (Brasil). E-mail: karina.kirsten@atitus.edu.br

2. Atitus Educação - Campus Caldeira, Rio Grande do Sul, (Brasil). E-mail: morianabordin@gmail.com

Submissão: 22/12/2025

Aceite: 30/01/2026

ISSN: XXXX-XXXX

Editores: Prof. Dr. Elias Porto e Profa. Dra. Natália Cristina de Oliveira (Centro Universitário Adventista (UNASP), São Paulo).

Como citar: Kirsten, K., & Pedroso Bordin, M. (2026). Relação Entre Ansiedade E Sistema Imune: Uma Revisão Sistemática. *Journal of Interdisciplinary Lifestyle Studies*, 14(lifestyle), e02068. <https://doi.org/10.19141/jils.v14ilifestyle.2068>



Relationship Between Anxiety And The Immune System: A Systematic Review

ABSTRACT: Introduction: Anxiety is a disorder characterized by intense feelings of fear, worry, nervousness, and distress, typically associated with the anticipation of a perceived threat. Scientific evidence indicates that elevated levels of anxiety can impair immune function by altering physiological parameters and increasing susceptibility to immune-related diseases. **Objective:** This study aimed to investigate the effects of anxiety on the immune system through a systematic literature review. **Methods:** Searches were conducted in the PubMed, ScienceDirect, and Scopus databases, including original studies published within the last ten years, in Portuguese or English, conducted in humans and evaluating immunological parameters associated with anxiety. Methodological quality and risk of bias were assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tools according to study design. **Results:** After applying the eligibility criteria, 16 studies were included. The analysis demonstrated that anxiety is associated with adverse changes in immunological and hormonal parameters. Specifically, the findings indicated increased levels of inflammatory cytokines, elevated circulating lymphocytes, and higher cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels, suggesting activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. Additionally, an association between anxiety and increased C-reactive protein (CRP) levels was observed, indicating a potential link with chronic inflammatory processes. **Conclusion:** Most studies presented a moderate risk of bias. Overall, the evidence suggests that anxiety disorders exert a significant impact on immune function, highlighting the importance of effective anxiety management strategies to promote immune health and quality of life.

Keywords: Anxiety; Immune System; Systematic Review.

Relação Entre Ansiedade e Sistema Imune: Uma Revisão Sistemática

RESUMEN: Introducción: La ansiedad es un trastorno caracterizado por sentimientos intensos de miedo, preocupación, nerviosismo y angustia, generalmente asociados a la anticipación de una amenaza. Evidencias científicas sugieren que niveles elevados de ansiedad pueden comprometer la respuesta inmunológica, alterando parámetros fisiológicos y aumentando la susceptibilidad a enfermedades relacionadas con el sistema inmune. **Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos de la ansiedad sobre el sistema inmunológico a través de una revisión sistemática de la literatura. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de investigar los efectos de la ansiedad sobre el sistema inmunológico. Las búsquedas se llevaron a cabo en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus, incluyendo estudios originales publicados en los últimos diez años, en portugués o inglés, realizados en seres humanos y que evaluaran parámetros inmunológicos asociados a la ansiedad. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo fueron evaluados mediante las



herramientas del Joanna Briggs Institute (JBI). **Resultados:** Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, se incluyeron 16 estudios. Los resultados evidenciaron que la ansiedad ejerce una influencia negativa sobre parámetros inmunológicos y hormonales. Se observó un aumento de citocinas inflamatorias, elevación de linfocitos circulantes y un incremento en los niveles de cortisol y ACTH, indicando la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). Asimismo, se identificó una asociación entre ansiedad y niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), sugiriendo una relación con procesos inflamatorios crónicos. La mayoría de los estudios presentó un riesgo de sesgo moderado. **Conclusión:** Los hallazgos indican que los trastornos de ansiedad tienen un impacto significativo sobre el sistema inmunológico. Estos resultados refuerzan la importancia de implementar estrategias eficaces para el manejo de la ansiedad con el fin de promover la salud inmunológica y mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: Ansiedad; Sistema inmunológico; Revisión sistemática.

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade é definida como um estado emocional complexo que envolve apreensão, preocupação persistente e medo antecipatório frente a ameaças, o que a distingue da resposta natural e adaptativa ao estresse (American Psychiatric Association, 2026). Transtornos de ansiedade, quando presentes, representam um grupo de condições psiquiátricas caracterizadas por ansiedade e/ou medo excessivos, frequentemente acompanhados por comportamentos de evitação e sintomas fisiológicos que podem comprometer o funcionamento cognitivo, social e ocupacional dos indivíduos (Szuhany & Simon, 2022).

O crescimento expressivo dos transtornos de ansiedade nas últimas décadas tem se consolidado como um importante problema de saúde pública. No Brasil, o estudo realizado por Costa *et al.*, em 2019, identificou uma prevalência de transtornos de ansiedade de 27,4% na população analisada, evidenciando a elevada ocorrência desses transtornos em contextos populacionais específicos (Costa *et al.*, 2019). Corroborando esses achados, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que aproximadamente 9,3% da população brasileira apresenta algum transtorno de ansiedade, posicionando o Brasil como o país com o maior número de indivíduos ansiosos no mundo (World Health Organization, 2025). Esse cenário epidemiológico reforça a necessidade de aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos transtornos de ansiedade, além de seus determinantes psicossociais.

Nesse contexto, o sistema imune tem emergido como um componente biológico relevante na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade (Bower & Kuhlman, 2023). Trata-se de um sistema altamente especializado, programado para reconhecer e defender o organismo contra infecções, lesões e outros danos, atuando de forma integrada para a manutenção da homeostase. Sua complexidade envolve a interação coordenada entre órgãos, células e moléculas que atuam na proteção do organismo contra agentes agressores (Abbas *et al.*, 2021).

Além de sua função protetora clássica, o sistema imune desempenha papel relevante na modulação de processos cognitivos, emocionais e comportamentais, influenciando tanto estados de saúde quanto de doença. Os sistemas nervoso e imune comunicam-se de maneira bidirecional por meio de vias neurais, humorais e celulares, permitindo que mediadores imunológicos, como



citocinas pró-inflamatórias, influenciem a atividade cerebral e o comportamento (Haroon *et al.*, 2012). Nesse contexto, alterações na sinalização imunológica têm sido associadas a mudanças no humor, na cognição e na regulação emocional, incluindo manifestações relacionadas à ansiedade (Bower & Kuhlman, 2023).

Estudos epidemiológicos e clínicos apontam para uma associação significativa entre alterações da resposta imune e transtornos de ansiedade, sugerindo que a inflamação sistêmica e desequilíbrios em mediadores imunológicos podem estar envolvidos na fisiopatologia desses quadros. A análise de marcadores inflamatórios em indivíduos com transtorno de ansiedade demonstrou elevação na proteína C-reativa e em citocinas pró-inflamatórias, em comparação com controles saudáveis (Costello *et al.*, 2019). Investigações caso-controle também revelaram diferenças no balanço entre citocinas pró- e anti-inflamatórias em pacientes ansiosos, indicando uma modulação imunológica específica associada à ansiedade (Hou *et al.*, 2017). Revisões recentes enfatizam que a disfunção imunológica e a ativação de processos inflamatórios contribuem para alterações neuroquímicas e comportamentais observadas em transtornos de ansiedade, destacando a importância de integrar perspectivas imunológicas à compreensão desses distúrbios (Michopoulos *et al.*, 2017).

Considerando a elevada prevalência dos transtornos de ansiedade e as evidências crescentes de sua associação com alterações imunológicas, torna-se relevante aprofundar a compreensão da interface entre ansiedade e sistema imune. Apesar dos avanços observados nas últimas décadas, os mecanismos envolvidos nessa interação ainda permanecem parcialmente elucidados. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi identificar e analisar a relação entre ansiedade e sistema imune por meio de uma revisão sistemática da literatura.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida e reportada de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). O checklist PRISMA 2020 foi preenchido e encontra-se disponível como material suplementar. O protocolo desta revisão sistemática foi prospectivamente registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro CRD420251023455.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de agosto e outubro de 2024, contemplando estudos publicados entre os anos de 2014 a 2024. As bases de dados eletrônicas consultadas foram PubMed (MEDLINE), ScienceDirect e Scopus, escolhidas por sua ampla cobertura de periódicos nas áreas da saúde, psicologia e ciências biomédicas. Foram utilizados descritores controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), combinados com termos livres, nos idiomas português e inglês. Os principais termos empregados foram: *anxiety*, *immune system*, *immunity*, combinados por meio dos operadores booleanos AND, OR e NOT. A estratégia de busca foi adaptada conforme as especificidades de cada base de dados.

Os critérios de elegibilidade foram artigos originais, publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português ou inglês; disponíveis na íntegra gratuitamente; estudos realizados em seres humanos; que mediam parâmetros imunológicos e sua relação com ansiedade e/ou estresse;



Foram excluídos artigos incompletos e indexados em mais de uma base de dados; estudos de revisão de literatura e meta análise; estudos de caso; estudos com dados qualitativos, uma vez que o objetivo central desta revisão é a análise de desfechos mensuráveis, como marcadores imunológicos e instrumentos quantitativos validados de avaliação da ansiedade.; e estudos que incluíram na sua população gestantes e pessoas com doenças crônicas, inflamatórias, autoimunes ou câncer, devido às particularidades imunológicas inerentes a essas condições que poderiam atuar como variáveis de confusão na avaliação da relação entre ansiedade e sistema imune.

Dois revisores trabalharam de forma independente na coleta de dados. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso após discussão. Quando não houve concordância imediata, um terceiro revisor foi consultado para decisão final.

Durante a etapa de busca bibliográfica, foram utilizados filtros disponibilizados por cada base de dados para refinar os resultados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos. Esses filtros incluíram, conforme a disponibilidade de cada base, restrições relacionadas ao período de publicação, tipo de estudo, artigo disponível na íntegra gratuitamente e linguagem. As informações detalhadas das estratégias utilizadas em cada base de dados estão apresentadas no material suplementar 2.

As informações coletadas de cada artigo foram: autor e ano, tamanho da amostra, características dos participantes (sexo e idade), intervenção (quando realizada), parâmetros avaliados e resultados. Após, os dados foram tabelados utilizando um formulário padronizado de extração de dados elaborado em conjunto pelos revisores, sem o uso de ferramentas de automação.

A análise do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada manualmente utilizando as ferramentas de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI), conforme o delineamento metodológico de cada estudo (Joanna Briggs Institute, 2017). Para estudos transversais e experimentais, foram aplicadas as respectivas checklists da JBI, que avaliam critérios como clareza na definição da amostra, validade e confiabilidade na mensuração dos desfechos, controle de fatores de confusão e adequação das análises estatísticas. Cada item foi classificado como "sim", "não", "não claro" ou "não aplicável", e os estudos foram categorizados em baixo, moderado ou alto risco de viés com base na quantidade e relevância dos critérios atendidos. A síntese dos resultados dessa avaliação foi apresentada graficamente por meio de um gráfico de barras. A avaliação foi conduzida por dois revisores de forma independente. Em casos de divergência na classificação dos itens ou no julgamento do risco de viés, os revisores discutiram os critérios metodológicos do estudo até chegar a um consenso.

Este estudo não recebeu financiamento de agências públicas, comerciais ou sem fins lucrativos. Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

3 RESULTADOS

A busca inicial encontrou os seguintes resultados PubMed: 2.683; Science Direct: 71.712 e Scopus: 4.710, totalizando 79.105 artigos. Após selecionar por meio dos filtros disponíveis em cada base de dados apenas estudos originais, disponíveis na íntegra gratuitamente restaram os seguintes resultados PubMed: 171; Science Direct: 32.512 e Scopus: 524. A partir da leitura do título, resumo e do artigo na íntegra restaram os seguintes resultados PubMed: 15; Science Direct: 10 e Scopus: 10. Os registros excluídos nesta etapa devem-se principalmente à identificação

de estudos conduzidos em modelos animais ou *in vitro*, estudos que não apresentavam análise quantitativa dos desfechos, e artigos de revisão de literatura e meta-análises que, apesar da aplicação dos filtros metodológicos, permaneceram entre os resultados recuperados. Por fim, com a última triagem, realizando a leitura completa do artigo, restaram 16 artigos que foram incluídos nesta revisão. O fluxograma detalhado de busca de artigos está apresentado na figura 1.

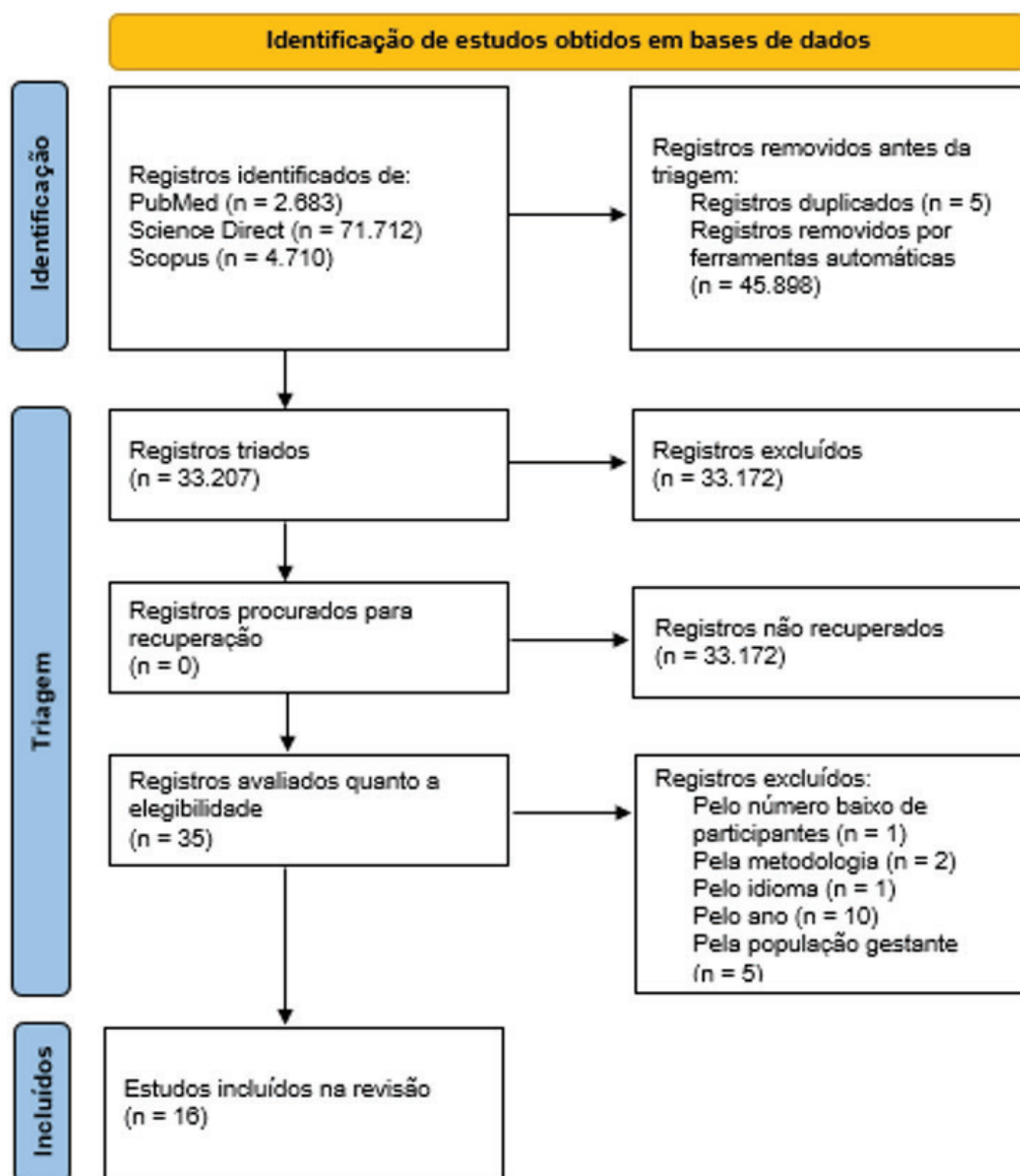


Figura 1 – Fluxograma de busca e triagem de artigos nas bases de dados para revisão sistemática.

Fonte: Modelo PAGE, 2020¹¹.

Foram incluídos estudos dos últimos 10 anos, os quais se concentram em buscar a relação entre a ansiedade e o sistema imune. Os seguintes parâmetros imunológicos e endócrinos foram avaliados nos estudos incluídos: citocinas, cortisol, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), proteína C reativa (PCR), alfa amilase, contagem total e diferencial de leucócitos, dentre outros parâmetros. Já para a avaliação de transtornos mentais foram realizados testes de avaliação de ansiedade,



depressão, transtorno de pânico, transtorno obsessivo compulsivo, entre outros. Também, alguns estudos incluíram a frequência cardíaca. Para melhor compreensão, os resultados foram divididos em dois quadros

No quadro 1 são apresentados os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão, englobando tanto investigações que não utilizaram intervenções terapêuticas quanto aquelas que avaliaram diferentes tipos de intervenção para ansiedade. Os estudos sem intervenção demonstram, de forma consistente, que níveis elevados de ansiedade estão associados a alterações significativas nos parâmetros imunológicos avaliados. Por sua vez, os estudos intervencionais indicam que diferentes abordagens terapêuticas voltadas ao manejo da ansiedade podem modular a resposta imune.

Quadro 1 – Características principais dos artigos incluídos

Autor (Ano)	População	Intervenção	Avaliação da ansiedade	Parâmetros imunológicos	Principais achados
Wegner <i>et al.</i> ,2014.	59 homens adultos	Infusão de endotoxina	Pressão de dor limiar (PPT). Sensibilidade à dor mecânica (MPS)	Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10)	A indução inflamatória aumentou citocinas, ansiedade e sensibilidade à dor, com associação entre IL-6 e hiperalgesia.
Hou <i>et al.</i> ,2017.	118 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e 64 controles	Sem intervenção	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala de Estresse Percebido (PSS), Índice de Sensibilidade à Ansiedade (ASI)	TNF- α , Interferon gama (IFN- γ), IL-4 e IL-10	Pacientes com TAG apresentaram perfil pró-inflamatório, com aumento das citocinas avaliadas em comparação aos controles
Hanstock <i>et al.</i> ,2018.	32 adultos saudáveis	Estresse aplicado: Passeio de tirolesa	Frequência cardíaca e ansiedade.	Imunoglobulina A secretora (SIgA) lacrimal	Estresse agudo reduziu em 44% a concentração SIgA.
Auer <i>et al.</i> ,2018.	95 estudantes universitários	Discurso Público	Escalas de ansiedade social e comunicação	Cortisol, IL-1 β , alfa-amilase salivar.	Ansiedade social associou-se a aumento de cortisol e IL-1 β após discurso público
Tang <i>et al.</i> ,2018.	96 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e 48 controles	Sem intervenção	Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7), Inventário de Ansiedade Traço-Estado (Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI)	IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, proteína C reativa (PCR)	Citocinas pró-inflamatórias e PCR elevadas no grupo TAG
Özyurt & Binici,2019.	188, sendo 60 transtornos de ansiedade e 128 adolescentes sem transtornos psiquiátricos	Sem intervenção	Entrevista K-SADS P/L. Escala de transtorno obsessivo compulsivo (TOC) de Yale-Brown	Relação neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito	Os adolescentes com TOC e ansiedade apresentaram maior número de glóbulos brancos, e uma maior relação neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito.
Irwin <i>et al.</i> ,2019.	115 adultos	Estresse aplicado: Infusão de endotoxina.	Avaliação do humor deprimido	IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), NF- κ B	Estresse induzido ativou vias inflamatórias associadas a sintomas emocionais



Autor (Ano)	População	Intervenção	Avaliação da ansiedade	Parâmetros imunológicos	Principais achados
Viljoen <i>et al.</i> ,2020.	1149 adultos	Sem intervenção	STAI, ASI	Cortisol, DHEAs, citocinas e contagem de populações de leucócitos	A propensão à ansiedade foi associada a alterações na contagem de leucócitos, níveis mais baixos de DHEAs e aumento da expressão de receptores de glicocorticoides leucócitos.
Carneiro <i>et al.</i> ,2020.	84 adultos	Um grupo de intervenção com imposição de mãos com conexão espiritual e um grupo controle, com imposição de mãos sem conexão espiritual.	Escalas de ansiedade e estresse	Frequência cardíaca, citocinas, contagem de leucócitos.	Redução de ansiedade em ambos os grupos. Melhora na contagem de neutrófilos no grupo experimental e redução de IL-10 no grupo controle.
Sundquist <i>et al.</i> ,2021.	178 adultos	Tratamento psicológico	Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg – versão autoaplicável (MADRS-S)	Proteínas inflamatórias, miR-144-5p	Após o tratamento, 36 proteínas inflamatórias alteraram, com 21 apresentando diminuição e 15 elevação. Reduções nas proteínas foram associadas a aumentos em miR-144-5 (microRNAs associada a ansiedade e a depressão) após o tratamento.
Landau <i>et al.</i> ,2021.	122 adolescentes	Sem intervenção	Escalas de ansiedade e depressão	Cortisol e PCR	Maior proporção cortisol:PCR associada ao risco de transtornos psiquiátricos
Uy <i>et al.</i> ,2022.	37 adolescentes	Sem intervenção	Tarefa de Estresse de Imagens de Montreal (MIST). Duração do sono (autorrelatada). STAI	IFN-, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α	Adolescentes que relataram menor duração do sono, tiveram níveis mais altos de TNF- α e maior ansiedade autorrelatada.
Fernández-Serrano <i>et al.</i> ,2022.	41 pacientes com transtorno do pânico	Sem intervenção	Escalas de ansiedade e estresse	Cortisol salivar, citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , TNF- α)	Correlação negativa entre os níveis de IL-1 β , IL-12 e TNF- γ e os níveis de cortisol, isso sugere que, à medida que os níveis das citocinas aumentam, os níveis de cortisol tendem a diminuir.



Autor (Ano)	População	Intervenção	Avaliação da ansiedade	Parâmetros imunológicos	Principais achados
D'Elia <i>et al.</i> , 2022.	99: 58 mulheres com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e 41 controles	Sertralina e/ou psicoterapia	Escalas de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ansiedade	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, citocinas, PCR.	Na primeira avaliação, as pacientes com TEPT apresentaram níveis mais altos de ACTH, sem diferença nos marcadores inflamatórios ou cortisol. Após um ano, as pacientes com TEPT mostraram níveis mais altos de IL-1 β , MCP-1, TNF- α , PCR e cortisol, apesar da melhora nos sintomas.
Gandarela <i>et al.</i> , 2024.	77 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG)	Terapia comportamental baseada na aceitação vs. suporte	Escalas clínicas	Biomarcadores inflamatórios periféricos (PCR, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α).	As concentrações de IL-1 β diminuíram no grupo controle e as de IL-6 aumentaram no grupo experimental. Nenhuma diferença nos demais marcadores. Os níveis de ansiedade e depressão reduziram em ambas as condições de tratamento, porém nenhuma correlação com marcadores inflamatórios foi encontrada.
Rhein <i>et al.</i> , 2024.	67 adultos com e sem transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)	Tratamento psicossomático \pm anti-inflamatórios	Avaliação clínica	mRNA de interleucina-6	A expressão de mRNA da IL-6 em indivíduos com TEPT aumentou significativamente durante o tratamento, enquanto à gravidade dos sintomas reduziram.

Quanto à avaliação do risco de viés, dos 16 estudos analisados, 5 apresentaram baixo risco, 9 risco moderado e 2 foram classificados como de alto risco de viés. Os principais pontos de atenção observados incluíram controle limitado de fatores de confusão, ausência de randomização em estudos intervencionais e variações metodológicas no uso de instrumentos de mensuração. Apesar dessas limitações, a maioria dos estudos foi considerada de qualidade metodológica aceitável para os propósitos desta revisão. Os resultados detalhados da avaliação do risco de viés estão apresentados no quadro 2, enquanto a visão geral da distribuição das classificações é ilustrada na figura 1.

Quadro 2 - Avaliação do Risco de Viés - Ferramenta JBI

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Risco de Viés	Resumo da Avaliação
Wegner <i>et al.</i> , 2014.	Experimental agudo	Baixo	Controle rígido das condições experimentais e mensuração adequada dos desfechos.
Hou <i>et al.</i> , 2017.	Transversal comparativo	Moderado	Comparação entre grupos bem estruturada, porém com controle limitado de fatores de confusão.



Autor e Ano	Tipo de Estudo	Risco de Viés	Resumo da Avaliação
Hanstock <i>et al.</i> ,2018.	Experimental agudo	Baixo	Delineamento claro, controle adequado e uso de medidas objetivas.
Auer <i>et al.</i> ,2018.	Experimental agudo	Baixo	Controle rigoroso de variáveis e instrumentos de mensuração validados.
Tang <i>et al.</i> ,2018.	Transversal comparativo	Moderado	Resultados consistentes, porém com descrição limitada do processo de recrutamento.
Özyurt & Binici,2019.	Transversal analítico	Moderado	Boa descrição metodológica, mas ausência de ajuste para variáveis intervenientes.
Irwin <i>et al.</i> ¹⁹ ,2019.	Experimental (sem intervenção)	Moderado	Boa mensuração dos desfechos, porém com limitações no controle de confundidores.
Viljoen <i>et al.</i> ,2020.	Transversal analítico	Moderado	Amostra e métodos bem descritos, mas controle limitado de fatores de confusão.
Carneiro <i>et al.</i> ,2020.	Quase-experimental (RCT)	Baixo	Boa condução metodológica, com randomização e duplo-cego.
Landau <i>et al.</i> ,2021.	Coorte prospectiva	Moderado	Associação temporal bem descrita, com possibilidade de confundimento residual.
Sundquist <i>et al.</i> ,2021.	Quase-experimental	Moderado	Ausência de clareza na randomização e potencial viés de seleção.
Uy <i>et al.</i> ,2022.	Transversal analítico	Moderado	Controle limitado de confundidores e variabilidade na mensuração do estresse.
Fernández-Serrano <i>et al.</i> ,2022.	Transversal com comparação de grupos	Moderado	Boa descrição metodológica, porém com limitações relacionadas ao tamanho amostral.
D'Elia <i>et al.</i> ,2022.	Quase-experimental	Alto	Amostra reduzida, ausência de randomização e possível relato seletivo.
Gandarela <i>et al.</i> ,2024.	Quase-experimental	Baixo	Grupos bem definidos, medidas claras e controle metodológico adequado.
Rhein <i>et al.</i> ,2024.	Quase-experimental	Alto	Variação entre grupos e importante viés de seleção.

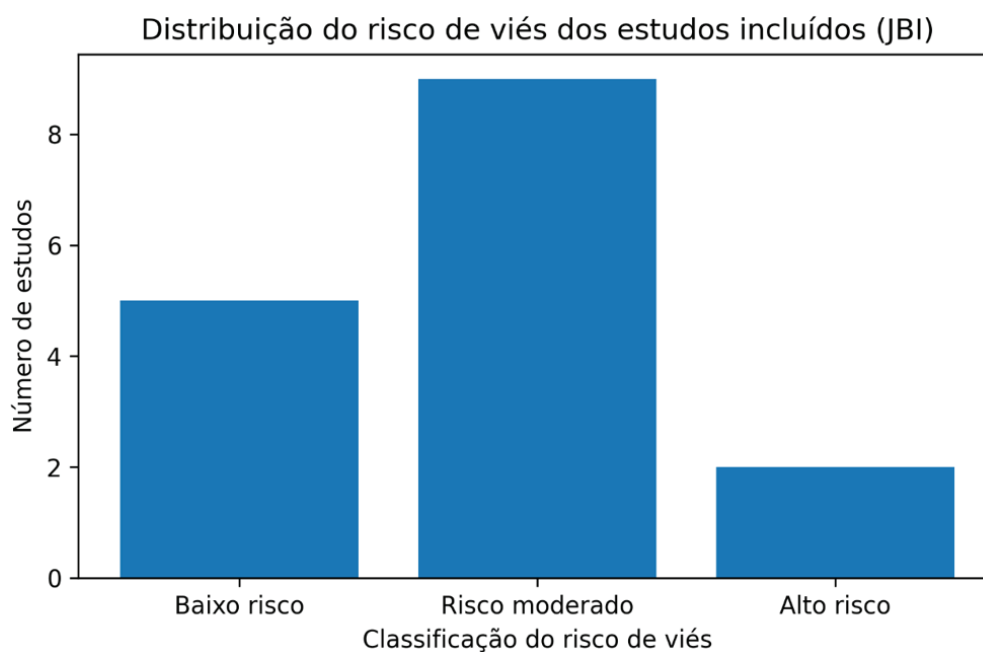


Figura 1 – Distribuição do risco de viés avaliado por meio das ferramentas de avaliação do Joanna Briggs Institute (JBI).



4 DISCUSSÃO

A ansiedade constitui um dos transtornos mentais mais prevalentes em nível mundial, com impacto expressivo também na população brasileira, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida. Esta revisão sistemática buscou compreender a relação entre ansiedade e sistema imunológico e encontrou evidências de que transtornos de ansiedade estão associados a alterações relevantes na resposta imune.

Os resultados encontrados nesta revisão demonstram que a ansiedade está associada a aumentos nos níveis de citocinas (Wegner *et al.*, 2014; Hou *et al.*, 2017; Auer *et al.*, 2018; Tang *et al.*, 2018; Uy *et al.*, 2022), e a alterações no número de leucócitos circulantes (Özyurt & Binici, 2019; Viljoen *et al.*, 2020; Carneiro *et al.*, 2020). Além disso, também está relacionada a aumentos de hormônios como cortisol e ACTH, indicando a reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Auer *et al.*, 2018; Landau *et al.*, 2021; D'Elia *et al.*, 2022). A ansiedade também foi conectada a elevações da proteína C reativa (PCR), evidenciando que esse distúrbio mental pode ser associado a casos de inflamações crônicas (Tang *et al.*, 2018).

As pesquisas de Hanstock *et al.* e Auer *et al.* utilizaram a metodologia de estresse aplicado para provocar ansiedade, como discurso público e o passeio de tirolesa. Estas intervenções levaram a alterações da resposta imune, após o discurso ocorreram aumentos de cortisol, IL-1 β , alfa amilase e ansiedade. Já durante o passeio de tirolesa, o pico de frequência cardíaca foi mais alto, e a concentração de IgA nas lágrimas diminuiu após o estresse. Ambos os estudos foram classificados como apresentando baixo risco de viés, o que reforça a consistência metodológica e fortalece a interpretação dos achados observados.

Dessa forma, é notável que existe uma relação entre ansiedade e sistema imune através de diversos mecanismos, como pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pela alteração nos níveis de citocinas e pela ativação do sistema nervoso simpático. Além disso, ressalta-se que estudos que utilizaram a metodologia de estresse aplicado, induziram um estresse agudo. Os estressores agudos, com duração de minutos, estão relacionados à regulação positiva e possivelmente adaptativa de algumas funções da imunidade inata, enquanto causam regulação negativa de algumas funções da imunidade específica. Estressores naturais breves podem reduzir a imunidade celular, mantendo a imunidade humoral. Por outro lado, os estressores crônicos estão associados à diminuição de parâmetros tanto da imunidade celular quanto humoral (Segerstrom & Miller, 2004; Rohleder, 2019).

Nos estudos observacionais que compararam indivíduos com e sem transtornos de ansiedade, foi identificado um perfil pró-inflamatório mais pronunciado em participantes com transtorno de ansiedade generalizada e transtorno obsessivo-compulsivo, caracterizado por elevação de citocinas e alterações na contagem de leucócitos. Contudo, a maioria desses estudos não permitiu estabelecer relações causais, reforçando a complexidade da interação bidirecional entre ansiedade e sistema imune (Hou *et al.*, 2017; Tang *et al.*, 2018; Özyurt & Binici, 2019).

Por outro lado, os estudos que avaliaram intervenções terapêuticas para ansiedade e condições relacionadas apresentaram resultados heterogêneos. Rhein *et al.* (2024) apontou que a melhora clínica com tratamento psicossomático não foi acompanhada por modificações dos parâmetros inflamatórios. De forma semelhante, Gandarela *et al.* (2024) identificaram redução significativa dos sintomas de ansiedade e depressão em ambos os grupos de tratamento, porém sem correlação consistente com a maioria dos biomarcadores inflamatórios. No estudo de D'Elia *et al.*



(2022), apesar da melhora clínica ao longo do seguimento, foram observados aumentos tardios de citocinas pró-inflamatórias, PCR e cortisol. Já Sundquist *et al.* (2021) demonstraram alterações em múltiplas proteínas inflamatórias após tratamento psicológico, porém com direções variadas, dificultando a interpretação de um efeito imunológico uniforme. Do ponto de vista metodológico, esses estudos apresentaram, em sua maioria, risco de viés moderado a alto, principalmente devido à ausência de randomização, tamanhos amostrais reduzidos e potencial viés de seleção, o que pode contribuir para a inconsistência dos achados.

Uma das questões levantadas nesta revisão é se alterações imunológicas podem causar ansiedade. No estudo conduzido por Wegner *et al.* (2014), o estresse foi induzido por meio da administração de endotoxina, o que levou a uma ativação imune sistêmica, refletida em aumentos significativos nos níveis de citocinas, ansiedade e humor negativo. Todavia, no estudo conduzido por Irwin *et al.* (2019), que utilizou metodologia semelhante, a ansiedade não se relacionou a aumentos de citocinas. Analisando o risco de viés, o estudo de Wegner *et al.* foi classificado como baixo risco, enquanto Irwin *et al.* apresentou risco moderado, o que pode contribuir para explicar a divergência dos achados e confere maior robustez metodológica às evidências reportadas no primeiro estudo.

A análise do risco de viés revelou que a maioria dos estudos incluídos na revisão apresentou risco moderado, com apenas uma minoria classificada como de alto ou baixo risco. Essa distribuição reforça a necessidade de cautela na interpretação dos achados, especialmente porque muitos estudos apresentaram limitações quanto ao controle de fatores de confusão, descrição do processo amostral e uso de delineamentos não randomizados. Ainda assim, a maioria utilizou instrumentos validados para mensuração dos desfechos e relatou de forma clara seus métodos e resultados, conferindo credibilidade às evidências levantadas. A heterogeneidade dos delineamentos também pode ter contribuído para variações na qualidade metodológica, destacando a importância de diretrizes padronizadas para estudos que investigam a relação entre variáveis psicológicas e parâmetros imunológicos. Apesar dessas limitações, os dados obtidos são relevantes para a compreensão dos efeitos da ansiedade sobre o sistema imune e fornecem subsídios para futuras investigações com maior rigor metodológico.

5 CONCLUSÃO

O estresse psicológico causado pela ansiedade e outras disfunções mentais pode resultar em estados inflamatórios no organismo. Visto que, em pessoas ansiosas, ocorrem elevações de citocinas pró-inflamatórias, leucócitos circulantes e proteínas como a PCR (proteína de fase aguda), que podem causar casos de inflamações crônicas e ampliar estados de saúde pré-existentes.

Em condições de estresse prolongado estas alterações podem danificar a efetividade da resposta imunológica. Em decorrência, os indivíduos que convivem com níveis elevados de ansiedade podem possuir uma resposta imune enfraquecida, tornando-se mais propensos a infecções virais e bacterianas.

Esses achados fortalecem a visualização da saúde mental com um ponto de vista globalizado. A conexão entre a ansiedade e o sistema imunológico expõe que é fundamental implementar uma estratégia de cuidado que leve em conta tanto os aspectos psicológicos quanto os físicos.



Assim, este estudo fortalece a perspectiva de que o sistema imune não funciona de forma isolada e sim é afetado por questões psicológicas como a ansiedade. Compreender essa conexão é essencial para o aperfeiçoamento de intervenções que busquem o aprimoramento da saúde como um todo.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elsevier.
- American Psychiatric Association. (2026). *Anxiety disorders*. <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>
- Auer, B. J., Calvi, J. L., Jordan, N. M., et al. (2018). Communication and social interaction anxiety enhance interleukin-1 beta and cortisol reactivity during high-stakes public speaking. *Psychoneuroendocrinology*, *94*, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychneu.2018.04.017>
- Bower, J. E., & Kuhlman, K. R. (2023). Psychoneuroimmunology: An introduction to immune-to-brain communication and its implications for clinical psychology. *Annual Review of Clinical Psychology*, *19*, 331–359. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-081219-092602>
- Carneiro, É. M., et al. (2020). Effects of the laying on of hands on anxiety, stress and autonomic response of employees in a hospital: A double-blind randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, *52*, 102475. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102475>
- Costa, C. O., Branco, J. C., Vieira, I. S., Souza, L. D. M., & Silva, R. A. (2019). Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *68*(2), 92–100. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000232>
- Costello, H., Gould, R. L., Abrol, E., & Howard, R. (2019). Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open*, *9*(7), e027925. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>
- D'Elia, A. T. D., Juruena, M. F., Coimbra, B. M., et al. (2022). Increased immuno-inflammatory mediators in women with post-traumatic stress disorder after sexual assault: 1-year follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, *155*, 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.09.012>
- Fernández-Serrano, A. B., Moya-Faz, F. J., Giner Alegría, C. A., & Fernández Rodríguez, J. C. (2022). Negative correlation between IL-1 β , IL-12 and TNF- γ , and cortisol levels in patients with panic disorder. *Brain and Behavior*, *12*(6), e2624. <https://doi.org/10.1002/brb3.2624>
- Gandarela, L., Sampaio, T. P. D. A., Marçal, L., et al. (2024). Inflammatory marker changes following acceptance-based behavioral psychotherapy in generalized anxiety disorder patients: Evidence from a randomized controlled trial. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*, *38*, 100779. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100779>
- Hanstock, H. G., Edwards, J. P., Roberts, R., & Walsh, N. P. (2018). High heart rate reactors display greater decreases in tear SIgA concentration following a novel acute stressor. *Biological Psychology*, *133*, 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.009>
- Haron, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 137–162. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.205>
- Hou, R., Garner, M., Holmes, C., & Baldwin, D. S. (2017). Peripheral inflammatory cytokines and immune balance in generalised anxiety disorder: Case-controlled study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *62*, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.021>



Irwin, M. R., Cole, S., & Olmstead, R. (2019). Moderators for depressed mood and systemic and transcriptional inflammatory responses: A randomized controlled trial of endotoxin. *Neuropsychopharmacology*, *44*(3), 635–641. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0297-2>

Joanna Briggs Institute. (2017). *The Joanna Briggs Institute critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews*. JBI.

Landau, E. R., Raniti, M. B., & Blake, M. (2021). The ratio of morning cortisol to CRP prospectively predicts first-onset depression in at-risk adolescents. *Social Science & Medicine*, *281*, 114098. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114098>

Michopoulos, V., Powers, A., Gillespie, C. F., & Ressler, K. J. (2017). Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*, *42*, 254–270. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.146>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., *et al.* (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Rhein, C., Apelt, I., Werner, F., *et al.* (2024). Paradoxical effect of anti-inflammatory drugs on IL-6 mRNA expression in patients with PTSD during treatment. *Journal of Neural Transmission*, *131*(7), 813–821. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02623-0>

Rohleder, N. (2019). Stress and inflammation: The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*, *105*, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.011>

Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, *130*(4), 601–630. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601>

Sundquist, K., Memon, A. A., Palmér, K., *et al.* (2021). Inflammatory proteins and miRNA-144-5p in patients with depression, anxiety, or stress- and adjustment disorders after psychological treatment. *Cytokine*, *146*, 155646. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155646>

Szuhany, K. L., & Simon, N. M. (2022). Anxiety disorders: A review. *JAMA*, *328*(24), 2431–2445. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>

Tang, Z., Ye, G., Chen, X., *et al.* (2018). Peripheral proinflammatory cytokines in Chinese patients with generalised anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, *225*, 593–598. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.012>

Uy, J. P., Dieffenbach, M., & Leschak, C. J. (2022). Sleep duration moderates the associations between immune markers and corticolimbic function during stress in adolescents. *Neuropsychologia*, *176*, 108374. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2022.108374>

Viljoen, M., Benecke, R. M., & Martin, L. (2020). Anxiety: An overlooked confounder in the characterisation of chronic stress-related conditions? *PLoS ONE*, *15*(4), e0230053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230053>

Wegner, A., Elsenbruch, S., & Maluck, J. (2014). Inflammation-induced hyperalgesia: Effects of timing, dosage, and negative affect on somatic pain sensitivity in human experimental endotoxemia. *Brain, Behavior, and Immunity*, *41*, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.010>

World Health Organization. (2025). *Anxiety disorders*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>