

# Esquizofrenia e inflamação sistêmica: uma revisão sistemática

## Schizophrenia and Systemic Inflammation: A Systematic Review

Carlos Wagner França<sup>1</sup>, Carlos Nogueira Aucélio<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Centro Universitário de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil

### Resumo

**Objetivo:** Analisar, por meio de revisão sistemática da literatura baseada nas diretrizes PRISMA 2020, as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre esquizofrenia e inflamação sistêmica, com ênfase nos biomarcadores hematológicos periféricos e seus potenciais mecanismos fisiopatológicos. **Fontes de dados:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). As buscas ocorreram nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Web of Science e Scopus, abrangendo estudos publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024 nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram utilizados descritores controlados dos sistemas MeSH e DeCS relacionados à esquizofrenia, inflamação sistêmica, citocinas inflamatórias, proteína C-reativa e biomarcadores hematológicos. Foram incluídos estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que investigaram marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia. **Síntese dos dados:** Foram identificados 1.247 registros nas bases pesquisadas. Após a remoção de duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, 16 estudos foram incluídos na síntese qualitativa final. Os resultados demonstraram aumento consistente de biomarcadores inflamatórios periféricos, particularmente da relação neutrófilo-linfócito (RNL), proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e marcadores de ativação monocitária. Adicionalmente, observou-se associação entre níveis elevados desses biomarcadores, maior gravidade psicopatológica, pior resposta terapêutica e maior risco de recaídas. **Conclusão:** As evidências disponíveis sugerem que a esquizofrenia está associada a um estado de inflamação sistêmica persistente detectável por biomarcadores sanguíneos periféricos. Esses marcadores apresentam potencial utilidade diagnóstica, prognóstica e terapêutica, embora estudos prospectivos e multicêntricos ainda sejam necessários para sua validação clínica definitiva.

### Key-words:

Esquizofrenia;  
Inflamação  
Sistêmica;  
Biomarcadores;  
Neutrófilos;  
Proteína C-reativa.

### Abstract

**Objective:** To analyze, through a systematic review based on PRISMA 2020 guidelines, the available scientific evidence regarding the association between schizophrenia and systemic inflammation, with emphasis on peripheral hematological biomarkers and their potential pathophysiological mechanisms. **Data Sources:** A systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). Searches were performed in PubMed/MEDLINE, SciELO, Web of Science and Scopus databases, covering studies published between January 2014 and December 2024 in English, Portuguese and Spanish. MeSH and DeCS descriptors related to schizophrenia, systemic inflammation, cytokines, C-reactive protein and hematological biomarkers were used. Observational studies, clinical trials, systematic reviews and meta-analyses investigating inflammatory markers in schizophrenia were included. **Data Synthesis:** A total of 1,247 records were identified. After duplicate removal and eligibility assessment, 16 studies were included in the qualitative synthesis. Findings consistently demonstrated elevated peripheral inflammatory biomarkers, particularly neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and monocyte activation markers. Increased inflammatory activity was associated with greater psychopathological severity, poorer therapeutic response and higher relapse rates. **Conclusions:** Current evidence suggests that schizophrenia is associated with persistent systemic inflammation detectable through peripheral blood biomarkers. These markers may have diagnostic, prognostic and therapeutic relevance; however, further longitudinal and multicenter studies are required before routine clinical implementation.

### Keywords:

schizophrenia;  
Inflammation  
Mediators;  
Neutrophils; C-  
reactive protein;

### \*Correspondência para/ Correspondence to:

Carlos Wagner França: [carlos.wf@sempreceub.com](mailto:carlos.wf@sempreceub.com)

Recebido em: 29/05/26 Aprovado em: 22/06/26

Revista Educação em Saúde 2026; 14 (1): e2026012

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e heterogêneo, caracterizado pela presença de sintomas positivos, como delírios e alucinações, sintomas negativos, incluindo embotamento afetivo e isolamento social, além de importantes déficits cognitivos persistentes. A doença afeta aproximadamente 1% da população mundial e constitui uma das principais causas de incapacidade funcional entre adultos jovens, gerando significativo impacto social, econômico e assistencial <sup>(1,2)</sup>.

Historicamente, a fisiopatologia da esquizofrenia foi explicada principalmente por hipóteses neuroquímicas relacionadas às alterações dos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico e serotoninérgico. Entretanto, avanços recentes nas áreas da neuroimunologia e imunopsiquiatria têm ampliado a compreensão da doença, sugerindo que mecanismos inflamatórios sistêmicos e neuroinflamatórios desempenham papel relevante em sua etiopatogenia e progressão clínica <sup>(1,3)</sup>.

Diversas investigações têm demonstrado alterações imunológicas persistentes em pacientes esquizofrênicos, incluindo aumento das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ), particularmente durante episódios psicóticos agudos (2-4). Tais alterações sugerem a existência de um estado inflamatório sistêmico crônico capaz de influenciar mecanismos neurobiológicos relacionados à neurotransmissão, neuroplasticidade, estresse oxidativo e funcionamento cognitivo.

Paralelamente, biomarcadores hematológicos periféricos de baixo custo e ampla disponibilidade vêm despertando crescente interesse na prática clínica e na pesquisa translacional. Entre esses marcadores destacam-se a proteína C-reativa (PCR), a relação neutrófilo-linfócito (RNL), a relação monócito-linfócito (MLR) e a relação plaqueta-linfócito (PLR), que têm sido associados à atividade inflamatória sistêmica, à gravidade dos sintomas psiquiátricos e ao prognóstico funcional dos pacientes <sup>(5-7)</sup>.

Evidências recentes também sugerem que indivíduos com perfil inflamatório mais acentuado podem apresentar maior resistência terapêutica, maior frequência de recaídas e pior evolução clínica ao longo do tempo. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores inflamatórios confiáveis poderá contribuir para estratégias de medicina personalizada em psiquiatria, possibilitando melhor estratificação de risco, monitoramento clínico e desenvolvimento de terapias imunomoduladoras adjuvantes <sup>(4,8)</sup>.

Além das alterações imunológicas clássicas, diversos estudos têm demonstrado participação relevante do estresse oxidativo na fisiopatologia da esquizofrenia. Redução dos níveis de glutathiona (GSH), aumento do malondialdeído (MDA) e alterações nos mecanismos antioxidantes celulares têm sido associados à disfunção neuronal progressiva, contribuindo para déficits cognitivos e comprometimento funcional observados na doença <sup>(4,6)</sup>.

Diante do crescente volume de evidências relacionadas à interação entre inflamação sistêmica e esquizofrenia, torna-se necessária uma síntese crítica da literatura disponível. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências científicas acerca da associação entre esquizofrenia e biomarcadores inflamatórios periféricos, buscando identificar os principais marcadores envolvidos, seus potenciais mecanismos fisiopatológicos e suas possíveis aplicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) <sup>(17)</sup>. O estudo foi desenvolvido com o objetivo de identificar, selecionar, avaliar criticamente e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre esquizofrenia e inflamação sistêmica periférica.

O protocolo da revisão foi elaborado previamente ao início da coleta de dados e registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), seguindo recomendações internacionais para revisões sistemáticas em saúde. O protocolo contemplou a definição da pergunta norteadora, critérios de elegibilidade, estratégias de busca, métodos de extração dos dados e procedimentos para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

A questão de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO (Tabela 1), considerando pacientes com esquizofrenia como população de interesse, biomarcadores inflamatórios periféricos como exposição principal, indivíduos saudáveis ou diferentes fases da doença como comparadores e a associação entre inflamação sistêmica e esquizofrenia como desfecho principal.

Tabela 1 – Estratégia PICO utilizada na revisão sistemática

Elemento	Descrição
P (Population)	Pacientes com esquizofrenia
I (Interest)	Biomarcadores inflamatórios periféricos
C (Comparison)	Controles saudáveis ou diferentes fases da doença
O (Outcome)	Associação entre inflamação sistêmica e esquizofrenia

A pergunta norteadora estabelecida foi: “Pacientes com esquizofrenia apresentam alterações consistentes em biomarcadores inflamatórios periféricos quando comparados a indivíduos saudáveis?”

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Web of Science e Scopus. Foram considerados artigos publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Foram utilizados descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por operadores booleanos AND e OR. A estratégia principal utilizada no PubMed foi: (“Schizophrenia”[Mesh] OR schizophrenia) AND (“Inflammation”[Mesh] OR “systemic inflammation”) AND (“Biomarkers”[Mesh] OR biomarkers) AND (“Neutrophil Lymphocyte Ratio” OR NLR OR CRP OR cytokines).

Foram incluídos estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises envolvendo pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e avaliação de biomarcadores inflamatórios periféricos e excluídos estudos duplicados, relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, artigos sem metodologia claramente descrita, trabalhos que abordavam outras psicoses sem análise específica da esquizofrenia e estudos sem relação direta com inflamação sistêmica.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas. Inicialmente procedeu-se à leitura dos títulos identificados nas bases pesquisadas. Posteriormente, foram avaliados os resumos dos estudos potencialmente elegíveis. Por fim, realizou-se a leitura integral dos artigos selecionados para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão.

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores utilizando formulário previamente padronizado. Foram coletadas informações referentes aos autores, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, características da amostra, biomarcadores avaliados, instrumentos utilizados, principais desfechos e resultados.

As divergências identificadas durante a extração foram resolvidas mediante consenso entre os revisores.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada de acordo com o delineamento dos estudos incluídos. Os estudos observacionais foram analisados por meio da Newcastle-Ottawa Scale (NOS)<sup>(20)</sup>. As revisões sistemáticas e meta-análises foram avaliadas pelo instrumento JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses<sup>(19)</sup>. Os ensaios clínicos foram avaliados por meio do Critical Appraisal Skills Programme (CASP)<sup>(18)</sup>.

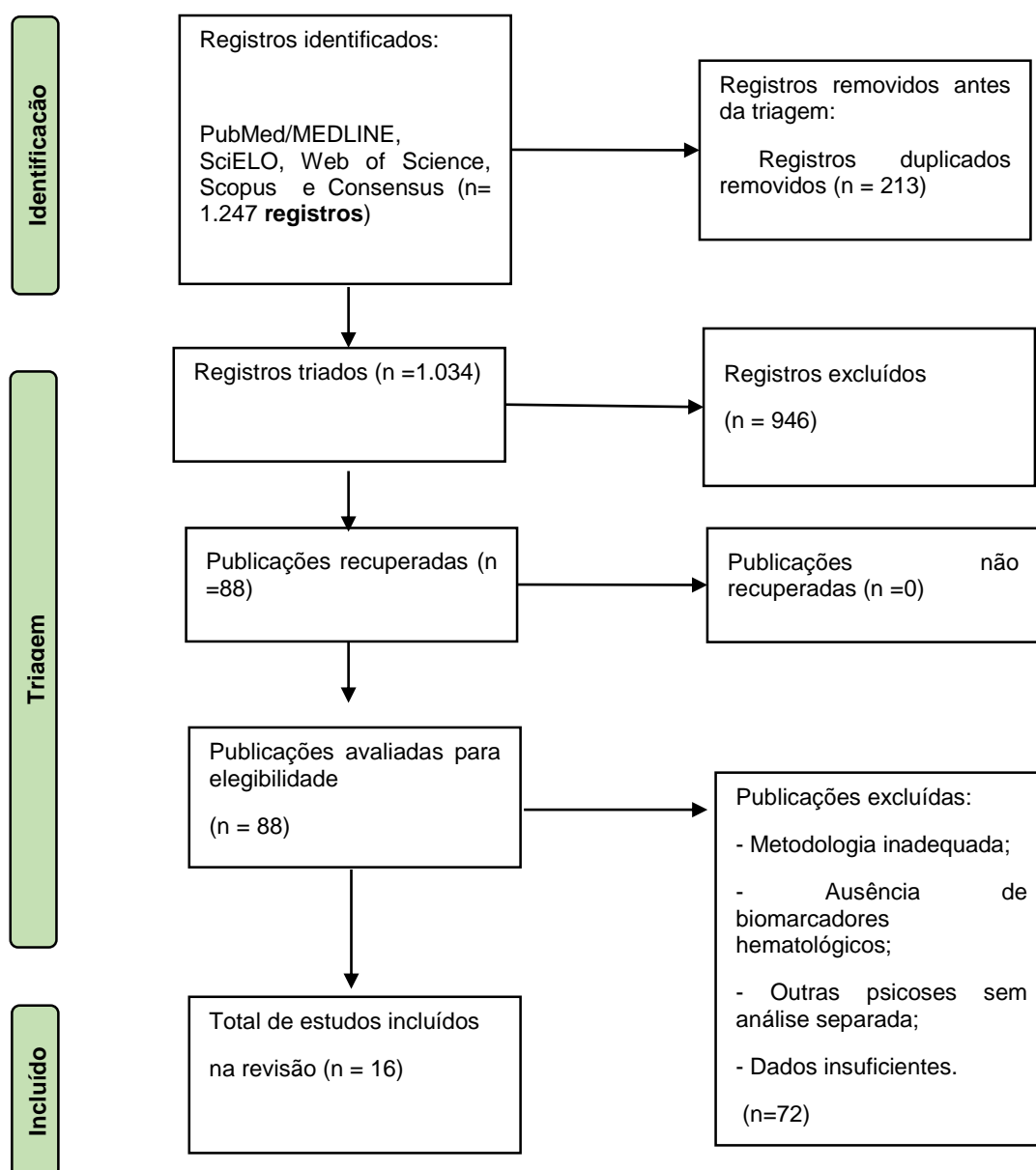
Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, particularmente quanto aos delineamentos, biomarcadores analisados e desfechos avaliados, optou-se pela realização de síntese qualitativa dos resultados, não sendo conduzida meta-análise quantitativa.

## RESULTADOS

A estratégia de busca identificou inicialmente 1.247 registros nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Web of Science e Scopus. Após a remoção de 213 registros duplicados, permaneceram 1.034 estudos para triagem. A avaliação de títulos e resumos resultou na exclusão de 946 publicações por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Posteriormente, 88 artigos foram submetidos à leitura na íntegra. Destes, 72 estudos foram excluídos por apresentarem metodologia inadequada, ausência de avaliação de biomarcadores inflamatórios periféricos, inclusão de outras psicoses sem análise específica da esquizofrenia ou insuficiência de dados para extração dos desfechos de interesse. Ao final do processo de seleção, 16 estudos foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma prisma.



A maioria dos estudos apresentou qualidade metodológica alta/moderada. Os principais riscos de viés observados relacionam-se ao cegamento dos avaliadores e à heterogeneidade das amostras (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Autor/Ano	Delineamento	Instrumento	Risco de viés
Pillinger et al., 2022	Meta-análise	JB1	Baixo

Autor/Ano	Delineamento	Instrumento	Risco de viés
Momtazmanesh et al., 2021	Revisão sistemática e meta-análise	JBI	Baixo
Zheng et al., 2024	Observacional transversal	NOS	Moderado
Zhu et al., 2023	Coorte retrospectiva	NOS	Moderado
Kim et al., 2023	Observacional prospectivo	NOS	Baixo
Fernandes et al., 2020	Meta-análise	JBI	Baixo
Çakici et al., 2019	Meta-análise	JBI	Baixo
Hong e Bang, 2020	Revisão narrativa	CASP	Moderado
Upthegrove e Khandaker, 2022	Revisão narrativa	CASP	Moderado
Fond et al., 2022	Observacional	NOS	Moderado
Goldsmith et al., 2023	Meta-análise	JBI	Baixo
Fond et al., 2020	Revisão sistemática	JBI	Baixo
Rosenblat e McIntyre, 2021	Revisão narrativa	CASP	Moderado
Queirós et al., 2019	Revisão clínica	CASP	Moderado/alt o
He et al., 2020	Estudo epidemiológico	NOS	Baixo
Khandaker et al., 2021	Revisão conceitual	CASP	Moderado

As revisões narrativas apresentaram maior risco de viés metodológico devido à ausência de critérios sistemáticos rigorosos para seleção dos estudos e possibilidade de viés interpretativo. Apesar disso, contribuíram para contextualização fisiopatológica e discussão translacional da imunopsiquiatria na esquizofrenia.

A avaliação metodológica demonstrou predominância de estudos com baixo a moderado risco de viés. As revisões sistemáticas e meta-análises avaliadas pelo instrumento JBI apresentaram maior robustez metodológica, especialmente quanto à definição dos critérios de elegibilidade, qualidade das estratégias de busca e avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos.

Os estudos observacionais avaliados pela Newcastle-Ottawa Scale apresentaram adequada

seleção amostral e comparabilidade entre grupos, embora algumas investigações tenham demonstrado limitações relacionadas ao controle de potenciais fatores de confusão, incluindo obesidade, tabagismo, síndrome metabólica e uso de antipsicóticos.

De forma geral, os achados desta revisão sistemática demonstram consistência metodológica satisfatória e reforçam a associação entre inflamação sistêmica periférica e esquizofrenia, embora a heterogeneidade entre os estudos ainda represente importante limitação da literatura disponível (Tabela 3,4).

Tabela 3 – Características dos principais estudos incluídos

Autor/Ano	Tipo de estudo	Biomarcadores avaliados	Principais resultados
Pillinger et al., 2022	Meta-análise	IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR	Aumento dos marcadores inflamatórios em recaídas agudas
Momtazmanesh et al., 2021	Revisão sistemática	Citocinas inflamatórias	Elevação consistente de IL-6 e TNF- $\alpha$
Zheng et al., 2024	Observacional	RNL	Aumento significativo durante episódios agudos
Zhu et al., 2023	Coorte retrospectiva	RNL, MLR	Persistência da inflamação por três anos
Kim et al., 2023	Prospectivo	TNF- $\alpha$	Associação com pior resposta terapêutica
Fernandes et al., 2020	Meta-análise	PCR	Níveis elevados em pacientes psicóticos
Çakici et al., 2019	Meta-análise	Diversos marcadores	Benefícios potenciais de anti-inflamatórios adjuvantes
Hong e Bang, 2020	Revisão	Citocinas e PCR	Potencial terapêutico da modulação inflamatória

Os estudos analisados demonstraram associação consistente entre esquizofrenia e aumento de biomarcadores inflamatórios periféricos. Entre os marcadores mais frequentemente relatados destacaram-se a relação neutrófilo-linfócito, a proteína C-reativa, a interleucina-6 e o TNF- $\alpha$ . Além disso, diversos estudos evidenciaram associação entre níveis elevados desses biomarcadores e maior gravidade clínica, pior resposta terapêutica e aumento do risco de recaídas <sup>(2,3,5,12-14)</sup>.

Apesar da heterogeneidade metodológica observada entre os estudos incluídos, os achados convergem para a presença de um estado inflamatório sistêmico persistente em pacientes com

esquizofrenia, reforçando a relevância da interação entre mecanismos imunológicos e manifestações psicopatológicas da doença.

Tabela 4 – Principais biomarcadores inflamatórios associados à esquizofrenia

Biomarcador	Alteração observada	Significado clínico
Relação neutrófilo-linfócito (RNL)	Elevada	Atividade inflamatória sistêmica
Proteína C-reativa (PCR)	Elevada	Inflamação sistêmica persistente
Interleucina-6 (IL-6)	Elevada	Neuroinflamação e disfunção sináptica
TNF- $\alpha$	Elevado	Pior prognóstico clínico
IFN- $\gamma$	Elevado	Ativação imunológica persistente
Glutathiona (GSH)	Reduzida	Estresse oxidativo aumentado
Malondialdeído (MDA)	Elevado	Peroxidação lipídica aumentada
CD14/CD16	Elevados	Ativação da imunidade inata

## DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática reforçam a crescente compreensão da esquizofrenia como uma condição multifatorial que transcende os modelos neuroquímicos clássicos, incorporando importantes componentes imunológicos e inflamatórios em sua fisiopatologia. Embora a hipótese dopaminérgica permaneça relevante para explicar parte das manifestações clínicas da doença, as evidências acumuladas nas últimas décadas sugerem que a ativação imunológica sistêmica exerce papel significativo tanto no surgimento quanto na progressão dos sintomas psiquiátricos <sup>(1,2)</sup>.

Os estudos incluídos demonstraram aumento consistente de biomarcadores inflamatórios periféricos em pacientes com esquizofrenia, particularmente da interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C-reativa (PCR) e relação neutrófilo-linfócito (RNL). Esses achados corroboram os resultados de meta-análises recentes que identificaram um perfil inflamatório persistente em diferentes estágios da doença, incluindo primeiro episódio psicótico, fases agudas e períodos de estabilidade clínica <sup>(2,3)</sup>.

Entre os biomarcadores analisados, a IL-6 destacou-se como o marcador mais consistentemente elevado. Trata-se de uma citocina pleiotrópica capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e influenciar diretamente mecanismos neurobiológicos envolvidos na regulação dopaminérgica,

glutamatérgica e serotoninérgica. Evidências experimentais sugerem que níveis elevados de IL-6 podem comprometer a plasticidade sináptica, alterar a neurogênese hipocampal e favorecer déficits cognitivos observados em pacientes esquizofrênicos <sup>(3,4)</sup>.

O TNF- $\alpha$  também apresentou associação relevante com a gravidade clínica da doença. Kim *et al.* observaram que concentrações mais elevadas dessa citocina estavam relacionadas à menor probabilidade de remissão sintomática após seis meses de tratamento, sugerindo potencial valor prognóstico desse biomarcador <sup>(14)</sup>. Resultados semelhantes foram descritos por Fond *et al.*, que identificaram correlação positiva entre marcadores inflamatórios periféricos e intensidade dos sintomas psiquiátricos <sup>(5)</sup>.

A proteína C-reativa merece destaque por sua ampla disponibilidade laboratorial e baixo custo. Meta-análise conduzida por Fernandes *et al.* demonstrou concentrações significativamente mais elevadas de PCR em indivíduos com transtornos psicóticos quando comparados a controles saudáveis <sup>(7)</sup>. Além de refletir atividade inflamatória sistêmica, a PCR tem sido associada a alterações cognitivas, pior funcionalidade global e maior risco de recaídas, sugerindo potencial utilidade como marcador prognóstico complementar <sup>(5,7)</sup>.

Outro achado relevante refere-se à relação neutrófilo-linfócito (RNL), considerada atualmente um dos biomarcadores hematológicos mais promissores na psiquiatria translacional. Zheng *et al.* demonstraram aumento significativo da RNL durante episódios psicóticos agudos, independentemente do tipo de antipsicótico utilizado <sup>(12)</sup>. Por representar simultaneamente ativação da imunidade inata e alterações da resposta adaptativa, a RNL pode refletir de forma mais abrangente o estado inflamatório sistêmico associado à esquizofrenia.

A persistência longitudinal das alterações inflamatórias observada por Zhu *et al.* reforça a hipótese de que a inflamação não constitui apenas um fenômeno transitório relacionado às crises psicóticas, mas possivelmente um componente estável da doença <sup>(13)</sup>. Em acompanhamento retrospectivo de três anos, os autores observaram manutenção de níveis elevados de RNL e MLR, mesmo após controle parcial dos sintomas psiquiátricos.

Além da ativação inflamatória, diversos estudos incluídos nesta revisão evidenciaram alterações relacionadas ao estresse oxidativo. A redução dos níveis de glutatona (GSH) e o aumento das concentrações de malondialdeído (MDA) sugerem comprometimento dos mecanismos antioxidantes celulares e maior vulnerabilidade neuronal ao dano oxidativo <sup>(4,6)</sup>. Tais alterações podem contribuir para processos neurodegenerativos progressivos e para o declínio cognitivo frequentemente observado ao longo da evolução da doença.

Os achados desta revisão também fornecem suporte indireto para estratégias terapêuticas baseadas na modulação da resposta inflamatória. Meta-análise realizada por Çakici *et al.* demonstrou benefícios modestos, porém significativos, do uso adjuvante de agentes anti-inflamatórios, incluindo

celecoxibe, minociclina e ácido acetilsalicílico, especialmente na redução de sintomas negativos e déficits cognitivos <sup>(15)</sup>. Revisão conduzida por Hong e Bang reforçou o potencial da imunomodulação como estratégia complementar ao tratamento antipsicótico convencional <sup>(16)</sup>.

Entretanto, apesar da consistência geral dos resultados, importantes limitações metodológicas ainda impedem a incorporação rotineira desses biomarcadores à prática clínica. A heterogeneidade entre os estudos constitui um dos principais desafios identificados nesta revisão. Diferenças nos critérios diagnósticos utilizados, nas características populacionais, nos métodos laboratoriais empregados e nos protocolos terapêuticos dificultam comparações diretas entre os resultados <sup>(2,3,6)</sup>.

Além disso, diversos fatores potencialmente confundidores podem influenciar os níveis de biomarcadores inflamatórios, incluindo obesidade, tabagismo, sedentarismo, síndrome metabólica, uso de antipsicóticos e presença de doenças clínicas concomitantes <sup>(5,6)</sup>. Dessa forma, permanece necessária a realização de estudos prospectivos e multicêntricos que controlem adequadamente essas variáveis.

De maneira geral, os resultados encontrados sustentam a hipótese de que a esquizofrenia apresenta importante componente imunoinflamatório sistêmico. Essa perspectiva amplia a compreensão da doença e contribui para o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais integradas, fundamentadas nos princípios da medicina personalizada e da imunopsiquiatria contemporânea <sup>(1,8)</sup>.

Esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, observou-se significativa heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, especialmente em relação aos delineamentos, características das amostras, biomarcadores avaliados e métodos laboratoriais utilizados.

Outra limitação refere-se ao predomínio de estudos observacionais e revisões secundárias, o que restringe inferências causais sobre a relação entre inflamação sistêmica e esquizofrenia. Adicionalmente, fatores confundidores relevantes, como uso de antipsicóticos, obesidade, tabagismo e síndrome metabólica, não foram controlados de maneira uniforme nos estudos analisados.

Por fim, a ausência de padronização dos pontos de corte para os biomarcadores inflamatórios limita comparações diretas entre os resultados e dificulta a definição de parâmetros clínicos universalmente aplicáveis.

## CONCLUSÃO

As evidências reunidas nesta revisão sistemática demonstram que pacientes com esquizofrenia apresentam alterações inflamatórias sistêmicas detectáveis por meio de biomarcadores periféricos, destacando-se a relação neutrófilo-linfócito, a proteína C-reativa, a interleucina-6 e o TNF- $\alpha$ .

Os resultados sugerem que a ativação imunológica sistêmica constitui importante componente fisiopatológico da doença, participando de mecanismos relacionados à neuroinflamação, disfunção sináptica, estresse oxidativo e progressão clínica. Além disso, biomarcadores inflamatórios apresentam potencial aplicação como ferramentas auxiliares para estratificação prognóstica, monitoramento clínico e desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas.

Entretanto, embora os achados sejam promissores, as evidências atualmente disponíveis ainda não permitem recomendar o uso rotineiro desses marcadores na prática clínica. Estudos prospectivos, multicêntricos e metodologicamente padronizados permanecem necessários para validação definitiva de sua utilidade diagnóstica e prognóstica.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

**Forma de citar este artigo:** França CW, Aucélio CN. Esquizofrenia e Inflamação Sistêmica: Uma Revisão Sistemática. *Rev. Educ. Saúde* 2026; 14 (1): e2026012.

## REFERÊNCIAS

1. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts and future directions. *Psychol Med.* 2021;51(1):1-15.
2. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Inflammation in schizophrenia: a meta-analysis of inflammatory markers in acute relapse and stable phases. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(6):450-462.
3. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2021;12:650356.
4. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022;44:49-66.
5. Fond G, Boyer L, Boukouaci W, et al. Peripheral inflammation is associated with psychiatric symptom severity in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2022;101:150-158.
6. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2023;28(3):1092-1103.
7. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, et al. C-reactive protein concentrations across the psychosis spectrum: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(9):814-824.
8. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and schizophrenia as inflammatory diseases. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(2):100-102.
9. Zheng Y, Zhou X, Chen K, Fu Z, Zhang P, Zhu Q. Neutrophil/lymphocyte ratio is increased in the acute phase of schizophrenia and regardless the use and types of antipsychotic drugs. *BMC Psychiatry.* 2024;24:1-10.
10. Zhu X, Li R, Zhu Y, Zhou J, Huang J, Zhou Y, et al. Changes in inflammatory biomarkers in patients with schizophrenia: a 3-year retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:1597-1604.
11. Kim H, Baek S, Kim J, Ryu S, Lee J, Kim J, et al. Inflammatory markers of symptomatic remission at 6 months in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia.* 2023;9:1-9.
12. Çakici N, Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med.*

- 2019;49(14):2307-2319.
13. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory strategies for schizophrenia: a review of evidence for therapeutic applications and drug repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(1):10-24.
  14. Kim H, Baek S, Kim J, Ryu S, Lee J, Kim J, et al. Inflammatory markers of symptomatic remission at 6 months in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia*. 2023;9.
  15. Çakici N, Çakici N, Beveren N, Judge-Hundal G, Koola M, Sommer I. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49:2307-2319.
  16. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18:10-24.
  17. 17. PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.
  18. 18. CRITICAL APPRAISAL SKILLS PROGRAMME. *CASP Qualitative Checklist*. Oxford: CASP, 2018.
  19. 19. AROMATARIS, E.; MUNN, Z. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: Joanna Briggs Institute, 2020.
  20. 20. WELLS, G. A. et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute, 2014.