



O PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA E DEPRESSÃO MAIOR

Gabriel Conti Caetano Da Silva¹, Livia Barriquelo De Lima², Eleniza De Victor Adamowski³

¹ Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. gabrielconticaetano@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR, livia_lima@alunos.unicesumar.edu.br

³ Orientadora, Docente do curso de Medicina da Unicesumar, Campus Maringá-PR, universidade cesumar - UNICESUMAR, eleniza.adamowski@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

O objetivo da presente pesquisa foi reconhecer a neuroinflamação como elemento central na fisiopatologia da esquizofrenia e da depressão maior, transtornos historicamente interpretados sob perspectivas neurotransmissoras, mas que hoje revelam forte envolvimento imunoinflamatório. Em ambas as condições, a ativação glial, o aumento de citocinas e a disfunção da barreira hematoencefálica configuram mecanismos compartilhados, sugerindo potenciais alvos terapêuticos comuns. Este estudo, conduzido como revisão integrativa de literatura, seguiu seis etapas metodológicas: definição da questão norteadora (“Qual é o papel da neuroinflamação nos mecanismos da esquizofrenia e da depressão maior?”), critérios de inclusão/exclusão, seleção de bases (SciELO, PubMed/MEDLINE e LILACS), estratégias de busca, coleta e avaliação crítica dos dados, e interpretação dos resultados. Incluíram-se publicações entre 2020 e 2025, em português ou inglês, com acesso integral e relação direta com o tema. Os achados reforçam a importância da compreensão aprofundada dos processos neuroinflamatórios, não apenas para elucidar as bases biológicas desses transtornos, mas também para desenvolver abordagens imunomodulatórias capazes de melhorar desfechos clínicos.

Palavras-chave: Barreira Hematoencefálica; Citocinas pró-inflamatórias; Micróglia; Neuroplasticidade.

1 INTRODUÇÃO

A neuroinflamação tem emergido como um elemento central na fisiopatologia de diversos transtornos neuropsiquiátricos, especialmente na esquizofrenia e na depressão (Candee et al., 2023; Comer et al., 2020; Sălcudean et al., 2025; Yang et al., 2025). Esses distúrbios, antes compreendidos predominantemente sob perspectivas neurotransmissoras, hoje se mostram intimamente relacionados a processos imunológicos e inflamatórios que afetam a integridade neural, a plasticidade sináptica e a comunicação entre células do sistema nervoso central (Hartmann et al., 2024; Nguyen et al., 2023; Wu, Zhang, 2023; Zhou et al., 2022).

Na esquizofrenia, a ativação imune crônica e desregulada afeta circuitos cerebrais centrais ao processamento cognitivo, afetivo e comportamental. Diversos estudos apontam para um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , em pacientes com esquizofrenia (Dawidowski et al., 2021; Murphy, Walker, Weickert; 2021).

Além disso, a microglia – principal célula imunológica do SNC – apresenta ativação exacerbada nesses indivíduos. Estudos como o de Hartmann et al. (2024) e Nguyen et al. (2023) descrevem interações disfuncionais entre microglias e neurônios, contribuindo para a sinaptopatia esquizofrênica. A via do WNT/ β -catenina também foi destacada por Vallée (2022) como um eixo molecular essencial para a homeostase neuroimune, sendo sua disfunção um possível elo entre genética e neuroinflamação na esquizofrenia.

A depressão também apresenta evidências robustas de envolvimento neuroinflamatório. Níveis elevados de citocinas, alterações no eixo microbiota-intestino-cérebro e disfunção mitocondrial têm sido amplamente documentados. Sălcudean et al. (2025) descrevem a neuroinflamação como um fator crucial na fisiopatologia da depressão, com destaque para o papel dos astrócitos e microglias ativadas. Wu; Zhang (2023)



propuseram que a inflamação crônica pode comprometer a neurogênese hipocampal, afetando diretamente a memória e regulação emocional.

Segundo Trubat et al. (2021), pacientes com depressão resistente ao tratamento apresentam, com frequência, elevações significativas de citocinas circulantes, sugerindo que a inflamação periférica pode modular funções cerebrais. Ainda, a ligação entre estresse social crônico, disfunção mitocondrial e neuroinflamação foi explorada por Hollis et al. (2022), apontando caminhos convergentes entre fatores psicossociais e processos neurobiológicos. A comunicação cruzada entre células gliais, especialmente os astrócitos, e o sistema imune também desempenha papel importante na modulação da resposta inflamatória no cérebro deprimido (Yang et al., 2025).

Embora a esquizofrenia e a depressão sejam síndromes clínicas distintas, compartilham mecanismos imuno inflamatórios centrais. Em ambas, há ativação crônica da microglia, aumento de citocinas pró-inflamatórias, alterações nos sistemas glutamatérgico e dopaminérgico, e disfunções na barreira hematoencefálica (Iliopoulou et al., 2021; Nayak et al., 2025; Candee et al., 2023). Essa convergência patológica sugere a possibilidade de alvos terapêuticos comuns, como a modulação da resposta imune e a restauração da homeostase glial, destacando a importância de abordagens integrativas para o tratamento desses transtornos.

Dessa forma, a compreensão aprofundada dos mecanismos de neuroinflamação permite não apenas maior elucidação das bases biológicas desses transtornos, mas também aponta para novas estratégias terapêuticas imunomodulatórias que possam contribuir para melhores desfechos clínicos em pacientes com esquizofrenia e depressão.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma abordagem metodológica que permite a coleta, avaliação e síntese dos resultados de estudos relevantes sobre um determinado tema, oferecendo uma análise abrangente e crítica das evidências disponíveis. Esse tipo de revisão possibilita a inclusão de diferentes delineamentos metodológicos, como estudos teóricos, revisões sistemáticas, estudos observacionais e ensaios clínicos, promovendo uma compreensão mais ampla do fenômeno investigado.

Para a condução desta revisão, foram seguidas as seis etapas propostas para a condução de revisões integrativas: identificação do tema e formulação da questão norteadora; definição dos critérios de inclusão e exclusão; seleção das bases de dados e definição das estratégias de busca; coleta dos dados; avaliação crítica dos estudos incluídos; e apresentação e interpretação dos resultados.

A questão norteadora definida foi: "Qual é o papel da neuroinflamação nos mecanismos da esquizofrenia e da depressão maior?"

Foram incluídos na análise estudos que atendessem aos seguintes critérios de elegibilidade: publicações entre os anos de 2020 e 2025, disponíveis na íntegra, nos idiomas portugueses ou inglês, que abordassem de forma direta a relação entre neuroinflamação, esquizofrenia e/ou depressão maior, e que estivessem indexados nas bases de dados SciELO, PubMed/MEDLINE e LILACS.

Os critérios de exclusão adotados foram: artigos duplicados entre as bases de dados, estudos fora do recorte temporal estabelecido e publicações que não apresentassem relação direta com o tema investigado.

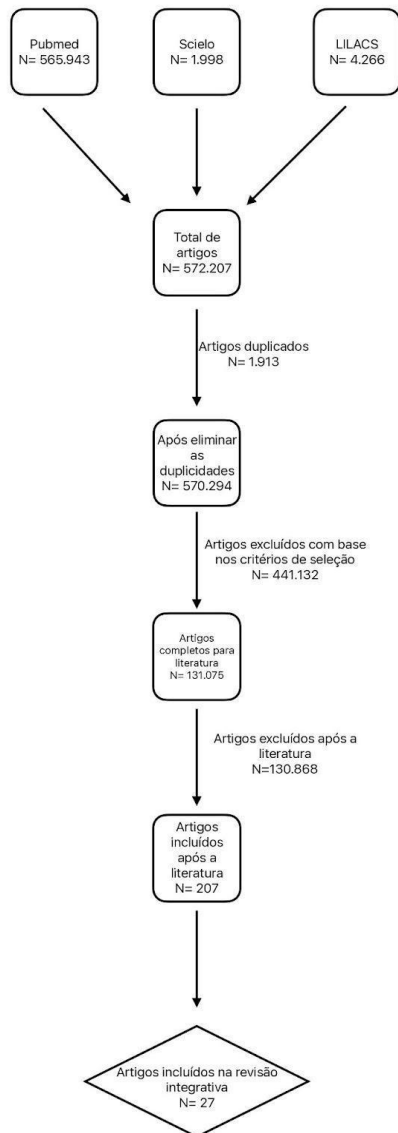
A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed/MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados descritores controlados, extraídos dos Descritores em Ciências



da Saúde (DeCS/MeSH), sendo eles: “Esquizofrenia” (Schizophrenia), “Depressão Maior” (Major Depression) e “Neuroinflamação” (Neuroinflammation). A combinação entre os termos foi realizada por meio dos operadores booleanos AND e OR.

A busca inicial resultou em 572.207 registros. Após a leitura dos títulos e resumos, e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 131.075 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final da análise, 27 artigos atenderam a todos os critérios e foram incluídos nesta revisão integrativa.

Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática



Fonte: Autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os estudos revisados indicam que a neuroinflamação é um componente central na esquizofrenia e na depressão, caracterizada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) e pela ativação crônica de microglia e astrogliia. Essas alterações impactam a regulação de neurotransmissores, especialmente glutamato e dopamina, e se



associam a disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e prejuízo sináptico. A ativação da via do triptofano–quinurenina, com produção de metabólitos neurotóxicos e redução de serotonina, estabelece um elo bioquímico entre inflamação e sintomas cognitivos ou afetivos.

Fatores ambientais, como infecções pré-natais, estresse crônico e alterações na microbiota intestinal, atuam como gatilhos em indivíduos geneticamente predispostos, favorecendo um ciclo de inflamação periférica e central. Apesar da consistência dos achados, há heterogeneidade nos marcadores e incerteza sobre a causalidade. Intervenções anti-inflamatórias e moduladoras da microbiota mostram potencial terapêutico, sobretudo em fases iniciais, mas ainda requerem validação clínica.

Assim, a neuroinflamação surge como alvo promissor para estratégias terapêuticas transdiagnósticas, desde que se avance na estratificação de pacientes e padronização de biomarcadores.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados reunidos nesta revisão integrativa evidenciam que a neuroinflamação representa um elo patofisiológico crucial entre a esquizofrenia e a depressão maior, indo além das alterações clássicas nos sistemas neurotransmissores. A ativação persistente da microglia, o aumento de citocinas pró-inflamatórias, a disfunção glial e as alterações na barreira hematoencefálica emergem como pontos de convergência relevantes, sugerindo que estratégias terapêuticas imunomodulatórias podem beneficiar ambas as condições.

O reconhecimento desses mecanismos comuns permite ampliar a compreensão da etiopatogênese dos transtornos, favorecendo a identificação de biomarcadores mais específicos e o desenvolvimento de terapias personalizadas. Intervenções que visem restaurar a homeostase neuroimune, modular a resposta inflamatória e proteger a plasticidade sináptica podem representar avanços significativos no manejo clínico.

Assim, a integração de abordagens neuroimunológicas ao diagnóstico e tratamento da esquizofrenia e da depressão maior não apenas amplia as possibilidades terapêuticas, mas também reforça a necessidade de uma visão multidimensional e interdisciplinar no cuidado em saúde mental.

REFERÊNCIAS

CANDEE, R. et al. The roles of neuroinflammation and glutamatergic excitotoxicity in treatment-resistant depression. **JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 36, n. 4, p. 12–17, 2023.

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, n. 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.

HARTMANN, S.-M. et al. Microglia-neuron interactions in schizophrenia. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 18, n. 1345349, 2024.



HOLLIS, F. et al. Neuroinflammation and mitochondrial dysfunction link social stress to depression. Em: **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 59–93.

ILIOPOULOU, S. M. et al. Dopamine and neuroinflammation in schizophrenia – interpreting the findings from translocator protein (18kDa) PET imaging. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 17, p. 3345–3357, 2021.

MURPHY, C. E.; WALKER, A. K.; WEICKERT, C. S. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B. **Translational psychiatry**, v. 11, n. 1, 2021.

NAYAK, U. et al. Impact of neuroinflammation on brain glutamate and dopamine signalling in schizophrenia: an update. **Metabolic brain disease**, v. 40, n. 2, 2025

NGUYEN, K. D. et al. Microglia and other cellular mediators of immunological dysfunction in schizophrenia: A narrative synthesis of clinical findings. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 16, p. 2099, 2023.

SĂLCUDEAN, A. et al. Neuroinflammation—A crucial factor in the pathophysiology of depression—A comprehensive review. **Biomolecules**, v. 15, n. 4, p. 502, 2025.

TROUBAT, R. et al. Neuroinflammation and depression: A review. **The European journal of neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 151–171, 2021.

VALLÉE, A. Neuroinflammation in schizophrenia: The key role of the WNT/ β -catenin pathway. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 5, p. 2810, 2022.

WU, A.; ZHANG, J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. **Journal of neuroinflammation**, v. 20, n. 1, 2023.

YANG, X.-Y. et al. Linking depression and neuroinflammation: Crosstalk between glial cells. **European journal of pharmacology**, v. 995, n. 177408, p. 177408, 2025.

ZHOU, S. et al. A new perspective on depression and neuroinflammation: Non-coding RNA. **Journal of psychiatric research**, v. 148, p. 293–306, 2022.