

RELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO E FUNÇÕES EXECUTIVAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

REGINA HOBUS¹; ALICIA MATIJASEVICH ²; LAÍSA CAMERINI³; LUCIANA TOVO-RODRIGUES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – reginahobus2010@hotmail.com

²Universidade de São Paulo – alicia.matijasevich@usp.br

³Universidade Federal de Pelotas – lcamerinidarosa@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As funções executivas englobam habilidades como memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva, fundamentais para organização de ideias, tomada de decisões, controle atencional, e adaptação a diferentes contextos (DIAMOND, 2013).

A inflamação sistêmica, mesmo em níveis subclínicos, tem sido associada a prejuízos em diversos domínios cognitivos, incluindo as funções executivas. Evidências recentes nas áreas de epidemiologia e neurociências indicam que alterações nos níveis de biomarcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR), estão relacionados a pior desempenho em tarefas neuropsicológicas que avaliam funções executivas (FARD; SAVAGE; STOUGH, 2022; HERINGA et al., 2014; LIN et al., 2018; MARSLAND et al., 2015).

Apesar do crescente número de estudos sobre o tema, os resultados permanecem heterogêneos e carecem de síntese integrada. Portanto, este estudo tem como objetivo investigar a relação entre biomarcadores inflamatórios e funções executivas por meio de uma revisão sistemática da literatura.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science (WoS) e PsycINFO, utilizando estratégias de busca específicas em cada base. Além disso foi realizada uma busca adicional nas referências dos artigos incluídos. A chave de busca foi composta pela combinação, por meio de operadores booleanos, dos seguintes termos MeSH e palavras-chave: *executive function*, *working memory*, *inhibitory control*, *cognitive flexibility*, *cognitive control*, *memory*, *problem solving*, *decision making*, *inhibition*, *psychological*, *spatial memory*, *inflammation*, *inflammation mediators* e *inflammatory biomarkers*.

No PubMed, a estratégia foi estruturada da seguinte forma: (((((((((*executive function*[Title/Abstract]) OR (*working memory*[Title/Abstract])) OR (*inhibitory control*[Title/Abstract])) OR (*cognitive flexibility*[Title/Abstract])) OR (*memory*[Title/Abstract])) OR (*problem solving*[Title/Abstract])) OR (*decision making*[Title/Abstract])) OR (*inhibition*, *psychological*[Title/Abstract])) OR (*spatial memory*[Title/Abstract]) AND ((*y_10*[Filter]) AND (*ffrft*[Filter]) AND (*fft*[Filter]) AND (*humans*[Filter]) AND (*english*[Filter] OR *portuguese*[Filter] OR *spanish*[Filter])))) AND (((*inflammation*[Title/Abstract]) OR (*inflammation mediators*[Title/Abstract])) OR (*inflammatory biomarkers*[Title/Abstract]) AND ((*y_10*[Filter]) AND (*ffrft*[Filter]) AND (*fft*[Filter]) AND (*humans*[Filter]) AND (*english*[Filter] OR *portuguese*[Filter] OR

spanish[Filter]]))), com os filtros aplicados: *Free full text*, *Full text*, *10 years*, *Humans*, *English* e *Spanish*. A estratégia foi posteriormente adaptada para as demais bases de dados, respeitando as particularidades de cada uma quanto ao uso de descritores e operadores.

Os critérios de inclusão adotados foram estudos que investigaram a relação entre marcadores inflamatórios e funções executivas, idioma inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), abrangendo todas as faixas etárias, estudos que usaram variantes genéticas, e estudos que estavam disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram estudos em animais, *in vitro* ou *in silico*, artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, teses ou dissertações, revisões sistemáticas e meta-análises, estudos que envolvam exclusivamente populações clínicas com condições específicas que não sejam o foco da revisão (e.g., apenas pacientes com doenças neurodegenerativas, pacientes com outras doenças, atletas, expostos a condições adversas).

As referências foram importadas e gerenciadas no *software* gratuito Zotero.

Inicialmente foi realizada a leitura dos títulos e excluídas as duplicatas, depois se deu a leitura dos resumos e, por último, a leitura na íntegra dos artigos. Foram incluídos todos aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Dos artigos selecionados, foram extraídos os seguintes dados: título do artigo, sobrenomes do primeiro autor, ano de publicação, país no qual o estudo foi realizado, características da amostra, desenho do estudo, objetivo, aspectos relacionados aos marcadores inflamatórios investigados, metodologia de avaliação das funções executivas, e principais resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura teve como principal objetivo resumir as evidências dos últimos 10 anos sobre as relações entre fatores inflamatórios e funções executivas e, identificar as limitações e as lacunas presentes nos estudos. A busca resultou em um total de 9.649 títulos (2.342 na PubMed, 5.740 na WoS e 1.567 na PsycINFO), 111 resumos selecionados e 51 artigos lidos na íntegra. Destes, 38 artigos foram incluídos nesta revisão. Após a busca nas referências, foram identificados mais 6 artigos, totalizando 44 estudos.

Dos 44 estudos, 54,4% eram longitudinais, enquanto 18 (41%), transversais. Exatamente 54,4% foram realizados na América do Norte e 34,1% na Europa. A maioria dos estudos teve tamanho amostral <1000 indivíduos. Grande maioria dos estudos era com população adulta e idosa, e apenas 10 estudos com crianças e adolescentes. Embora a maioria tenha avaliado a cognição de forma ampla, nosso foco esteve em funções executivas. Assim, priorizamos a extração e a apresentação dos resultados relacionados às funções executivas.

Nos estudos incluídos, a função executiva foi avaliada por meio de diferentes instrumentos neuropsicológicos, abrangendo habilidades como controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. Em alguns casos, utilizou-se a combinação de múltiplos testes para obter uma avaliação mais abrangente, frequentemente associada à análise de outros domínios cognitivos.

Os biomarcadores inflamatórios mais estudados de acordo com a revisão foram: a proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- γ) e GlycA. No entanto, a maioria dos estudos avaliou mais de um marcador inflamatório.

A avaliação de múltiplos marcadores inflamatórios em associação com diferentes domínios das funções executivas, resultou em cerca de 111 associações relatadas nos resultados. Dentre essas, 59 apontaram para uma associação negativa entre marcadores inflamatórios e funções executivas, sugerindo que níveis mais elevados de inflamação estão relacionados a pior desempenho executivo. Outras 43 associações não identificaram relação estatisticamente significativa entre as variáveis investigadas. Apenas nove associações foram positivas, indicando uma relação entre maior inflamação e melhor desempenho em algumas funções executivas.

O único estudo da América Latina incluído nesta revisão, realizado no Brasil com 4.327 participantes do ELSA-Brasil (idade média de 51 anos), investigou a associação entre níveis de GlycA, um marcador estável de inflamação sistêmica, e desempenho em função executiva. Foram observadas associações entre níveis mais elevados de GlycA e pior desempenho no *Trail Making Test versão B*, teste utilizado para avaliar função executiva, atenção e velocidade de processamento. Este achado é relevante por representar a única evidência nacional sobre o tema (CALICE-SILVA et al., 2021).

Quatro estudos avaliaram adolescentes, com resultados divergentes. Níveis de TNF α e fibrinogênio foram inversamente relacionados ao controle inibitório e à memória verbal (CALDÚ et al. 2023). Níveis elevados de IL-6 foram associados a pior atenção seletiva e mudança de atenção (MAC GIOLLABHUI et al. 2020). No estudo de Peters et al. (2019), o TNF- α apresentou associação negativa com precisão inibitória e positiva com mais problemas inibitórios relatados pelos pais. Em contrapartida, TNF- α , IL-6 e IL-1 β não se associaram à domínios da função executiva. Similarmente, Mac Giollabhui et al. (2021), não observaram associação estatisticamente significativa entre níveis elevados de PCR e pior funcionamento executivo.

A diversidade metodológica, incluindo múltiplos testes utilizados, diferentes domínios de funcionamento executivo avaliados e a variedade de marcadores inflamatórios investigados, pode, em parte, explicar a heterogeneidade dos resultados encontrados. Também, a maioria dos estudos foram conduzidos em países de alta renda, com amostras predominantemente compostas por adultos e idosos. Com isso, crianças, adolescentes e populações inseridas em contextos socioeconômicos diversos permanecem subrepresentadas na literatura, o que limita a compreensão da associação entre inflamação e funções executivas em diferentes fases do ciclo de vida e em realidades socioculturais distintas.

4. CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática indica que, na maioria dos estudos, níveis mais elevados de inflamação estão associados a pior desempenho em funções executivas. No entanto, a heterogeneidade metodológica, incluindo diferenças nos biomarcadores avaliados, nos instrumentos de medida cognitiva e nas populações estudadas, limita a comparabilidade dos resultados e a força das evidências. Esses achados ressaltam a importância de estudos futuros com desenhos metodológicos mais padronizados para elucidar a relação entre inflamação e funções executivas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CALICE-SILVA, V. *et al.* Association between GlycA and cognitive function: Cross-sectional results from the ELSA—Brasil study. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 35, n. 2, p. 128–134, 2021.

CALDÚ, Xavier *et al.* Body mass index, systemic inflammation and cognitive performance in adolescents: a cross-sectional study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 156, p. 106298, 2023.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, p. 135–168, 2013.

FARD, M. T.; SAVAGE, Karen M.; STOUGH, Con K. Peripheral inflammation marker relationships to cognition in healthy older adults—A systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 144, p. 1–18, 2022.

HERINGA, S. M. *et al.* Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population - the Hoorn Study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 40, p. 108–118, fev. 2014.

LIN, T. *et al.* Systemic Inflammation Mediates Age-Related Cognitive Deficits. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 236, 2018.

MAC GIOLLABHUI, N. *et al.* Executive dysfunction in depression in adolescence: the role of inflammation and higher body mass. **Psychological Medicine**, v. 50, n. 4, p. 683-691, 2020.

MAC GIOLLABHUI, N. *et al.* Investigating whether a combination of higher CRP and depression is differentially associated with worse executive functioning in a cohort of 43,896 adults. **BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY**, v. 96, p. 127–134, ago. 2021.

MARSLAND, A. L. *et al.* Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults. **Brain, behavior, and immunity**, v. 48, p. 195–204, ago. 2015.

PETERS, A. T. *et al.* Interplay between pro-inflammatory cytokines, childhood trauma, and executive function in depressed adolescents. **Journal of Psychiatric Research**, v. 114, p. 1–10, 2019.