

TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA ADJUVANTE NA ESQUIZOFRENIA: Uma Revisão Integrativa de Literatura

Nathália Prado¹

Guilherme Venâncio Símaro²

¹ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

² Professor Orientador do Centro Universitário Atenas.

RESUMO

Objetivo: Analisar os possíveis benefícios no tratamento de esquizofrenia, frente ao uso de anti-inflamatórios como medicações adjuvantes para controle dos sintomas. **Metodologia:** As bases de pesquisa utilizadas para realização desta revisão bibliográfica foram PubMed, SciELO e Periódicos Capes. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2021 e 2025, na língua inglesa e portuguesa, completos. As palavras-chave utilizadas: “schizophrenia”, “anti-inflammatory drugs”, “inflammation” isolados e/ou combinados. **Resultados:** A pesquisa evidenciou aspectos positivos e negativos a respeito do uso de anti-inflamatórios no controle de sintomas esquizofrênicos. Diferentes pesquisas foram realizadas, utilizando fármacos e amostras dissemelhantes, mas com o mesmo objetivo de analisar a eficácia de tais fármacos no controle da doença. Entretanto os resultados são inconsistentes e necessitam de maior investigação para comprovação dos benefícios das medicações anti-inflamatórias no tratamento dos pacientes, em especial os de difícil controle. **Palavras-chaves:** esquizofrenia, anti-inflamatórios, inflamação

ABSTRACT

***Objective:** to analyze the possible benefits in the treatment of schizophrenia in the face of the use of anti-inflammatory drugs as adjuvant medications to control symptoms. **Methodology:** The research bases used to carry out this literature review were PubMed, SciELO and Periódicos Capes. The inclusion criteria were: articles published between 2021 and 2025, in English and Portuguese, complete. The keywords used: "schizophrenia", "anti-inflammatory drugs", "inflammation" alone and/or in combination. **Results:** The research showed positive and negative aspects regarding the use of anti-inflammatory drugs in the control of schizophrenic symptoms. Different studies have been carried out, using dissimilar drugs and samples, but with the same objective of analyzing the efficacy of such drugs in controlling the disease. However, the results are inconsistent and require further research to prove the benefits of anti-inflammatory medication in the treatment of patients, especially those who are difficult to control.*

***Keywords:** schizophrenia, anti-inflammatory agents, inflammation.*

INTRODUÇÃO

Estudos recentes têm consolidado a associação entre estados pró-inflamatórios e o desenvolvimento de desordens psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia. Em pacientes esquizofrênicos, observa-se um perfil inflamatório sistêmico alterado, caracterizado pela elevação de múltiplos biomarcadores. Entre eles, destacam-se o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-1 (IL-1) e a Interleucina-6 (IL-6), da Proteína C Reativa (PCR) e de produtos do estresse oxidativo. Adicionalmente, marcadores de atividade inflamatória celular, como a razão neutrófilo-linfócito e o índice de inflamação imunológica sistêmica, também se encontram significativamente aumentados nesses pacientes (Canli, 2024).

Um dos maiores desafios no tratamento de transtornos psiquiátricos é a imprevisibilidade da resposta terapêutica individual. Essa dificuldade decorre, em grande parte, da compreensão ainda limitada sobre a complexa etiopatogenia dessas doenças, o que também dificulta a previsão da ocorrência de efeitos adversos em cada paciente. Diante desse cenário de incertezas, a polifarmácia emerge como uma estratégia clínica frequentemente utilizada por psiquiatras na tentativa de otimizar os desfechos terapêuticos e alcançar o controle sintomático desejado (Stassen, et al., 2020).

Atualmente, o tratamento realizado para esquizofrenia se baseia principalmente em antipsicóticos, em especial a clozapina para situações de difícil controle. Entretanto, apesar de sua eficácia comprovada, pacientes em uso de tais medicações podem ter sintomas persistentes, os quais necessitam de novas intervenções para serem controlados. Desse modo, o questionamento a respeito de novos tratamentos trouxe à tona o possível benefício do uso de anti-inflamatórios, visto os dados a respeito do estado pró-inflamatório nesses pacientes (Buchanan, et al., 2020).

A investigação de anti-inflamatórios como terapia adjuvante na esquizofrenia é direcionada aos sintomas negativos e cognitivos, domínios notoriamente refratários à farmacoterapia antipsicótica padrão. A interpretação da eficácia dessa abordagem, no entanto, é complexa e exige o controle de múltiplas variáveis de confusão para que os resultados sejam fidedignos. A validade das estimativas de efeito depende da consideração de fatores demográficos (idade, sexo, etnia), clínicos (duração da doença, IMC, psicopatologia basal), de estilo de vida (tabagismo) e metodológicos (qualidade do estudo), que podem modular a resposta inflamatória e terapêutica, evitando assim interpretações equivocadas (Chandra, 2023).

Ainda de acordo com Chandra (2023), um problema evidenciado entre os estudos que visam comprovar tal eficácia das medicações que atuam no estado de inflamação, é a heterogeneidade do uso das drogas, incluindo diferentes mecanismos de ação. Isso impede que o efeito seja realmente explorado, uma vez que diversos vieses podem estar relacionados e dificulte o entendimento do mecanismo em que agem. Por isso, autores como Buchanan et al. (2020), utilizaram a associação de drogas com diferentes farmacodinâmicas, para que seus efeitos fossem analisados em conjunto.

Segundo Stassen et al. (2020), dados empíricos sugerem que apenas 25% dos pacientes com transtornos psiquiátricos apresentam possíveis alterações na regulação do sistema inflamatório, as quais podem estar relacionadas a etiologia das doenças. Apesar da porcentagem não tão significativa, naqueles que são abrangidos por ela, pode ser possível utilizar de estratégia anti-inflamatória para tentar alcançar um alvo terapêutico.

Outra camada de complexidade na pesquisa neuroinflamatória em psiquiatria reside no potencial efeito imunomodulador dos próprios fármacos antipsicóticos. As evidências atuais sobre este tema são marcadamente heterogêneas e inconclusivas. Há relatos que vão desde a ausência de efeito até a supressão de citocinas (sugerindo ação anti-inflamatória), mas nenhum com robustez metodológica suficiente para ser generalizado. Ademais, sugere-se que o impacto dos antipsicóticos não é uniforme, mas sim específico para diferentes vias de citocinas e dependente da classe do medicamento, o que contribui para a inconsistência dos resultados observados (Samoud et al., 2025).

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo, de caráter qualitativo, constitui-se de uma revisão bibliográfica da literatura com o objetivo de avaliar as evidências sobre a eficácia de anti-inflamatórios como terapia adjuvante no tratamento da esquizofrenia. Para isso, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, SciELO e Portal de Periódicos da Capes, utilizando os descritores “schizophrenia”, “anti-inflammatory drugs” e “inflammation”, combinados através de operadores booleanos (AND, OR).

A seleção de artigos foi restrita a publicações de texto completo, nos idiomas inglês e português, datadas do período entre 2020 e 2025, que abordassem diretamente o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos recentes demonstram relação da desregulação imunológica com a esquizofrenia. Além disso, outro viés a ser abordado é a relação entre a esquizofrenia geral resistente ao tratamento e o estado pró inflamatório do paciente, que está intimamente ligado à dificuldade diante da terapêutica realizada com antipsicóticos, além da relação da doença em si e diversas comorbidades associadas. Um dos principais fatores que dificulta o uso das medicações clássicas para controle da doença, como a clozapina, é a síndrome metabólica, caracterizada por aumento significativo do estresse oxidativo das células e a quantidade das citocinas pró inflamatórias. Perante a essas afirmações, pressupõe-se que o controle desse quadro pode trazer benefícios para diminuição da resistência ao tratamento da doença e melhor resposta terapêutica. Ademais, biomarcadores inflamatórios podem ser usados para elucidar a respeito do prognóstico da doença (Saitoh, 2025).

Por isso, um dos tratamentos potencialmente promissores da atualidade é o uso de medicamentos anti-inflamatórios para controle da doença. Entretanto, existe ainda um desafio a respeito dos trabalhos usados para evidenciar eficácia da medicação. Em uma meta-regressão linear realizada a partir de 63 braços de estudo, avaliando o uso de anti-inflamatórios para controle dos sintomas esquizofrênicos, ficou-se evidente que os preditores de menor amostra, melhor qualidade do estudo e geografia foram mais significativos para corroborarem com os benefícios de tais drogas (Chandra, 2023).

A evidência científica sugere uma forte correlação entre o estado pró-inflamatório na esquizofrenia e a severidade dos sintomas negativos. Este quadro, caracterizado pela elevação de biomarcadores como citocinas e Proteína C Reativa (PCR), interfere diretamente na motivação e funcionalidade dos pacientes,

sendo essa correlação ainda mais pronunciada em indivíduos do sexo masculino (Šagud et al., 2023). Diante disso, a terapia adjuvante com anti-inflamatórios surge como uma estratégia direcionada a dois perfis principais de pacientes: aqueles com predominância de sintomas negativos, que são notoriamente resistentes ao tratamento convencional (Chandra, 2023), e aqueles expostos ao estresse crônico, um fator que agrava a patogênese inflamatória e compromete a resposta terapêutica (Stassen et al., 2020). Ademais, em estudos *in vitro* e *in vivo* com animais, provou-se efeito benéfico do uso de medicações inibidoras da ciclooxigenase-2 (COX-2) para controle dos sintomas esquizofrênicos. Porém, em ensaios clínicos randomizados o seu uso apresentou resultados inconsistentes. Tais desfechos podem variar de acordo com tamanho da amostra, estágio e duração da doença. Ainda assim, diante de um estudo randomizado que tinha como objetivo avaliar os níveis de idoleanomina 2,3- dioxigenase e citocinas pró inflamatórias em pacientes esquizofrênicos virgens do uso de drogas, foi utilizado celecoxibe para analisar seus possíveis benefícios no controle dos sintomas positivos e negativos. Por fim, obteve-se que ao longo de 6 semanas de tratamento, o grupo tratado com celecoxibe teve diminuição de citocinas, como IL-1 β e TNF- α , de forma mais significativa do que a amostra tratada com placebos. Dessa forma, como o esperado, confirmou-se melhora nos sintomas de forma geral em pacientes nunca tratados anteriormente para esquizofrenia (Zhang, et al., 2021).

De acordo com o estudo realizado por Buchanan et al. (2020), para observar o efeito anti-inflamatório frente aos sintomas da doença, deveriam ser utilizados fármacos com diferentes mecanismos de ação para combate na inflamação. Sendo assim, foram utilizados 3 fármacos associados, com diferentes farmacodinâmicas, para avaliar a redução de sintomatologia nos pacientes. Foi comprovado no estudo que não houve melhora diferente no quadro geral se comparada à evidenciada nos pacientes que utilizaram placebos. Por fim, evidenciou-se que o uso de medicações combinadas também não foi superior ao uso de fármacos anti-inflamatórios isolados, uma vez que nas duas situações não foi comprovado de forma substancial o benefício para redução dos sintomas esquizofrênicos.

A heterogeneidade dos resultados é uma marca da pesquisa com agentes anti-inflamatórios na esquizofrenia. Dentro da classe dos AINEs, por exemplo, observam-se desfechos conflitantes: enquanto a aspirina, um inibidor não seletivo de COX, foi associada a uma melhora clínica mensurável pela escala PANSS (escala das síndromes positiva e negativa), o celecoxibe, um inibidor seletivo de COX-2, não demonstrou eficácia em outros estudos. Essa divergência sugere que o mecanismo de ação específico do AINE, e não apenas sua propriedade anti-inflamatória geral, pode ser um fator determinante para o desfecho. De forma similar, a suplementação com ômega-3, apesar de seu reconhecido papel na modulação de eicosanoides e citocinas, também falhou em produzir uma melhora clínica robusta em pacientes com esquizofrenia (Cho et al., 2019).

Além das teorias a respeito do efeito direto dos anti-inflamatórios para redução de sintomas, há a hipótese de que antipsicóticos podem também ter ação anti-inflamatória, principalmente aqueles pertencentes à segunda geração. Isso porque podem causar imunomodulação, atenuando resposta mediada por células decorrente de estresse oxidativo e nitrosativo. Além disso, podem estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-12 e IL-17. Ademais, com o uso de risperidona e olanzapina, houve diminuição dos níveis de IL-10, o que corrobora com diminuição dos sintomas negativos e cognitivos (Pandurangi, Buckley, 2019).

Em contrapartida, apesar de inegavelmente os antipsicóticos apresentarem efeitos moduladores sobre as células imunológicas, sua eficácia no tratamento pode não ser significativa. Ao se comparar o uso de diferentes antipsicóticos na terapêutica, típicos ou atípicos, provou-se que não demonstraram resultados antagonistas na estabilização de células imunes e nos índices inflamatórios. Observando de forma mais atenta o fator neutrófilo/linfócito, houve aumento deste na fase aguda da doença, independentemente do uso de antipsicóticos e qual deles foi escolhido, mesmo com análise feita após ajuste de fatores de confusão como sexo, idade, tabagismo, escolaridade, estado civil, IMC (índice de massa corporal), diabetes e hipertensão (Zheng, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a literatura atual, embora sugestiva, ainda apresenta evidências heterogêneas e inconclusivas sobre a eficácia de anti-inflamatórios como terapia adjuvante na esquizofrenia. Essa inconsistência nos desfechos pode ser atribuída a múltiplos fatores interligados, incluindo a expressiva heterogeneidade metodológica dos estudos — com variações quanto aos fármacos utilizados, tempo de tratamento, estágios da doença e perfil das amostras — além da compreensão ainda parcial do substrato fisiopatológico da esquizofrenia. Nesse contexto, a utilização de anti-inflamatórios permanece, em grande parte, empírica, uma vez que ainda não há definição clara de quais vias inflamatórias devem ser priorizadas terapeuticamente.

Outro fator relevante refere-se à própria variabilidade clínica e biológica dos pacientes, que resulta em respostas terapêuticas distintas e por vezes imprevisíveis. Evidências indicam que apenas um subgrupo de indivíduos com esquizofrenia apresenta um perfil inflamatório exacerbado, sugerindo que os benefícios de terapias anti-inflamatórias podem estar restritos a pacientes com inflamação sistêmica ou neuroinflamação mensurável. Além disso, o potencial efeito imunomodulador dos antipsicóticos — que se mostra insuficiente para normalizar marcadores como a razão neutrófilo-linfócito e citocinas pró-inflamatórias — adiciona complexidade à interpretação dos resultados e dificulta o isolamento do efeito específico dos anti-inflamatórios.

Portanto, para validar essa estratégia terapêutica, são necessários estudos com desenhos metodológicos mais robustos, amostras maiores e estratificação baseada em biomarcadores inflamatórios. Investigações que correlacionem mecanismos de ação específicos com desfechos clínicos objetivos podem contribuir para uma abordagem mais direcionada, reduzindo a variabilidade dos resultados observados até o momento.

Sob a perspectiva clínica, o uso de anti-inflamatórios como terapia adjuvante ainda deve ser considerado experimental, não substituindo as abordagens antipsicóticas consolidadas. No entanto, os achados existentes reforçam a relevância da inflamação como um dos componentes envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia, especialmente em quadros resistentes ao tratamento convencional. A identificação de perfis clínicos associados à inflamação pode, no futuro, auxiliar na seleção de pacientes que potencialmente se beneficiariam dessa estratégia.

Adicionalmente, a incorporação de biomarcadores inflamatórios, como proteína C-reativa ultrasensível, interleucinas e outros mediadores imunológicos, pode representar um avanço importante na individualização do tratamento. A psiquiatria de precisão, baseada em perfis biológicos, surge como uma possibilidade promissora para superar o modelo terapêutico atual, predominantemente sintomático, aproximando a conduta clínica dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Por fim, o aprofundamento das pesquisas sobre a interface entre sistema imune e sistema nervoso central pode abrir caminho para novas abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes. Ensaios clínicos bem delineados, com acompanhamento a longo prazo e avaliação de segurança, são fundamentais para determinar o real papel dos anti-inflamatórios na esquizofrenia e estabelecer sua eventual integração às diretrizes de tratamento no futuro.

REFERÊNCIAS

BUCHANAN, R. W. et al. Anti-inflammatory Combination Therapy for the Treatment of Schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 40, n. 5, p. 444–450, 12 ago. 2020.

CANLI, D. Evaluation of systemic immune inflammation index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Bratislava Medical Journal**, v. 125, n. 08, p. 472–476, 2024.

CHANDRA, A.; MILLER, B. J.; GOLDSMITH, D. R. Predictors of successful anti-inflammatory drug trials in patients with schizophrenia: A meta-regression and critical commentary. **Brain, behavior, and immunity**, v. 114, p. 154–162, nov. 2023.

CHO, M. et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 742–759, 13 mar. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde; portaria n° 364, de 9 de abril de 2013.

PANDURANGI, A. K.; BUCKLEY, P. F. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. **Neuroinflammation and Schizophrenia**, p. 227–244, 2019.

ŠAGUD, M. et al. The Associations of Neutrophil–Lymphocyte, Platelet–Lymphocyte, Monocyte–Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. **Biomolecules**, v. 13, n. 2, p. 297, 4 fev. 2023.

SAITOH, K. et al. Pro-inflammatory processes and metabolic syndrome: combined risk of resistance to treatment in patients with schizophrenia from the FACE-SZ cohort. **Psychiatry Research**, p. 116557, 20 maio 2025.

SAMOUD, S. et al. Comparative Analysis of Serum BAFF and IL-17 Levels Pre- and Post-Antipsychotic Treatment for Acute Schizophrenia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 1, p. 385, 4 jan. 2025.

STASSEN, H. H. et al. Inflammatory processes linked to major depression and schizophrenic disorders and the effects of polypharmacy in psychiatry: evidence from a longitudinal study of 279 patients under therapy. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 271, n. 3, p. 507–520, 21 jul. 2020.

ZHANG, Y. et al. Associations between expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase enzyme and inflammatory cytokines in patients with first-episode drug-naïve Schizophrenia. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 1–8, 20 nov. 2021.

ZHENG, Y. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is increased in the acute phase of schizophrenia and regardless the use and types of antipsychotic drugs. **BMC Psychiatry**, v. 24, n. 1, 3 dez. 2024.