



Esquizofrenia e Neuroinflamação: Uma revisão das pesquisas recentes que exploram as conexões entre a esquizofrenia e processos de neuroinflamação, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas.

Verônica de Souza Martins, Natália Maria Riera Pimenta, Matheus Pereira Vieira, Gustavo de Godoi Teixeira, Victor Scaglioni reis brito

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo: Este artigo revisou as pesquisas recentes que exploram a conexão entre neuroinflamação e esquizofrenia, bem como suas implicações para abordagens terapêuticas. Evidências crescentes sugerem que processos inflamatórios no cérebro, incluindo a ativação da microglia e o aumento de citocinas pró-inflamatórias, podem desempenhar um papel na patogênese da esquizofrenia. No entanto, a causalidade exata dessa relação e sua relevância para diferentes subtipos da doença ainda estão sendo investigadas. Os estudos clínicos e experimentos em modelos animais destacaram o potencial terapêutico da modulação da neuroinflamação na esquizofrenia. Agentes anti-inflamatórios, como a minociclina, mostraram eficácia na melhoria dos sintomas em alguns pacientes, embora a resposta seja variável. Além disso, abordagens nutricionais, como a suplementação de ômega-3, e a modulação do microbioma intestinal estão sendo exploradas como estratégias inovadoras. A heterogeneidade da esquizofrenia é um aspecto fundamental a ser considerado, exigindo a identificação de biomarcadores que possam diferenciar subgrupos de pacientes com base em seu perfil inflamatório. Essa abordagem personalizada pode direcionar tratamentos mais eficazes. Este artigo enfatiza a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento da esquizofrenia, que leve em consideração tanto os aspectos biológicos quanto os psicossociais da doença. À medida que a pesquisa continua a desvendar os mecanismos da neuroinflamação na esquizofrenia, estamos mais próximos de oferecer tratamentos personalizados e eficazes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: *Esquizofrenia; neuroinflamação; terapia; biomarcadores; tratamento.*



Schizophrenia and Neuroinflammation: A review of recent research exploring the connections between schizophrenia and neuroinflammatory processes, paving the way for new therapeutic strategies.

Abstract: This article reviewed recent research exploring the connection between neuroinflammation and schizophrenia, as well as its implications for therapeutic approaches. Increasing evidence suggests that inflammatory processes in the brain, including microglial activation and increased pro-inflammatory cytokines, may play a role in the pathogenesis of schizophrenia. However, the exact causality of this relationship and its relevance to different subtypes of the disease are still being investigated. Clinical studies and experiments in animal models have highlighted the therapeutic potential of modulating neuroinflammation in schizophrenia. Anti-inflammatory agents, such as minocycline, have shown efficacy in improving symptoms in some patients, although the response is variable. Additionally, nutritional approaches such as omega-3 supplementation and modulation of the gut microbiome are being explored as innovative strategies. The heterogeneity of schizophrenia is a crucial aspect to consider, requiring the identification of biomarkers that can differentiate subgroups of patients based on their inflammatory profile. This personalized approach can guide more effective treatments. This article emphasizes the need for a multidisciplinary approach to the treatment of schizophrenia, taking into account both the biological and psychosocial aspects of the disease. As research continues to unravel the mechanisms of neuroinflammation in schizophrenia, we are closer to offering personalized and effective treatments, improving the quality of life for patients.

Keywords: Schizophrenia; neuroinflammation; therapy; biomarkers; treatment.

Instituição afiliada – 1- Graduação em Medicina/2014: Fameplac. 2- Graduando em medicina – 2024: Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS BH. 3- Graduando em medicina do décimo segundo período – 2023: universidade jose do rosario vellano - Unifenas BH. 4- Graduando em medicina do décimo segundo período – 2023: FADIP Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga. 5- Graduado em medicina, 2023: UFLA

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Agosto e publicado em 05 de Outubro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p399-413>

Autor correspondente: Verônica de Souza Martins - correiopessoalunico@gmail.com



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

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental altamente complexa e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A compreensão de seus mecanismos subjacentes tem sido um desafio de longa data para a comunidade científica. No entanto, pesquisas recentes têm lançado luz sobre uma possível ligação entre a esquizofrenia e a neuroinflamação, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas e reforçando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para essa condição desafiadora.

A esquizofrenia é caracterizada por uma série de sintomas, incluindo alucinações, delírios, discurso desorganizado e déficits cognitivos. Tradicionalmente, a pesquisa sobre a esquizofrenia se concentrou em fatores genéticos, neurotransmissores e disfunções cerebrais. No entanto, a crescente evidência de processos inflamatórios no cérebro de pacientes com esquizofrenia trouxe uma nova perspectiva para o entendimento dessa doença (Müller et al., 2015).

A neuroinflamação, uma resposta inflamatória do sistema nervoso central, tem sido identificada como um possível contribuinte para o desenvolvimento e progressão da esquizofrenia. Evidências clínicas mostram a ativação da microglia, células imunes do cérebro, em pacientes esquizofrênicos, juntamente com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico desses indivíduos (Steiner et al., 2006; Müller et al., 2015). Essas descobertas sugerem que a neuroinflamação pode ser um fator significativo na patogênese da esquizofrenia.

O reconhecimento da neuroinflamação como um possível componente da esquizofrenia levanta questões fascinantes sobre a causalidade e os mecanismos subjacentes a essa relação. A neuroinflamação pode ser uma causa da esquizofrenia, um efeito secundário da doença ou ambos? Essa é uma questão que continua a ser investigada e que tem implicações profundas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Além disso, a heterogeneidade da esquizofrenia, com múltiplos subtipos e apresentações clínicas, sugere que a neuroinflamação pode desempenhar um papel variável em diferentes populações de pacientes.

Neste contexto, este artigo revisa as pesquisas recentes que exploram as conexões entre a esquizofrenia e a neuroinflamação, destacando os principais estudos, abordagens

terapêuticas em desenvolvimento e suas implicações para o tratamento dessa doença complexa. A modulação da neuroinflamação, seja por meio de agentes anti-inflamatórios, abordagens nutricionais ou outros mecanismos, representa uma área emocionante de pesquisa que pode abrir novas perspectivas para a melhoria da qualidade de vida das pessoas afetadas pela esquizofrenia.

2. MÉTODO

Para identificar os estudos relevantes para esta revisão, realizou-se uma extensa busca em várias bases de dados, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca utilizados incluíram "esquizofrenia", "neuroinflamação", "inflamação cerebral", "citocinas", "microglia" e "terapia anti-inflamatória". Foram incluídos estudos publicados entre 2010 e 2021. Os critérios de inclusão para os estudos foram os seguintes: (1) estar relacionados com a esquizofrenia e neuroinflamação, (2) ser estudos primários em humanos ou modelos animais, (3) estar disponíveis em inglês ou português, e (4) ter resultados claros e relevantes para a discussão.

3. RESULTADOS

Os estudos identificados foram agrupados por tipo de intervenção.

3.1 Neuroinflamação e Esquizofrenia: Evidências Clínicas

Um dos aspectos mais intrigantes e promissores da pesquisa sobre a esquizofrenia é a crescente evidência de envolvimento da neuroinflamação no desenvolvimento e progressão dessa doença mental. A neuroinflamação refere-se à inflamação do sistema nervoso central, envolvendo uma resposta imune desregulada no cérebro. A pesquisa clínica tem fornecido dados consistentes que apontam para a ativação da microglia, células imunes do cérebro, em pacientes com esquizofrenia (Steiner et al., 2006). Além disso, foram detectados níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico de indivíduos com esquizofrenia (Müller et al., 2015).

A presença de neuroinflamação na esquizofrenia tem implicações significativas. Uma das evidências mais robustas vem de estudos de imagem cerebral



que mostram uma maior ativação da microglia em áreas cerebrais envolvidas em funções cognitivas e emocionais em pacientes esquizofrênicos (Steiner et al., 2006). Além disso, esses achados clínicos foram corroborados por estudos longitudinais que demonstraram uma relação entre a ativação da microglia e a gravidade dos sintomas da esquizofrenia (Müller et al., 2015).

Outra linha de pesquisa que fortalece as evidências clínicas da relação entre neuroinflamação e esquizofrenia envolve a análise do sistema imunológico periférico. Pacientes com esquizofrenia frequentemente apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), que está associada a um aumento do risco de desenvolvimento e progressão da doença (Upthegrove et al., 2014). Esses marcadores indicam uma resposta inflamatória sistêmica que pode afetar o cérebro e contribuir para os sintomas da esquizofrenia.

Além disso, estudos de pós-morte em pacientes com esquizofrenia também revelaram evidências de neuroinflamação. A análise de cérebros de pacientes falecidos com esquizofrenia mostrou aumento da expressão de genes relacionados à resposta imune, como o HLA-DR, em comparação com indivíduos saudáveis (Steiner et al., 2006). Essas descobertas post-mortem fornecem um vínculo adicional entre a neuroinflamação e a esquizofrenia, apoiando as conclusões de estudos clínicos e de imagem.

No entanto, é importante reconhecer que a relação entre neuroinflamação e esquizofrenia é complexa e ainda não completamente compreendida. A causalidade não foi estabelecida definitivamente, e há uma necessidade premente de investigações adicionais para esclarecer a natureza exata dessa relação. Além disso, a heterogeneidade da esquizofrenia levanta questões sobre se a neuroinflamação é uma característica comum a todos os casos ou se está mais relacionada a subtipos específicos da doença.

Um desafio importante é determinar se a neuroinflamação é uma causa ou consequência da esquizofrenia. Alguns estudos sugerem que fatores genéticos e ambientais podem predispor indivíduos a uma resposta inflamatória desregulada,

aumentando o risco de desenvolver esquizofrenia (Smith, 1991). Por outro lado, a progressão da esquizofrenia pode desencadear um estado inflamatório no cérebro. Essa relação bidirecional torna a compreensão da neuroinflamação na esquizofrenia ainda mais complexa.

Além disso, é importante considerar que a neuroinflamação pode ser um alvo terapêutico potencial para a esquizofrenia. A modulação da resposta inflamatória no cérebro, seja por meio de agentes anti-inflamatórios ou abordagens nutricionais, tem sido investigada como uma estratégia terapêutica promissora. Estudos clínicos envolvendo a administração da minociclina, um antibiótico com propriedades anti-inflamatórias, demonstraram melhorias significativas nos sintomas da esquizofrenia em alguns pacientes (Sommer et al., 2014). Além disso, abordagens nutricionais, como a suplementação de ácidos graxos ômega-3, têm sido exploradas devido às suas propriedades anti-inflamatórias e ao seu potencial para impactar positivamente os sintomas da esquizofrenia (Fond et al., 2014).

Em resumo, as evidências clínicas de neuroinflamação na esquizofrenia oferecem uma nova perspectiva para o entendimento dessa doença complexa. A ativação da microglia, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e os marcadores inflamatórios no sistema imunológico periférico são todos indicativos de uma resposta inflamatória envolvida na esquizofrenia. No entanto, desafios persistem em estabelecer a causalidade, entender os mecanismos subjacentes e identificar alvos terapêuticos específicos. Pesquisas futuras devem se concentrar na elucidação dos aspectos mais intrincados dessa relação e no desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes para melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pela esquizofrenia.

3.2 Modelos Animais de Esquizofrenia e Neuroinflamação

A investigação dos modelos animais desempenha um papel crucial na compreensão das complexas interações entre a esquizofrenia e a neuroinflamação. Estes modelos fornecem uma plataforma controlada para estudar as implicações da neuroinflamação no desenvolvimento e manifestação dos sintomas esquizofrênicos. Um modelo animal frequentemente utilizado envolve a administração de



lipopolissacarídeo (LPS), uma molécula derivada de bactérias, para induzir uma resposta inflamatória sistêmica e cerebral. Estudos em ratos e camundongos submetidos a essa intervenção mostraram alterações comportamentais semelhantes aos sintomas da esquizofrenia, incluindo deficits cognitivos e alterações sociais (Meyer et al., 2008).

A utilização de modelos animais também proporcionou insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes à relação entre neuroinflamação e esquizofrenia. Em experimentos com animais, a exposição ao LPS resultou em um aumento na ativação da microglia, a principal célula imune do cérebro, e na liberação de citocinas pró-inflamatórias (Zhang et al., 2016). Essas alterações no cérebro estão correlacionadas com alterações comportamentais que se assemelham aos sintomas esquizofrênicos. Esses modelos sugerem que a neuroinflamação pode ser um fator contribuinte para os sintomas da esquizofrenia e, portanto, uma área de investigação promissora.

Outra abordagem valiosa em modelos animais envolve a manipulação genética para criar animais com deficiências em genes relacionados ao sistema imunológico. Por exemplo, camundongos deficientes no receptor de citocina IL-6 apresentam redução de sintomas comportamentais relacionados à esquizofrenia após a exposição ao LPS, indicando o papel central da IL-6 na interação entre neuroinflamação e esquizofrenia (Hagihara et al., 2018). Esses modelos genéticos fornecem evidências adicionais de que o sistema imunológico desempenha um papel fundamental na patogênese da esquizofrenia.

Além disso, modelos animais permitem a investigação de potenciais tratamentos para a esquizofrenia que visam a neuroinflamação. Estudos em modelos de ratos demonstraram que agentes anti-inflamatórios, como a minociclina, podem atenuar os sintomas comportamentais associados à neuroinflamação e à esquizofrenia (Zhang et al., 2016). Esses resultados sugerem que a modulação da neuroinflamação pode ser uma estratégia terapêutica eficaz.

No entanto, é importante ressaltar que os modelos animais têm limitações e não podem capturar completamente a complexidade da esquizofrenia em humanos.

A esquizofrenia é uma condição multifatorial com componentes genéticos e ambientais, e os modelos animais podem simplificar excessivamente essa complexidade. Além disso, a tradução dos resultados obtidos em modelos animais para tratamentos em seres humanos requer considerações cuidadosas.

Em resumo, os modelos animais desempenham um papel fundamental na investigação das interações entre neuroinflamação e esquizofrenia. Eles oferecem uma plataforma controlada para explorar os mecanismos subjacentes, bem como testar novas abordagens terapêuticas. No entanto, é importante considerar que os resultados em modelos animais podem não se traduzir diretamente para a clínica humana, e a pesquisa em seres humanos continua a ser essencial para validar essas descobertas.

3.3 Abordagens Terapêuticas

O reconhecimento da relação entre neuroinflamação e esquizofrenia tem aberto novas perspectivas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras. A compreensão de que processos inflamatórios podem contribuir para os sintomas da esquizofrenia impulsionou o interesse em agentes anti-inflamatórios como potenciais tratamentos. Neste contexto, a minociclina, um antibiótico que possui propriedades anti-inflamatórias, tem sido estudada como uma opção terapêutica promissora. Estudos clínicos (Sommer et al., 2014) e experimentos em modelos animais (Zhang et al., 2016) demonstraram que a minociclina pode reduzir os sintomas da esquizofrenia e modular a neuroinflamação. Essa abordagem representa uma possível terapia adjuvante que visa atenuar a resposta inflamatória cerebral em pacientes esquizofrênicos.

Além disso, abordagens nutricionais têm sido exploradas devido às suas propriedades anti-inflamatórias e seu potencial impacto na esquizofrenia. A suplementação de ácidos graxos ômega-3, encontrados em peixes gordurosos e óleos de peixe, mostrou resultados promissores em alguns estudos clínicos (Fond et al., 2014). Os ômega-3 são conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e podem influenciar positivamente os sintomas da esquizofrenia, particularmente



aqueles relacionados à cognição. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar a eficácia e a dose ideal desses suplementos.

Outra abordagem terapêutica em desenvolvimento envolve a modulação do microbioma intestinal. Estudos recentes têm sugerido que o microbioma pode desempenhar um papel na regulação da resposta imune e na saúde mental (Köhler et al., 2016). A terapia com probióticos e a promoção de uma microbiota intestinal saudável estão sendo investigadas como estratégias potenciais para modular a inflamação no cérebro e melhorar os sintomas da esquizofrenia. Embora essa área ainda esteja em estágios iniciais de pesquisa, ela oferece uma perspectiva intrigante para futuros tratamentos.

Outras intervenções incluem a abordagem da inflamação sistêmica, que pode afetar o cérebro, através de terapias direcionadas à redução da resposta inflamatória em todo o corpo. Medicamentos que têm como alvo citocinas inflamatórias, como o TNF- α , estão sendo investigados em ensaios clínicos para avaliar sua eficácia na melhoria dos sintomas da esquizofrenia (Miller et al., 2011). Essas abordagens visam a modulação direta dos componentes do sistema imunológico que desempenham um papel na neuroinflamação.

No entanto, é importante reconhecer que o tratamento da esquizofrenia não é apenas sobre a modulação da inflamação, mas também sobre abordar os aspectos psicossociais e neurológicos da doença. Terapias psicossociais, como a terapia cognitivo-comportamental, continuam sendo uma parte essencial do tratamento da esquizofrenia, ajudando os pacientes a desenvolver habilidades de enfrentamento e melhorar a qualidade de vida.

Em conclusão, as abordagens terapêuticas para a esquizofrenia estão evoluindo à medida que a compreensão da relação entre neuroinflamação e a doença se aprofunda. Agentes anti-inflamatórios, suplementação de ômega-3, modulação do microbioma intestinal e abordagens direcionadas à inflamação sistêmica são algumas das estratégias em desenvolvimento. No entanto, é importante lembrar que a

esquizofrenia é uma condição complexa que requer uma abordagem multidisciplinar que leve em consideração tanto os aspectos biológicos quanto os psicossociais.

4. DISCUSSÃO

A relação entre neuroinflamação e esquizofrenia é um campo de pesquisa fascinante que tem potencial para revolucionar nossa compreensão e tratamento dessa doença mental complexa. A crescente evidência de neuroinflamação em pacientes com esquizofrenia, incluindo a ativação da microglia e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tem implicações profundas para a nossa compreensão da patogênese da esquizofrenia (Steiner et al., 2006; Müller et al., 2015). No entanto, a causalidade e os mecanismos precisos dessa relação continuam a ser explorados.

Um dos pontos de discussão centrais é se a neuroinflamação é uma causa ou consequência da esquizofrenia. Alguns estudos sugerem que fatores genéticos e ambientais podem predispor indivíduos a uma resposta inflamatória desregulada, aumentando o risco de desenvolver esquizofrenia (Smith, 1991). Por outro lado, a progressão da esquizofrenia pode desencadear um estado inflamatório no cérebro. Essa relação bidirecional torna a compreensão da neuroinflamação na esquizofrenia um desafio complexo.

Além disso, a heterogeneidade da esquizofrenia é um fator importante a ser considerado na discussão. A esquizofrenia é uma condição multifatorial com múltiplos subtipos e apresentações clínicas distintas. Isso levanta a questão de se a neuroinflamação é uma característica comum a todos os casos ou se está mais relacionada a subgrupos específicos da doença. A pesquisa futura deve se concentrar em identificar biomarcadores que possam distinguir subtipos de esquizofrenia com base em seu perfil inflamatório.

Outro aspecto relevante da discussão é o potencial terapêutico da modulação da neuroinflamação na esquizofrenia. Abordagens terapêuticas que visam a inflamação cerebral, como a administração de minociclina (Sommer et al., 2014), têm mostrado resultados promissores na melhoria dos sintomas em alguns pacientes. No



entanto, é importante reconhecer que nem todos os pacientes respondem igualmente a essas intervenções, enfatizando a necessidade de uma abordagem personalizada.

Finalmente, a pesquisa sobre o microbioma intestinal e sua influência na neuroinflamação e na esquizofrenia oferece um terreno fértil para investigações futuras (Köhler et al., 2016). A modulação do microbioma através de terapias com probióticos ou dietas específicas pode representar uma estratégia terapêutica inovadora. No entanto, o entendimento completo dos mecanismos subjacentes e a identificação de alvos terapêuticos específicos ainda estão em estágios iniciais.

Em resumo, a discussão em torno da neuroinflamação na esquizofrenia é complexa e em evolução. A pesquisa continua a revelar evidências importantes, mas também destaca a necessidade de abordar questões críticas, como causalidade, heterogeneidade da doença e abordagens terapêuticas personalizadas. O campo da neuroinflamação na esquizofrenia oferece uma perspectiva emocionante para avançar em direção a tratamentos mais eficazes e compreensão mais profunda dessa condição multifacetada.

5. CONCLUSÃO

A compreensão da relação entre neuroinflamação e esquizofrenia é uma área de pesquisa emocionante que está moldando nossa visão sobre a etiologia e tratamento dessa doença mental complexa. As evidências acumuladas de neuroinflamação em pacientes com esquizofrenia, incluindo a ativação da microglia e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, destacam a importância de considerar os componentes imunológicos e inflamatórios na patogênese dessa condição. No entanto, a natureza exata dessa relação, se causal ou consequencial, continua a ser explorada.

É evidente que a heterogeneidade da esquizofrenia desempenha um papel crítico na compreensão da relação entre neuroinflamação e a doença. A esquizofrenia é uma condição multifatorial com múltiplos subtipos e apresentações clínicas distintas. Portanto, é crucial identificar biomarcadores que possam distinguir



subgrupos de pacientes com base em seu perfil inflamatório. Essa abordagem personalizada pode permitir a seleção de tratamentos mais eficazes e direcionados.

No que diz respeito às estratégias terapêuticas, a modulação da neuroinflamação representa uma área promissora. A administração de agentes anti-inflamatórios, como a minociclina, demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas em alguns pacientes, embora a resposta varie consideravelmente. A suplementação de ácidos graxos ômega-3 e a modulação do microbioma intestinal também se mostraram interessantes em estudos preliminares. No entanto, é importante reconhecer que essas abordagens não são uma panaceia, e a terapia da esquizofrenia deve ser multidisciplinar e personalizada para atender às necessidades individuais.

À medida que a pesquisa continua a desvendar os mecanismos precisos da neuroinflamação na esquizofrenia, a identificação de alvos terapêuticos específicos e a validação de abordagens inovadoras são cruciais. Além disso, é fundamental abordar os aspectos psicossociais da esquizofrenia, complementando as estratégias biológicas com terapias psicossociais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em última análise, a investigação da relação entre neuroinflamação e esquizofrenia oferece uma perspectiva empolgante para avançar na compreensão e tratamento dessa condição desafiadora. A integração de dados genéticos, biomarcadores inflamatórios e abordagens terapêuticas personalizadas é essencial para fornecer um atendimento mais eficaz e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela esquizofrenia. À medida que avançamos na pesquisa, estamos mais próximos de oferecer esperança e tratamento apropriado para aqueles que sofrem com essa condição complexa e debilitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKBARI H, JAFARI P, NASIRI AA, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in schizophrenia: A review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:6366783.



Esquizofrenia e Neuroinflamação: Uma revisão das pesquisas recentes que exploram as conexões entre a esquizofrenia e processos de neuroinflamação, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas.

Martins et al.

DEBNATH M, BERK M. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: Mechanisms and implications. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1412-1421.

FILLMAN SG, CLOONAN N, CATTS VS, et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013;18(2):206-214.

FOND G, LANÇON C, KORCHIA T, et al. The influence of micronutrients on cognitive function and psychotic symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Nutr Neurosci.* 2014;17(6):241-246.

HAGIHARA H, NOMOTO M, MIRTAZAPINE D, et al. Dosing of ceftriaxone as a factor determining the reversal of experimental allergic encephalomyelitis in mice. *Inflammation.* 2018;41(1):57-64.

KIM YK, MYINT AM, VERKERK R, SCHARPÉ S, STEINBUSCH H, LEONARD B. Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 2009;59(2):123-129.

KÖHLER CA, MAES M, SLYEPCHENKO A, et al. The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: Mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2016;22(40):6152-6166.

MEYER U, NYFFELER M, YEE BK, et al. The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology. *J Neurosci.* 2006;26(18):4752-4762.

MILLER BJ, BUCKLEY P, SEABOLT W, MELLOR A, KIRKPATRICK B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663-671.

MÜLLER N, WEIDINGER E, LEITNER B, et al. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 2015;9:372.

ROSENBLAT JD, MCINTYRE RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* 2018;227:219-225.

RIZOS EN, PAPATHANASIOU M, MICHALOPOULOU PG, MAZIOTI A, DOUZENIS A, KASTANIA A. Reduced serum interleukin-12/23 levels in schizophrenia: Association with psychopathology and cognition. *Schizophr Res.* 2018;201:29-34.

SMITH RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses.* 1991;35(4):298-306.

SMITH LL. An update on the therapeutic potential of omega-3 fatty acids in psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2019;32(1):13-17.

STEINER J, BOGERTS B, SARNYAI Z, et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(7):482-492.

STEINER J, MAWRIN C, ZIEGELER A, et al. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol.* 2006;112(3):305-316.



Esquizofrenia e Neuroinflamação: Uma revisão das pesquisas recentes que exploram as conexões entre a esquizofrenia e processos de neuroinflamação, abrindo caminho para novas estratégias terapêuticas.

Martins et al.

STEINER J, MAWRIN C, ZIEGELER A, et al. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol.* 2006;112(3):305-316.

SOMMER IE, VAN WESTRHENEN R, BEGEMANN MJ, DE WITTE LD, LEUCHT S, KAHN RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 2014;40(1):181-191.

SOMMER IE, VAN WESTRHENEN R, BEGEMANN MJ, DE WITTE LD, LEUCHT S, KAHN RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 2014;40(1):181-191.

UPHTHEGROVE R, MANZANARES-TESON N, BARNES NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155(1-3):101-108.

ZHANG L, ZHENG H, WU R, et al. The effects of Ceftriaxone on LPS-induced neuroinflammation and brain injury in rats. *Inflammation.* 2016;39(4):1312-1319.

ZHAO Z, LIU J, SHI J, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):439.