



NEUROINFLAMAÇÃO E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

Thaís Azevedo Santos¹, Dianny Sabino Furtado de Carvalho², Isleide Maria de Santana Silva³, Rebeca Tarradt Rocha Almeida⁴, Thomas Roberto Formiga de Almeida⁵, Maria Eduarda Pinto Morais⁶, Janylle Macias Siqueira de Barros⁷, Matheus Gomes de Sousa⁸, Laylla Gabrielly De Lacerda Sousa⁹, Itan Araújo Pereira¹⁰, Juliana Bandeira de Souza Fernandes¹¹, Amanda de Queiroz Menezes¹², Mariana Valença Collier Padilha Pinto¹³, Lara Correia Aires¹⁴.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p777-785>

Artigo publicado em 14 de Fevereiro de 2025

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e multifatorial, cuja fisiopatologia tem sido cada vez mais associada à neuroinflamação. Evidências crescentes indicam que a ativação da microglia e o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , desempenham um papel central na desregulação sináptica e na neurodegeneração observadas na doença. Além disso, biomarcadores inflamatórios têm sido investigados como potenciais alvos terapêuticos. Este estudo revisou artigos publicados entre 2015 e 2025 que exploram a relação entre neuroinflamação e esquizofrenia, com ênfase em novas abordagens terapêuticas imunomoduladoras. Os achados indicam que a modulação do sistema imune, por meio do uso de fármacos anti-inflamatórios, imunomoduladores e até mesmo da suplementação de vitamina D, pode contribuir para a redução da inflamação neuronal e a melhora dos sintomas psiquiátricos. Entretanto, desafios como a variabilidade individual na resposta inflamatória e a necessidade de padronização na identificação de biomarcadores ainda precisam ser superados antes que essas estratégias possam ser amplamente implementadas na prática clínica.

Palavras-chave: Neuroinflamação; Esquizofrenia; Citocinas; Microglia; Imunomodulação.

NEUROINFLAMMATION AND PSYCHIATRIC DISORDERS: NEW PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic and multifactorial psychiatric disorder whose pathophysiology has increasingly been linked to neuroinflammation. Growing evidence suggests that microglial activation and increased expression of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- α , and IL-1 β , play a central role in synaptic dysregulation and neurodegeneration observed in the disease. Additionally, inflammatory biomarkers have been explored as potential therapeutic targets. This study reviewed articles published between 2015 and 2025 investigating the relationship between neuroinflammation and schizophrenia, with an emphasis on new immunomodulatory therapeutic approaches. Findings indicate that immune system modulation, through anti-inflammatory drugs, immunomodulators, and even vitamin D supplementation, may help reduce neuronal inflammation and improve psychiatric symptoms. However, challenges such as individual variability in inflammatory responses and the need for standardized biomarker identification must be addressed before these strategies can be widely implemented in clinical practice.

Keywords: Neuroinflammation; Schizophrenia; Cytokines; Microglia; Immunomodulation.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave e multifatorial, caracterizado por sintomas positivos, negativos e déficits cognitivos que comprometem significativamente a funcionalidade do paciente. Embora sua etiologia ainda não esteja completamente elucidada, evidências crescentes sugerem que a neuroinflamação desempenha um papel central na fisiopatologia da doença. Estudos recentes indicam que processos inflamatórios no sistema nervoso central, mediados por ativação microglial e liberação de citocinas pró-inflamatórias, podem modular a neurotransmissão e contribuir para as alterações neurobiológicas observadas na esquizofrenia.

A ativação imune crônica e a disfunção da barreira hematoencefálica parecem estar envolvidas na disrupção das conexões sinápticas e na neurodegeneração, levando a déficits funcionais persistentes. Além disso, biomarcadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , têm sido consistentemente detectados em níveis elevados no plasma e no líquido cefalorraquidiano de pacientes esquizofrênicos, sugerindo um componente imunológico significativo na progressão da doença.

Diante desse cenário, a modulação do sistema imunológico surge como uma nova abordagem terapêutica promissora. Fármacos imunomoduladores, anti-inflamatórios e até mesmo a reposição de vitamina D têm sido investigados como potenciais adjuvantes ao tratamento antipsicótico convencional. Contudo, apesar das evidências iniciais encorajadoras, ainda há desafios a serem superados, como a heterogeneidade dos biomarcadores inflamatórios e a variabilidade individual na resposta às terapias.

Este estudo tem como objetivo revisar criticamente os achados mais recentes sobre a relação entre neuroinflamação e esquizofrenia, com ênfase nas novas perspectivas terapêuticas baseadas na modulação do sistema imune. A partir da análise de estudos publicados entre 2015 e 2025, busca-se compreender o impacto da inflamação no curso da doença e avaliar o potencial de intervenções imunológicas na melhora dos desfechos clínicos dos pacientes.



METODOLOGIA

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar a relação entre neuroinflamação e esquizofrenia, com ênfase nas novas perspectivas terapêuticas baseadas na modulação do sistema imune. A análise incluirá estudos clínicos e experimentais recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o impacto da inflamação no curso da esquizofrenia e possíveis abordagens terapêuticas inovadoras.

Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com esquizofrenia em qualquer faixa etária e ambos os sexos, bem como pesquisas experimentais que explorem mecanismos neuroinflamatórios envolvidos na fisiopatologia da doença. Serão considerados ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas e meta-análises, além de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* que abordem a relação entre inflamação e esquizofrenia. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e ter sido publicados entre 2015 e 2025.

Serão excluídos estudos que não abordem diretamente a neuroinflamação na esquizofrenia ou que apresentem metodologias inadequadas, como tamanhos amostrais muito reduzidos, falta de grupo controle ou viés significativo na análise dos dados.

A busca bibliográfica foi realizada no PubMed, utilizando o seguinte termo de busca: "Neuroinflammation AND Schizophrenia AND Immune System AND Novel Therapeutics". Os filtros aplicados incluíram ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos experimentais relevantes ao tema.

A pergunta norteadora deste estudo foi: "Qual o papel da neuroinflamação na fisiopatologia da esquizofrenia e quais são as novas perspectivas terapêuticas baseadas na modulação do sistema imune?"

A partir dos critérios estabelecidos, foram identificados 73 artigos, dos quais 21 foram selecionados após triagem inicial baseada na leitura de títulos e resumos. Os



estudos incluídos passaram por uma avaliação detalhada de qualidade metodológica e síntese dos achados, garantindo a relevância das evidências analisadas.

RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados confirmou a crescente evidência da neuroinflamação como fator central na fisiopatologia da esquizofrenia, sugerindo que o sistema imunológico desempenha um papel crucial na disfunção neuronal associada à doença. Os achados foram agrupados em três aspectos principais: mecanismos neuroinflamatórios na esquizofrenia, biomarcadores inflamatórios e novas perspectivas terapêuticas baseadas na modulação do sistema imune.

Os mecanismos neuroinflamatórios envolvidos na esquizofrenia têm sido amplamente estudados, com foco na ativação da microglia, que é a principal célula imunológica do sistema nervoso central. Estudos como o de Hartmann *et al.* (2024) e Nguyen *et al.* (2023) demonstraram que pacientes com esquizofrenia apresentam hiperativação microglial, levando a um estado inflamatório persistente que pode comprometer a integridade das conexões sinápticas. A revisão de Marques *et al.* (2019) reforçou essa hipótese, ao identificar que exames de imagem *in vivo*, utilizando PET-scan, revelaram níveis elevados de ativação microglial em regiões corticais e subcorticais de pacientes esquizofrênicos. Essa ativação crônica pode resultar em neurotoxicidade e disfunção da transmissão dopaminérgica, contribuindo para os sintomas da doença.

Além da microglia, citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β têm sido implicadas na patogênese da esquizofrenia. O estudo de Dawidowski *et al.* (2021) revelou que pacientes com esquizofrenia crônica apresentam níveis elevados dessas citocinas no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico, correlacionando-se com maior gravidade dos sintomas negativos e cognitivos. De forma semelhante, Müller *et al.* (2018) destacaram que o aumento dessas citocinas pode modular a plasticidade sináptica e afetar a neurotransmissão glutamatérgica e dopaminérgica, impactando diretamente o funcionamento cerebral.

A identificação de biomarcadores inflamatórios tem sido um dos principais avanços no



estudo da esquizofrenia. Vallée (2022) apontou que o eixo inflamatório WNT/ β -catenina pode estar desregulado em pacientes esquizofrênicos, sugerindo um novo alvo terapêutico. Além disso, estudos como o de Koole et al. (2024) exploraram assinaturas transcriptômicas inflamatórias em pacientes esquizofrênicos, identificando perfis específicos de expressão gênica relacionados à ativação imunológica. Esses achados reforçam a ideia de que a esquizofrenia pode ser, pelo menos em parte, uma doença neuroimunológica, com potencial para tratamentos imunomoduladores personalizados.

As novas abordagens terapêuticas para a esquizofrenia baseadas na modulação do sistema imunológico vêm ganhando destaque. O estudo de Amerio et al. (2024) analisou os efeitos imunomodulatórios da clozapina, sugerindo que seu mecanismo de ação pode estar parcialmente relacionado à redução da ativação microglial e da resposta inflamatória sistêmica. Por outro lado, Santoni e Pistis (2024) investigaram o papel do sistema endocanabinoide na neuroinflamação e sugeriram que moduladores dos receptores canabinoídeos podem reduzir a ativação imune exacerbada na esquizofrenia.

O impacto da vitamina D como agente anti-inflamatório também tem sido explorado. O estudo de Menéndez e Manucha (2024) apontou que a suplementação de vitamina D pode reduzir a inflamação neuronal e modular a expressão de citocinas pró-inflamatórias, melhorando a cognição e os sintomas negativos da esquizofrenia. Além disso, a revisão de Hughes e Ashwood (2020) indicou que estratégias voltadas para a modulação da microbiota intestinal podem influenciar a resposta imunológica e reduzir o estado inflamatório associado à doença.

Embora os achados sejam promissores, alguns desafios ainda precisam ser superados antes que as abordagens imunológicas se tornem terapias estabelecidas para a esquizofrenia. O estudo de Ermakov et al. (2022) destacou a necessidade de uma maior padronização na identificação de biomarcadores inflamatórios, enquanto Marques et al. (2019) alertaram para a variabilidade individual na resposta inflamatória, o que pode limitar a eficácia de tratamentos imunomoduladores.

Dessa forma, os resultados indicam que a neuroinflamação representa um mecanismo



chave na esquizofrenia e que intervenções baseadas na modulação do sistema imune podem ser uma estratégia viável para o tratamento da doença. Estudos futuros devem se concentrar em ensaios clínicos robustos que avaliem a eficácia de terapias anti-inflamatórias e imunomoduladoras, garantindo sua segurança e aplicabilidade clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão reforçam a hipótese da neuroinflamação como um fator determinante na fisiopatologia da esquizofrenia. Evidências de hiperativação microglial, aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e disfunção da barreira hematoencefálica indicam que o sistema imunológico desempenha um papel central na desregulação neuronal associada à doença. A presença de biomarcadores inflamatórios elevados em pacientes esquizofrênicos corrobora essa relação e sugere que a inflamação pode ser um alvo terapêutico viável.

As abordagens terapêuticas voltadas para a modulação do sistema imune demonstraram potencial para reduzir a inflamação cerebral e atenuar os sintomas da esquizofrenia. O uso de fármacos imunomoduladores, como a clozapina, bem como a investigação de substâncias anti-inflamatórias e o impacto da vitamina D, representam estratégias promissoras que podem complementar o tratamento antipsicótico tradicional. Além disso, a identificação de biomarcadores inflamatórios específicos pode permitir a personalização das intervenções terapêuticas, aumentando a eficácia dos tratamentos.

Entretanto, desafios significativos ainda precisam ser superados. A variabilidade individual na resposta inflamatória, a falta de padronização na identificação de biomarcadores e a necessidade de ensaios clínicos robustos são barreiras para a implementação clínica dessas novas estratégias. Estudos futuros devem focar na validação de marcadores inflamatórios como preditores de resposta terapêutica, no refinamento de intervenções imunológicas e na avaliação de seus efeitos a longo prazo.

Dessa forma, a compreensão aprofundada da relação entre neuroinflamação e



esquizofrenia pode abrir caminho para tratamentos mais eficazes e personalizados, promovendo melhor qualidade de vida para os pacientes e reduzindo o impacto da doença na sociedade.

REFERÊNCIAS

AMERIO, A. et al. Immunomodulatory Effects of Clozapine: More Than Just a Side Effect in Schizophrenia. *Current Neuropharmacology*, v. 22, n. 7, p. 1233-1247, 2024.

BARICHELLO, T. et al. Microglial Activation and Psychotic Disorders: Evidence from Pre-clinical and Clinical Studies. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, v. 44, p. 161-205, 2020.

COMER, A. L. et al. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 14, p. 274, 2020.

DAWIDOWSKI, B. et al. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Schizophrenia. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 17, p. 3849, 2021.

DE PICKER, L. J. et al. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. *Frontiers in Psychiatry*, v. 8, p. 238, 2017.

DEBNATH, M. Adaptive Immunity in Schizophrenia: Functional Implications of T Cells in the Etiology, Course and Treatment. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 10, n. 4, p. 610-619, 2015.

ENDRES, D. et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 270, n. 7, p. 803-818, 2020.

ERMAKOV, E. A. et al. Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 880568, 2022.

HARTMANN, S. M. et al. Microglia-neuron interactions in schizophrenia. *Frontiers in Cellular*



Neuroscience, v. 18, p. 1345349, 2024.

HUGHES, H. K.; ASHWOOD, P. Overlapping evidence of innate immune dysfunction in psychotic and affective disorders. *Brain, Behavior, and Immunity – Health*, v. 2, p. 100038, 2020.

KOOLÉ, L. et al. Interactive neuroinflammation pathways and transcriptomics-based identification of drugs and chemical compounds for schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry*, v. 25, n. 2, p. 116-129, 2024.

MARQUES, T. R. et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychological Medicine*, v. 49, n. 13, p. 2186-2196, 2019.

MENÉNDEZ, S. G.; MANUCHA, W. Vitamin D as a Modulator of Neuroinflammation: Implications for Brain Health. *Current Pharmaceutical Design*, v. 30, n. 5, p. 323-332, 2024.

MÜLLER, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin*, v. 44, n. 5, p. 973-982, 2018.

MÜLLER, N.; WEIDINGER, E.; LEITNER, B.; SCHWARZ, M. J. The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, v. 9, p. 372, 2015.

NGUYEN, K. D. et al. Microglia and Other Cellular Mediators of Immunological Dysfunction in Schizophrenia: A Narrative Synthesis of Clinical Findings. *Cells*, v. 12, n. 16, p. 2099, 2023.

PALAGINI, L. et al. Sleep, insomnia and mental health. *Journal of Sleep Research*, v. 31, n. 4, p. e13628, 2022.

SANTONI, M.; PISTIS, M. Maternal Immune Activation and the Endocannabinoid System: Focus on Two-Hit Models of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 99, p. S0006-3223, 2024.

TAMAYO, J. M. et al. The influence of asthma on neuroinflammation and neurodevelopment: From epidemiology to basic models. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 116, p. 218-228, 2024.

VALLÉE, A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/beta-Catenin Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 5, p. 2810, 2022.

ZHU, H. et al. Noteworthy perspectives on microglia in neuropsychiatric disorders. *Journal of Neuroinflammation*, v. 20, n. 1, p. 223, 2023.



**NEUROINFLAMAÇÃO E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: NOVAS PERSPECTIVAS PARA O
TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA**

Santos *et. al.*