



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

SUELLEN MONIKE DO VALE SABINO

DESAFIO IMUNE NEONATAL EM CAMUNDONGOS BALB/C: INFLUÊNCIA DO
SEXO EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E EXPRESSÃO HIPOCAMPAL DE
GENES ASSOCIADOS AO NEURODESENVOLVIMENTO E ESQUIZOFRENIA

FORTALEZA/CE

2024

SUELLEN MONIKE DO VALE SABINO

**DESAFIO IMUNE NEONATAL EM CAMUNDONGOS BALB/C: INFLUÊNCIA DO
SEXO EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E EXPRESSÃO HIPOCAMPAL DE
GENES ASSOCIADOS AO NEURODESENVOLVIMENTO E ESQUIZOFRENIA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar.

FORTALEZA

2024

SUELLEN MONIKE DO VALE SABINO

DESAFIO IMUNE NEONATAL EM CAMUNDONGOS BALB/C: INFLUÊNCIA DO SEXO EM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E EXPRESSÃO HIPOCAMPAL DE GENES ASSOCIADOS AO NEURODESENVOLVIMENTO E ESQUIZOFRENIA

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestra em Farmacologia.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. DANIELLE MACEDO GASPAR
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. LIA LIRA OLIVIER SANDERS
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. WESLEY LYEVERTON CORREIA RIBEIRO
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. JOSÉ EDUARDO HONÓRIO RIBRIRO JÚNIOR
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S121d Sabino, Suellen Monike do Vale.

Desafio imune neonatal em camundongos Balb/c : influência do sexo em alterações comportamentais e expressão hipocampal de genes associados ao neurodesenvolvimento e esquizofrenia / Suellen Monike do Vale Sabino. – 2024.

154 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Danielle Macêdo Gaspar.

1. Esquizofrenia. 2. Neurodesenvolvimento. 3. Desafio Imune Neonatal. 4. Neuroinflamação. I. Título.
CDD 615.1

“A vida não é um corredor reto e tranquilo que nós percorremos livres e desimpedidos, mas um labirinto de passagens pelas quais devemos procurar nosso caminho, perdidos e confusos, de vez em quando presos em um beco sem saída. Porém, se tivermos fé, uma porta sempre será aberta para nós, talvez não uma na qual nós mesmos pensaríamos, mas uma que acabará se revelando boa para nós.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser fonte de toda sabedoria e força, por me guiar durante esta jornada acadêmica desafiadora. Sua graça e orientação foram fontes de inspiração incessante.

Aos meus pais, que são a minha base, obrigada pelo constante apoio incondicional, emocional e incentivo. Sem ajuda deles, nada disso seria possível.

Ao meu marido e companheiro de vida, Deusimar Júnior, sempre estive oferecendo palavras de estímulo, incentivando-me a dar o meu melhor, com motivação e compreensão durante os momentos desafiadores, e por tornar minha vida mais leve e alegre diariamente.

Aos meus irmãos, Paulo, Rebeca e Estefany por cada gesto de apoio.

Aos meus sobrinhos, Eric Gabriel, Endric Miguel e Luis Eduardo, cuja alegria trouxeram luz aos meus dias mais intensos de pesquisa. A energia positiva foi um lembrete constante de que o equilíbrio entre trabalho e vida é essencial.

À memória de meu avô Domingos Gonçalves do Vale, que por mais que não esteja fisicamente presente, sua influência continua a impulsionar minha vida.

À Danielle Macêdo Gaspar, gostaria de expressar minha profunda gratidão, pelo acolhimento, pela orientação valiosa, insights significativos, todos os ensinamentos e oportunidades ao longo deste processo.

Ao professor Eduardo Ribeiro, por abrir portas para a Pós-Graduação, por acreditar em mim, sempre me encorajando a ir mais longe.

Às professoras do grupo da Neuropsicofarmacologia, Silvania Vasconcelos e Cléa Florenço, Geaane Matos, pelo acolhimento e partilha e aos demais professores que lecionam na Pós-Graduação, que dispuseram tanto conhecimento nessa etapa de Mestrado.

Aos meus amigos, que conheci no Laboratório de Neuropsicofarmacologia, por terem proporcionado tantos aprendizados na realização dos experimentos, na ajuda, me ensinando técnicas e protocolos antes nunca vistos e ainda todos os momentos em que tornaram essa trajetória mais leve, em especial, Nayana Soares, Raica, Lucas Saldanha, Hoanna Castro e Luiza Madureira.

Às pós-docs Natalia Fiorenza, Francilene Silva, Cássia Oliveira, Annyta Frota, Isabelle Gois, por todo empenho, organização em nosso laboratório e pelo apoio com as melhores contribuições para o meu trabalho.

Aos demais colegas de laboratório pelo compartilhamento de ideias, conversas, reflexões, discussões, suporte prático e colaborações enriquecedoras.

Expresso minha gratidão à Universidade Federal do Ceará - UFC pelo suporte institucional.

Ao Laboratório Neuropsicofarmacologia, aos demais técnicos, como Kelly, Kátia e Arnaldo.

À banca examinadora, pela disponibilidade e por todas as contribuições e correções acerca de enriquecer este trabalho.

À Capes, ao apoio financeiro fornecido durante este período de formação.

Que este trabalho possa contribuir de maneira positiva para o avanço do conhecimento e para o bem da humanidade.

É justo que muito custe o que muito vale.

Santa Teresa D'A

RESUMO

A esquizofrenia, transtorno psicótico grave caracterizado por anormalidades na percepção ou expressão da realidade, se manifesta na forma de diferentes sintomas com etiologia multifatorial. Afeta as funções cognitivas. Os sinais e sintomas clínicos comuns incluem delírios, alucinações, pensamento desorganizado e embotamento da realidade. Desafio imune no período perinatal é um importante fator de risco para este transtorno mental. Ademais mecanismos imunológicos estão subjacentes ao desenvolvimento dos sintomas e resposta a tratamento, com resultados conflitantes na literatura sobre o possível envolvimento de resposta Th2 no desenvolvimento deste transtorno, enquanto alguns estudos mostram participação de ambas as respostas Th1 e Th2. O presente trabalho teve como objetivo avaliar alterações comportamentais e a expressão de genes associados ao neurodesenvolvimento e esquizofrenia no hipocampo de camundongos BALB/C de ambos os sexos, visto que essa linhagem apresenta dominância de resposta imune Th2. O estudo foi conduzido com camundongos albinos (*Mus musculus*, linhagem Balb/C), submetidos a desafio imune neonatal com Poly I:C nos dias pós-natais (PNs)5-7. Foram realizadas avaliações do peso, de marcos do desenvolvimento físico, do reflexo da ausculta e do endireitamento, assim como avaliações comportamentais nos animais adultos (PN60) utilizando os testes de campo aberto, interação social, labirinto em cruz elevado e inibição pré-pulso (IPP). A expressão de mRNA de amostras hipocâmpais foi realizada através da técnica de qPCR para análise da expressão de genes relacionados ao neurodesenvolvimento e esquizofrenia, como o receptor de estrógeno ligado à proteína G GPER1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), *cAMP Responsive Element Binding protein* (CREB), Fator de Transcrição 4 (TCF4) e fator nuclear kapa B (NF-kB – gene RELA). Os resultados mostraram que o desafio imune neonatal com Poly I:C em animais BALB/C induz alterações comportamentais que mimetizam os sintomas da esquizofrenia, principalmente em camundongos fêmeas. Fêmeas quando avaliadas no15 apresentaram prejuízo no reflexo do endireitamento e da ausculta quando comparadas ao grupo salina. Essas alterações nas fêmeas foram preditoras de comportamentos esquizofrenia-símile identificados na idade adulta, como menor comportamento social, aumento do número de *Rearings* e déficits no PPI. Os animais machos desafiados com Poly I:C tiveram prejuízo apenas no reflexo do endireitamento. A expressão do gene IGF1 foi aumentada nas fêmeas e machos-Poly I:C, enquanto os genes RELA, CREB e TCF4 tiveram aumento de expressão apenas em fêmeas expostas ao desafio imune neonatal quando comparado ao grupo controle. A modulação desses receptores pode representar uma abordagem inovadora para o tratamento da esquizofrenia, não apenas no que tange aos sintomas comportamentais, mas também aos processos neuroinflamatórios subjacentes. Esses achados podem contribuir para o desenvolvimento de novas moléculas e para uma abordagem terapêutica diferente entre homens e mulheres, oferecendo uma estratégia inovadora para o tratamento da esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Neurodesenvolvimento; Desafio Imune Neonatal; Neuroinflamação.

ABSTRACT

NEONATAL IMMUNE CHALLENGE IN BALB/C MICE: INFLUENCE OF SEX ON BEHAVIORAL CHANGES AND HIPPOCAMPAL EXPRESSION OF GENES ASSOCIATED WITH NEURODEVELOPMENT AND SCHIZOPHRENIA.

Schizophrenia, one of the most serious mental health conditions, has a diverse and complex symptomatology and varies greatly between the sexes. Positive symptoms include delusions and hallucinations, while negative symptoms include anhedonia, depression and social isolation. Cognitive symptoms, such as memory and concentration deficits, further complicate the clinical picture. In addition, patients may present additional physiological and behavioral disorders. The aims of this study include determining the behavioral and developmental changes in male and female mice submitted to the postnatal immune challenge-induced schizophrenia model, evaluating the expression of non-genomic estrogen receptors (GPER1) and intracellular signaling proteins related to the activation of these receptors in the hippocampus of adult mice. The study was conducted with albino mice (*Mus musculus*, Balb/C strain), subjected to neonatal immune challenge with Poly I:C in the PN5-PN7 period. Weight, physical developmental milestones, auscultation reflex and straightening reflex were assessed, as well as behavioral assessments using the open field, social interaction, elevated cross maze and prepulse inhibition (PPI) tests. The expression of mRNA was determined using the qPCR technique to analyze inflammatory markers and signaling pathways. Preliminary results indicate that neonatal immune challenge with Poly I:C induces behavioral changes that mimic the symptoms of schizophrenia, especially in female mice. Female-Poly I:C mice showed reduced social and exploratory behavior, reduced pre-pulse inhibition and impairment in the straightening and auscultation reflexes, while male-Poly I:C mice showed impairment only in the straightening reflex. IGF1 gene expression was increased in Poly I:C females, while RELA gene expression was increased in both males and females exposed to neonatal immune challenge. The modulation of these receptors may represent an innovative approach to the treatment of schizophrenia, not only with regard to behavioral symptoms, but also to the underlying neuroinflammatory processes. These findings may contribute to the development of new molecules and to a therapeutic approach that differs between men and women, offering an innovative strategy for the treatment of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; Estrogen; GPER1 Receptors; Neonatal Immune Challenge; Neuroinflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Comparação por faixa etária e sexo, 2021.....	25
Figura 2	Áreas cerebrais afetadas pela esquizofrenia	29
Figura 3	Vias dopaminérgicas na esquizofrenia	32
Figura 4	Representação Celular e Molecular dos Alvos Terapêuticos	40
Figura 5	Representação do desenvolvimento de humanos em comparação aos camundongos	56
Figura 6	Molécula Bidimensional do Poly I:C.....	58
Figura 7	Mecanismos de sinalização de estrogênio no cérebro.....	64
Figura 8	Desenho experimental.....	71
Figura 9	Marcos físicos de desenvolvimento dos filhotes Balb/C	73
Figura 10	Endireitamento postural em superfície.....	74
Figura 11	Reflexo de sobressalto.....	75
Figura 12	Teste de interação social.....	76
Figura 13	Teste de campo aberto.....	77
Figura 14	Teste de labirinto em cruz elevado.....	78
Figura 15	Teste de inibição pré-pulso.....	79
Figura 16	Protocolo de extração por Trisol	80
Figura 17	Protocolo de síntese de cDNA.....	81
Figura 18	Curva de eficiência de qPCR para os genes β -actina	82
Figura 19	Protocolo qPCR.....	84
Figura 20	Avaliação do peso.....	89
Figura 21	Avaliação do reflexo de endireitamento em superfície.....	90
Figura 22	Avaliação de preferência social.....	91
Figura 23	Avaliação da entrada na câmara social.....	92
Figura 24	Avaliação labirinto em cruz elevado.....	93

Figura 25	Deslocamento dos animais no teste campo aberto	94
Figura 26	Avaliação de tempo no centro do campo aberto.....	94
Figura 27	Tempo na periferia.....	95
Figura 28	Avaliação da velocidade no teste campo aberto.....	96
Figura 29	Imobilidade dos animais no campo aberto.....	97
Figura 30	Número de Crossing.....	98
Figura 31	Avaliação do número de <i>Rearing</i>	99
Figura 32	Avaliação da % no Teste de Inibição Pré-Pulso	100
Figura 33	Avaliação da expressão relativa do GPER.....	101
Figura 34	Avaliação da expressão relativa de Rela.....	102
Figura 35	Avaliação da expressão relativa do CREB.....	103
Figura 36	Avaliação da expressão relativa de IGF1.....	104
Figura 37	Avaliação da expressão relativa de TCF4.....	105
Figura 38	Avaliação da expressão relativa de TLR4	106
Figura 39	Avaliação da expressão relativa de IL-6	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Resumo dos resultados encontrados no presente trabalho	108
Quadro 2	Acompanhamento dos Marcos de Desenvolvimento Físico.....	158

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Alvos de tratamento e sintomas da esquizofrenia	41
TABELA 2 – Linhagem comumente utilizadas de camundongos de laboratório e suas aplicações em pesquisas	54
TABELA 3 – Relação entre camundongos e humanos em todos os estágios de crescimento..	57
TABELA 4 – Resumo das principais diferenças de sexo na esquizofrenia	61
TABELA 5 – Principais dados biológicos e fisiológicos nos marcos de desenvolvimento dos camundongos	73
TABELA 6 – Blocos de estímulo durante a fase de Inibição Pré-Pulso	80
TABELA 7 – Primers utilizados	83
TABELA 8 – Análise estatística descritiva dos marcos de desenvolvimento físico em camundongos	87
TABELA 9 – Resultados do Teste Qui-quadrado para presença de resposta nos grupos tratados com Salina e Poly I:C	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
APA	Associação Americana de Psiquiatria
ATV	Área Tegumentar Ventral
BALB/C	Linhagem de camundongos
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
Ca²⁺	Cálcio
CACNA1C	Subunidade alfa-1C do canal de cálcio tipo L
Cdna	DNA complementar
CEUA	Comissão do Comitê de Ética e Pesquisa Animal
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CPF	Córtex pré-frontal
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DALYs	Anos Vividos com Incapacidade
ERα	Receptor de Estrogênio α
ERβ	Receptor de Estrogênio β
GPα	Receptor de estrogênio acoplado à proteína G
HP	Hipocampo
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IL-6	Interleucina 6
IP	Intraperitoneal
IPP	Inibição Pré-Pulso
NFκB	Fator Nuclear Kappa B

NM-MRI	Neuromelanina
NMDARs	Receptores N-metil-d-aspartato
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
NR2B	Subunidade de receptor NMDA
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMAP	Pathogen-associated molecular patterns
PAMPS	Moléculas associadas a padrões microbianos
PN	Pós-natal
POLY I:C	Poly I:Ccytidylic acid
PPI	Inibição Pré-Pulso do Reflexo de Sobressalto
Qpcr	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
RNA	Ácido Ribonucleico
SERMs	Estrogênios moduladores seletivos do receptor de estrógeno
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SNC	Sistema Nervoso Central
TCF4	Gene de Fator de Transcrição
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro do Autismo
Th2	T helper 2
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFC	Universidade Federal do Ceará
UP	Ultrapura

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Esquizofrenia	21
1.2 Epidemiologia.....	23
1.3 Etiologia da Esquizofrenia	25
1.4 Diagnóstico	27
1.5 Áreas cerebrais afetadas pela esquizofrenia	28
1.6 Aspectos da Fisiopatologia da Esquizofrenia	30
1.5.1 Hipótese Dopaminérgica.....	31
1.5.2 Hipótese Glutaminérgica.....	33
1.5.3 Hipótese Neuroinflamatória.....	33
1.5.4 Hipótese Neurodesenvolvimental.....	36
1.7 Sistema Imunológico e a Esquizofrenia	41
1.8 Genes associados a neuroinflamação e a esquizofrenia	43
1.5.1. IGF1(Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1).....	44
1.5.2. GPER (Receptor de Estrogênio Acoplado a Proteína G):.....	45
1.5.3 Rela (Subunidade p65 do Fator de Transcrição NF – kB).....	46
1.5.4. CREB (Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao cAMP):	46
1.5.5 TCF4 (fator de Transcrição 4).....	47
1.5.6 TLR4 (Receptor Tipo Toll 4)	48
1.5.7 Interleucina – 6 (IL-6).....	49
1.5.8 IFN γ (Interferon-gama).....	50
1.9 Modelos Animais com modelo experimental e Poly I:C	51
1.7 POLY I:C	56
1.8 Hormônios Sexuais e a Esquizofrenia.....	57
1.9 GPER	60
2 HIPÓTESE.....	63
3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	64
4 OBJETIVOS	66
4.1 Geral	66

4.2 Específicos	66
5 MATERIAL E MÉTODOS	67
5.1 Animais	67
5.2 Design Experimental	67
5.3 Protocolo Experimental	69
5.4 Marcos de Desenvolvimento	69
5.4.1 Físico.....	69
5.4.2 Motor.....	71
5.4.3 Reflexo de Sobressalto	72
5.5 Avaliação de Comportamento na Fase Adulta	73
5.5.1 Interação Social.....	73
5.5.2 Campo Aberto	74
5.5.3. Labirinto em Cruz Elevado.....	75
5.5.4 Inibição Pré-Pulso do Reflexo de Sobressalto (IPP)	76
5.6 Determinação da Expressão do RNAm através de qPCR	77
5.6.1 Extração do RNA com Trizol®.....	77
5.6.2 Síntese do cDNA.....	78
5.6.3 PCR quantitativo em tempo real (qPCR).....	79
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	82
7 RESULTADOS	83
7.1 Marcos de Desenvolvimento	83
7.1.1 Físico.....	83
7.1.2 Reflexo Auditivo.....	85
7.1.3 Peso.....	86
7.1.4 Reflexo de Endireitamento em Superfície	87
7.2 Resultados de Comportamentos na Fase Adulta	88
7.2.1 <i>Preferência social</i>	88
7.2.2 <i>Interação Social</i>	89
7.2.3 <i>Labirinto em Cruz Elevado</i>	90
7.2.4 <i>Campo Aberto</i>	91
7.2.4.1 Tempo no centro.....	91
7.2.4.2 Tempo na Periferia	92
7.2.4.3 Velocidade.....	93
7.2.4.4 Tempo de Imobilidade no teste de Campo Aberto	94
7.2.4.5 Número de Crossing.....	95

7.2.4.6 Rearing.....	96
7.2.5 Inibição Pré-Pulso (IPP)	97
7.3 EXPRESSÃO GÊNICA POR qPCR	98
7.3.1 GPER.....	98
7.7.2 RELA.....	99
7.7.3 CREB.....	100
7.7.4 IGF1.....	101
7.7.5 TCF4.....	102
7.7.6 TLR4	103
7.7.7 INTERLEUCINA 6 (IL-6)	104
8 DISCUSSÃO	107
9 CONCLUSÃO.....	119
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico complexo e fenotipicamente heterogêneo, considerado uma das condições de saúde mental mais graves que afeta a humanidade, manifestando-se de diversas maneiras. Seus sintomas são classificados em positivos, negativos, cognitivos e afetivos (Lin; Zhang; Jin, 2023; Kulkarni; Butler; Riecher-Rössler, 2019; Keefe, 2014).

Os sintomas positivos envolvem alterações sensoriais (alucinações) e falsas crenças incorrigíveis (delírios), bem como pensamentos desorganizados (Wang *et al.*, 2024; Sinichi *et al.*, 2023; Dean, *et al.* (2012)). Os sintomas negativos incluem afeto embotado, isolamento social e deficiências emocionais, fatores que prejudicam a qualidade de vida e a funcionalidade diária e, muitas vezes, são confundidas com depressão (Marder; Umbricht, 2023; Sabe *et al.*, 2023). Esses sintomas, apresentam ainda, expressão diminuída de emoções, falta de motivação, apatia, dificuldade em manter atividades diárias (Fernandez-Egea *et al.*, 2023).

Os sintomas cognitivos por sua vez, afetam a atenção, concentração, memória, velocidade de processamento diminuída e déficits na percepção social impactando a rotina e a independência dos indivíduos (Batinic, 2019; Ramírez-Jirano *et al.*, 2019; McGrath *et al.*, 2008; Sher; Kahn, 2019). Os sintomas afetivos na esquizofrenia incluem sintomas ansiosos e depressivos, são comuns tanto na fase prodrômica quanto durante as recidivas psicóticas (Hall, 2017), estando associados a déficits neurocognitivos e a um risco genético aumentado (Kanchanatawan *et al.*, 2018).

Conforme descrito por diferentes autores, para o paciente com esquizofrenia, a percepção de que seus pensamentos e sentimentos íntimos são conhecidos ou compartilhados por outros pode levar ao desenvolvimento de delírios, muitas vezes acompanhados pela crença de que forças naturais ou sobrenaturais influenciam de maneira bizarra as ações e pensamentos do indivíduo Lin; Zhang; Jin, 2023, Wang *et al.*, 2024; Sinichi *et al.*, 2023, :

“Os Pensamentos, sentimentos mais íntimos são sentidos como conhecidos os partilhados por outros e podem desenvolver delírios explicativos, a ponto de que forças naturais ou sobrenaturais trabalham de forma a influenciar os pensamentos e as ações do indivíduo atingido, de formas que são muitas vezes bizarras.” (Cid-10 pág. 88).

Os pacientes com esquizofrenia também podem apresentar alterações, como distúrbios endócrinos, problemas de sono, aumento de pressão arterial, alteração da percepção da dor, disfunção sexual, comportamento agressivo, estigmatização e alto risco de suicídio (Rajalingham, 2023; Robillard *et al.*, 2012).

Além disso, a esquizofrenia é considerada uma doença progressiva que geralmente se manifesta nos homens no final da adolescência ou início da idade adulta e evoluindo para formas crônicas em estágios avançados (Frajerma *et al.*, 2021). Esses pacientes apresentam expectativa de vida reduzida (Laurson; Nordentoft; Mortensen, 2014) e um aumento no índice de mortalidade em todos os grupos etários, tanto por causas naturais quanto não naturais, como por suicídio, que corresponde a cerca de 15% dos óbitos registradas (Charlson *et al.*, 2015).

O risco aumentado de suicídio na esquizofrenia resulta de uma combinação de fatores, incluindo sintomas psicóticos graves, sentimentos de desesperança, isolamento social, depressão e estigma associado ao transtorno, levar à exclusão social e a violações dos direitos humanos, tanto em instituições de saúde quanto na comunidade, também geram grave problema de saúde pública (Stepnicki; Kondej; Kaczor, 2018; Yin *et al.*, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca a esquizofrenia como a terceira maior causa de perda da qualidade de vida entre os 15 e 44 anos, devido ao impacto negativo crônico na saúde mental, nas interações sociais, capacidade de trabalho e atividades cotidianas (Chen, Jiang; Zhang, 2022).

Estudos qualitativos indicam que a esquizofrenia gera desafios significativos em âmbitos sociais, econômicos e de saúde, classificada-se entre as quinze principais causas globais de incapacidade (GBD, 2017, 2018; Velligan; Rao, 2023; Patel, 2016). A sintomatologia presente compromete o autocuidado, a interação social e a qualidade de vida (Hastrup *et al.*, 2020).

Os dados estatísticos sobre a esquizofrenia no contexto socioeconômico revelam variações significativas entre países e regiões (Crossley *et al.*, 2021). Essas discrepâncias estão frequentemente ligadas à qualidade da assistência em saúde mental, ao nível de desenvolvimento econômico e à eficácia dos sistemas de saúde. Em países com sistemas de saúde mais robustos e estruturados, há uma maior disponibilidade de recursos e suporte para o tratamento de transtornos mentais, resultando em melhores desfechos clínicos para pacientes com esquizofrenia. Por outro lado, em países em desenvolvimento ou com economias fragilizadas, os serviços de saúde mental tendem a ser subfinanciados e, em alguns casos, inexistentes, deixando a população vulnerável sem a assistência necessária (Tesfaw; Kibru; Ayano, 2020; Yang; Yu, 2021).

Nos Estados Unidos, por exemplo, foi observado que pessoas com transtornos mentais graves têm três vezes mais chances de serem encontradas no sistema de justiça criminal do que em hospitais (Folsom *et al.*, 2005). Essa cenário decorre da falta de acesso a serviços de saúde mental adequados e do estigma associado às doenças mentais, o que frequentemente dificulta a busca por tratamento (da Silva *et al.*, 2023).

Além disso, a reintegração dos pacientes com esquizofrenia é dificultada pelos déficits cognitivos, como problemas de atenção e memória de trabalho, para os quais os medicamentos antipsicóticos não trazem melhorias significativas. Em estágios avançados, essas limitações cognitivas e sociais impactam negativamente a vida cotidiana, dificultando a manutenção do emprego e dos relacionamentos interpessoais, o que perpetua o ciclo de marginalização e exclusão social (Millier *et al.*, 2014). Esse prejuízo no funcionamento social e ocupacional (Fischer; Buchanan, 2020) contribui com altas taxas de desemprego, afetando entre 80% e 90% dos pacientes (Chilman *et al.*, 2024).

1.2 Epidemiologia

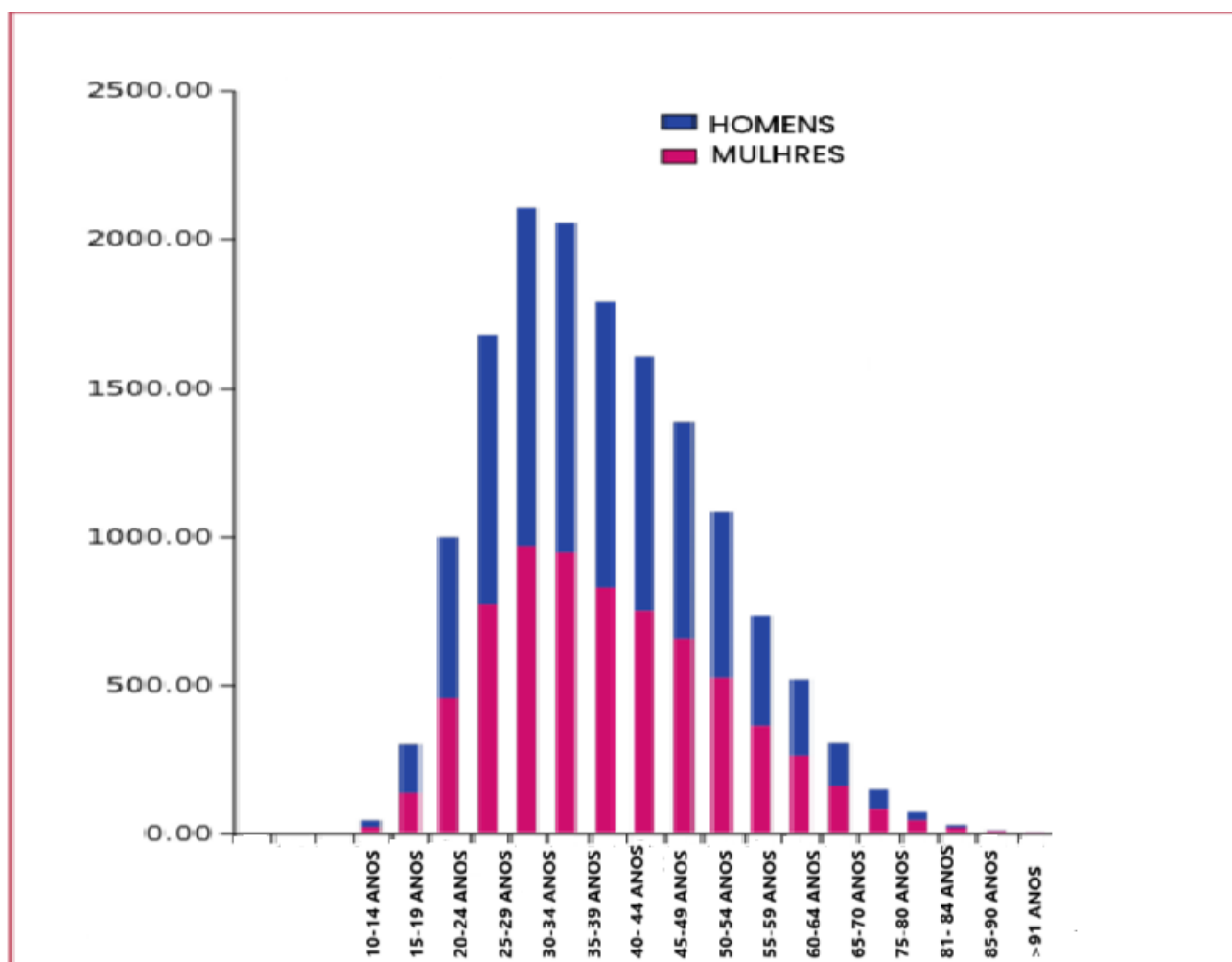
A esquizofrenia afeta aproximadamente 0,5% - 1% da população mundial, o que representa cerca de 24 milhões de pessoas, ou 1 em cada 300 indivíduos, com variações dependendo da localização geográfica e dos métodos de estudo (Kakhramonovich, 2022). Estudos recentes mostram uma prevalência de 0,45%, equivalente a 1 em cada 222 pessoas no mundo (IHME, 2021). Segundo dados do *Global Burden of Disease* (GBD), houve um aumento significativo de casos ao longo dos anos. Em 2016, surgiram 20,9 milhões de novos casos no mundo, com incidência de 0,3% padronizada por idade (Charlson *et al.*, 2018). Em 2019, esse número subiu para 23,6 milhões, e em 2021, a esquizofrenia resultou em 14,8 milhões de novos casos, afetando homens (7,87 milhões de DALYs) e mulheres (6,95 milhões de DALYs) de forma semelhante.

No Brasil, estima-se que aproximadamente 1,6 milhão de brasileiros vivem com esquizofrenia e sofrem com o estigma associado à doença, representando mais da metade das internações relacionadas a transtornos mentais (Solmi *et al.*, 2023; Carteri *et al.*, 2020). O Governo Federal do Brasil investe mais de R\$ 794 milhões por ano em 2.731 centros de atendimento especializados, que oferecem suporte médico, psicológico e social, promovendo a adesão ao tratamento e a melhoria na qualidade de vida (Ministério da Saúde, 2022).

O diagnóstico de esquizofrenia é mais frequente em homens eles apresentam mais surtos psicóticos, podendo estar relacionados a eventos traumáticos durante a adolescência, com

menor frequência na infância e em idades avançadas (acima de 45 anos) (Maynard *et al.*, 2001). Já as mulheres são diagnosticadas mais tardiamente, (Kostyuk *et al.*, 2022; Abel; Drake; Goldstein, 2010 ; McGrath *et al.*, 2008). Essa diferença entre os gêneros pode estar relacionada a fatores hormonais, que influenciam tanto a suscetibilidade à doença quanto a evolução dos sintomas ao longo da vida (Brown, 2011; Crawford; Go, 2022), como representados na figura 1.

Figura 1. Comparação por faixa etária e sexo, 2021.



Fonte: INSTITUTO PARAMÉTRICAS E AVALIAÇÃO DA SAÚDE (IHME) Disponível em: <<https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-schizophrenia-level-3-disease>>. Acesso em: 09 outubro de 2024.

Entre pessoas com doenças mentais graves, incluindo esquizofrenia e psicoses afetivas, as taxas de mortalidade por todas as causas são de duas a três vezes maiores em relação à população em geral. Consequentemente, pessoas com transtornos psicóticos morrem, em média, de dez a quinze anos antes. Grande parte da mortalidade entre pessoas com transtornos psicóticos discerne de doenças crônicas, especialmente doenças cardiovasculares, incluindo

comportamentos adversos à saúde (por exemplo, tabagismo, estilo de vida sedentário), efeitos metabólicos adversos de medicamentos e menor acesso a cuidados médicos gerais eficazes (Simon *et al.*, 2018; Olfson *et al.*, 2015).

Compreender a epidemiologia da esquizofrenia é vital para a criação de políticas de saúde pública e desenvolvimento de estratégias eficazes. Ao conhecer a prevalência, distribuição demográfica, fatores de risco e comorbidades associadas, os formuladores de políticas podem direcionar melhor os recursos e serviços de saúde mental. Isso inclui o acesso a diagnósticos precoces e tratamentos multidisciplinares, que abrangem tanto os aspectos psiquiátricos quanto as condições físicas associadas. Além disso, o foco em populações vulneráveis e a redução de estigmas são essenciais para garantir melhores resultados e maior equidade no atendimento (Almeida, 2019; Carteri *et al.*, 2020).

1.3 Etiologia da Esquizofrenia

Conforme com o DSM-5 (2014) – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) – a esquizofrenia é delineada por suas características essenciais em um ou mais domínios como delírios, alucinações, pensamento (discurso) desorganizado, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia), sintomas negativos e cognitivos (Biedermann; Fleischhacker, 2016).

As causas dos transtornos esquizofrênicos são multifatoriais, cada paciente é afetado por uma combinação de diferentes fatores de risco que interagem de maneira sinérgica, aumentando a predisposição para o desenvolvimento da doença (Célia Moreira Borella *et al.*, 2016).

A relação etiológica com o período gestacional, pode ocorrer durante a infecção pré-natal/ativação imunológica, desnutrição, complicações obstétricas ligadas à hipóxia, diabetes gestacional, estando associadas ao aumento do risco de esquizofrenia. Essas complicações podem afetar o desenvolvimento do cérebro fetal e consequentemente, influenciar a vulnerabilidade genética da esquizofrenia (Sandini *et al.*, 2014; Rector; Stolar; Grant, 2011; Biedermann; Fleischhacker, 2016; Lipner; Murphy; Ellman, 2019; Cheslack-Postava; Brown, 2022). Embora o início da esquizofrenia não seja completamente compreendido, estudos sugerem que certas complicações durante a gravidez e o nascimento podem estar relacionadas ao risco aumentado de desenvolver esquizofrenia posteriormente (Patel *et al.*, 2014).

Infecções virais ou retrovirais, como a influenza, e outras infecções bacterianas ou parasitárias podem desencadear uma resposta imunológica que afeta o desenvolvimento

neurológico do feto, aumentando a susceptibilidade ao desenvolvimento de esquizofrenia na vida adulta (Chaudhury; Ramana, 2019; McCutcheon; Reis Marques; Howes, 2020).

Fatores genéticos aumentam o risco de esquizofrenia e mostram conexões com Transtorno do Espectro Autista, Transtorno Bipolar, Depressão Maior e TDAH. A relação entre esquizofrenia e depressão é explorada na literatura científica, ressaltando fatores comuns que contribuem para ambas as condições. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é considerado crucial no desenvolvimento de doenças mentais como a esquizofrenia, embora sua contribuição ainda não seja totalmente compreendida. Estudos também indicam uma sobreposição genética entre Transtorno do Espectro Autista e esquizofrenia, sugerindo que variações genéticas similares podem influenciar ambos os transtornos (Góralczyk-Bińkowska; Szmajda-Krygier; Kozłowska, 2022; Jutla; Foss-Feig; Veenstra-VanderWeele, 2022; Lee *et al.*, 2013).

Fatores de risco genéticos e ambientais do início da vida alteram o neurodesenvolvimento, afetando os sistemas e circuitos neurais do cérebro durante períodos críticos, predispondo o indivíduo ao transtorno e levando ao desenvolvimento de sintomas, como, aparecimento dos sintomas psicóticos, mudanças no comportamento e na cognição, isolamento social, perda de interesse em atividades habituais, dificuldade de concentração, irritabilidade, desorganização no pensamento, alterações no sono, no início da idade adulta (Pratt; Morris; Dawson, 2018; Flores-Dorantes; Díaz-López; Gutiérrez-Aguilar, 2020; Warrier *et al.*, 2021; Misiak *et al.*, 2018 ; Jutla; Foss-Feig; Veenstra-VanderWeele, 2022).

Fatores de risco ambientais incluem o estresse social durante a infância ou adolescência, experiências adversas, englobando eventos estressantes da vida, como abuso físico, sexual e emocional, além de negligência. O uso de *cannabis*, especialmente em jovens geneticamente predispostos, abuso contínuo de psicotrópicos e perdas interpessoais estão fortemente correlacionados com o surgimento da esquizofrenia, agravando a vulnerabilidade aos transtornos. (Brown, 2011; Khavari; Cairns, 2020; Lin *et al.*, 2023; Yu; Peery; Won, 2021; Levi *et al.*, 2023; Stiles *et al.*, 2021; Devi *et al.*, 2019; Inyang *et al.*, 2022; Beal *et al.*, 2019; Wahbeh; Avramopoulos, 2021).

O trauma infantil está associado ao comprometimento da memória de trabalho, função executiva, aprendizagem verbal e atenção em pacientes com esquizofrenia, incluindo aqueles com risco ultra-alto de desenvolver psicose. Segundo Popovic *et al.*, 2019, níveis mais altos de trauma infantil correlacionam-se com níveis mais atenuados de sintomas positivos, sintomas gerais e sintomas depressivos; níveis mais baixos de funcionamento global; e pior desempenho cognitivo na memória episódica visual e funções executivas.

A esquizofrenia tem um componente hereditário: ter um parente de primeiro grau com esquizofrenia é um fator de risco importante para desenvolver esquizofrenia, cerca de 10% (na população em geral), chegando a 20%–45% em gêmeos dizigóticos e monozigóticos, respectivamente. As estimativas levando a estimativas de herdabilidade chegam a 80% (Sullivan; Kendler; Neale, 2003; Cardno; Gottesman, 2000; Owen; Sawa; Mortensen, 2016).

Nos últimos anos, a integração entre aspectos neurodesenvolvimentais, fatores de risco ambientais e cognição tem ganhado destaque nos estudos sobre esquizofrenia, revelando novas dimensões para a compreensão e o manejo dessa condição. A esquizofrenia não resulta de um único fator isolado, mas de uma complexa interação de fatores que alteram o desenvolvimento cerebral de forma precoce, manifestando-se em déficits cognitivos e sintomas psicóticos mais tarde na vida (Howes; Murray, 2014; Besteher; Brambilla; Nenadić, 2020; Fagnani; Stazi, 2020).

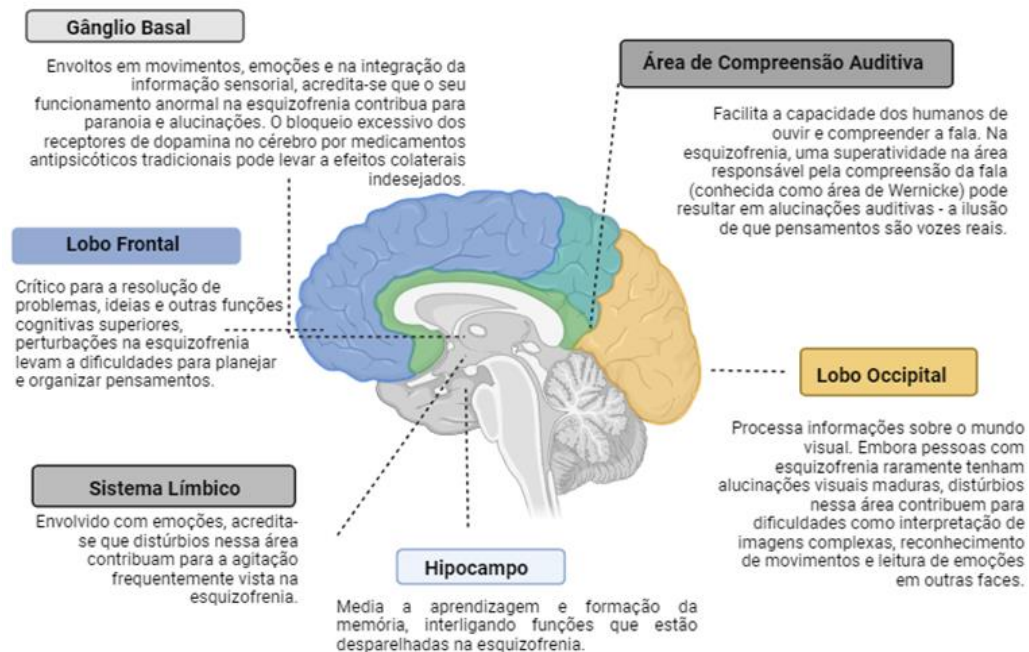
1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da esquizofrenia é realizado com base em critérios estabelecidos pelos manuais DSM-5 e CID-10. Ele exige a presença de sintomas psicóticos como delírios, alucinações, comportamento desorganizado e sintomas negativos (apatia e falta de motivação) por pelo menos seis meses. Esses sintomas podem causar prejuízos significativos na vida social, ocupacional ou pessoal do paciente. Além disso, é fundamental excluir outras causas possíveis, como doenças neurológicas ou transtornos induzidos por substância, por meio de exames clínicos e laboratoriais, garantindo a precisão do diagnóstico (Correll *et al.*, 2024; Fusar-Poli *et al.*, 2022).

Estudos de neuroimagem na esquizofrenia frequentemente encontram alterações nas estruturas do sistema nervoso central (SNC) (Wójciak; Remlinger-Molenda; Rybakowski, 2016; Boisvert *et al.*, 2023; Wood *et al.*, 2011; Williams *et al.*, 2022; Keshavan *et al.*, 2020). Técnicas de neuroimagem, como ressonância magnética sensíveis à neuromelanina (NM-MRI), fornecem uma maneira eficiente e não invasiva de investigar o cérebro humano *in vivo* (Wieland *et al.*, 2021).

1.5 Áreas cerebrais afetadas pela esquizofrenia

Figura 2 - Áreas cerebrais afetadas pela esquizofrenia



Fonte: <<http://www.schizophrenia.com/schizpictures.html>> Acesso em: 05/01/2024. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

A esquizofrenia é afetada por diversas alterações estruturais no cérebro, a saber reduções significativas no volume cerebral total, incluindo a diminuição da matéria cinzenta e dos volumes de substância branca nas regiões frontal, parietal e temporal (Olabi *et al.*, 2011). Essas modificações estruturais acarretam ao aumento do volume dos ventrículos laterais, indicando uma perda de tecido cerebral em áreas críticas (Keshavan *et al.*, 2020).

Estudos também indicam uma redução na espessura cortical e na área de superfície, especialmente nos lobos frontais e temporais, o que impacta a funcionalidade cognitiva e emocional associada a essas regiões (Keshavan *et al.*, 2020; Olabi *et al.*, 2011). Observa-se, ainda, uma redução no volume de estruturas-chave do lobo temporal, como a amígdala e o hipocampo, todas essenciais para a regulação de emoções, memória e processamento de informações complexas (Valdés-Tovar *et al.*, 2022; van den Heuvel; Fornito, 2014). Além disso, alterações na superfície cortical afetam redes neurais centrais, como a Rede de Modo Padrão, a Rede Executiva Central e a Rede de Saliência, as quais desempenham papéis cruciais

na integração de informações e na resposta ao ambiente, corroborando a natureza multifacetada e complexa das alterações neurais envolvidas na esquizofrenia (Palaniyappan *et al.*, 2011)

Reduções anatomicamente distribuídas do volume de substância cinzenta (VMC) podem progredir ao longo do tempo e em diferentes estágios da doença. Essas descobertas sugerem que as fibras da substância branca podem atuar como condutores para a disseminação da patologia em todos os estágios da doença psicótica, e as regiões temporais mediais desempenham um papel crítico nas origens das reduções do volume da substância cinzenta (Chopra *et al.*, 2023; Olabi *et al.*, 2011; Vita *et al.*, 2012).

Na esquizofrenia, várias áreas específicas são particularmente afetadas, como o córtex pré-frontal, o hipocampo, a amígdala, o tálamo e os núcleos da base. O córtex pré-frontal, essencial para a tomada de decisões e controle executivo, apresenta redução de atividade, enquanto o hipocampo, ligado à memória e integração de informações, sofre perda de volume. A amígdala e o tálamo, cruciais para a regulação emocional e a filtragem sensorial, respectivamente, também apresentam disfunções, que estimulam a instabilidade emocional e sintomas psicóticos. Essas alterações estruturais e funcionais comprometem o comportamento, a cognição e a percepção das pessoas com esquizofrenia, refletindo a sua complexidade; Dietsche; Kircher; Falkenberg, 2017; Mu; Gurvich; Kulkarni, 2024).(Guimond; Hawco; Lepage, 2017).

Como já dito anteriormente, a esquizofrenia apresenta manifestações de sintomas e alterações cognitivas, associados as alterações no córtex pré-frontal (CPF) e o hipocampo. O córtex pré-frontal é responsável por funções executivas, como tomada de decisões, julgamento e controle do comportamento social. Em pacientes com esquizofrenia, observa-se uma diminuição na atividade e no volume desta região. Essa condição está associada a dificuldades cognitivas e desorganização do pensamento, elementos centrais dos sintomas da esquizofrenia (Palaniyappan *et al.*, 2011; Guo; Ragland; Carter, 2019; Guimond; Hawco; Lepage, 2017; Hoftman; Lewis, 2011).

Estudos do CPF dorsolateral em pacientes com esquizofrenia revelaram alterações em proteínas relacionadas a oligodendrócitos, metabolismo energético e citoesqueleto, indicando uma complexa gama de disfunções celulares e moleculares.

A dopamina desempenha um papel significativo na regulação da excitabilidade dos neurônios corticais, e anormalidades na neurotransmissão dopaminérgica no CPF e tem sido implicadas

na patofisiologia da esquizofrenia (Goldman-Rakic; Selemon, 1997; Martins-de-Souza *et al.*, 2009; Aryal *et al.*, 2023).

Já o hipocampo, por sua vez, é fundamental para a formação de novas memórias e o processamento de informações. Na esquizofrenia, essa estrutura frequentemente apresenta redução de volume e anormalidades sinápticas, afetando a capacidade de integrar memórias e eventos de forma coerente. Essas disfunções no hipocampo associam-se a alucinações e dificuldades em distinguir experiências reais de imaginárias, características típicas de sintomas psicóticos (Bartsch; Schott; Behr, 2023; Harrison, 2004). A interação entre as disfunções no córtex pré-frontal e no hipocampo cria um complexo neurobiológico de base, em déficits na memória, no controle executivo e na percepção da realidade se entrelaçam, intensificando a sintomatologia da esquizofrenia. (Harrison, 2004; Adriano; Caltagirone; Spalletta, 2012).

Dada a observação de anormalidades neuroanatômicas mais severas e uma maior presença de sintomas negativos em homens em comparação com mulheres com esquizofrenia, poderíamos esperar que os déficits neurocognitivos fossem mais proeminentes em pacientes do sexo masculino (Cordeiro, 2021). No entanto, a evidência disponível é menos conclusiva. Alguns estudos relatam uma função cognitiva superior em mulheres em comparação com homens, enquanto outros encontram o efeito oposto ou não identificaram diferenças significativas entre os sexos/gêneros. Além disso, alguns estudos observam uma reversão do padrão de dimorfismo sexual usual (Mendrek; Mancini-Marie, 2016).

1.6 Aspectos da Fisiopatologia da Esquizofrenia

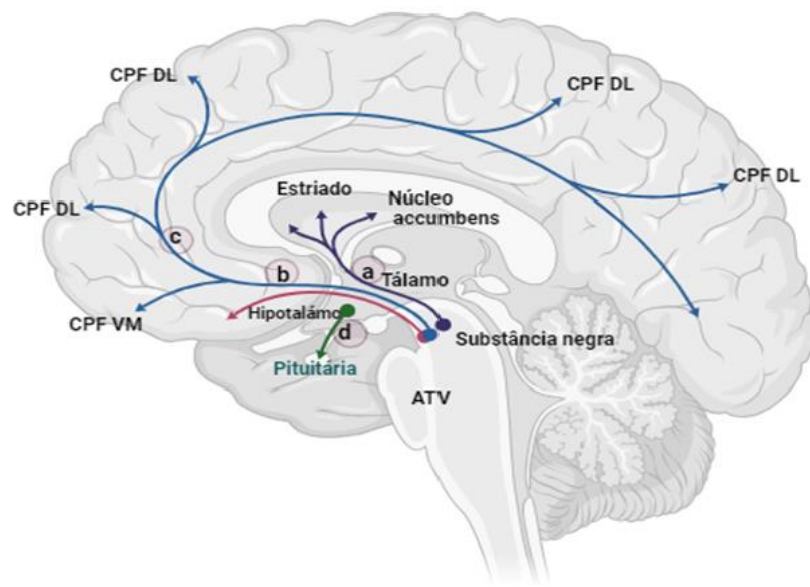
Apesar de todas as investigações sobre a doença mostrarem-se pouco avanço no entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia, que é considerada um transtorno heterogêneo com variações em seu mecanismo patológico (da Silva *et al.*, 2023), diversas hipóteses foram propostas para sua patogênese, e as evidências na literatura apontam para o envolvimento da desregulação de vários mecanismos na fisiopatologia dessa condição (Jayawickrama *et al.*, 2017).

A teoria clássica atribui a causa dos sintomas positivos da doença à hiperatividade dos receptores de dopamina na via mesolímbica. No entanto, para uma compreensão mais abrangente, surgiram hipóteses adicionais para explicar aspectos ainda não completamente elucidados. Isso inclui abordagens que exploram o papel do sistema glutamatérgico, processos

neuroinflamatórios e anormalidades no desenvolvimento cerebral, além da hipótese tradicionalmente centrada na dopamina. Essas novas perspectivas estão sendo ativamente investigadas para ampliar nosso entendimento das complexas bases neurobiológicas da esquizofrenia (Stahl, 2018) (fig.2).

1.5.1 Hipótese Dopaminérgica

Figura 3 - Vias dopaminérgicas na esquizofrenia.



Adaptado de Silva et al., 2023. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>. Legenda: **(A)** via nigroestriatal **(B)** via mesolímbica **(C)** via mesocortical **(D)** via tuberoinfundibular. **ATV**: área tegmentar ventral. **CPF DL**: córtex pré-frontal dorso-lateral. **CPF VM**: córtex pré-frontal ventro-medial.

A teoria dopaminérgica, persistente na psiquiatria, proposta na década de 60, postula que a desregulação do sistema dopaminérgico desempenha papel fundamental na etiologia da esquizofrenia. Esse dado foi descoberto quando a clorpromazina, o primeiro antipsicótico, demonstrou eficácia nos sintomas positivos em pacientes (Kim; Na, 2017)(fig. 3).

A hipótese inicial da dopamina necessitava de expansão para abranger contribuições de outros sistemas de neurotransmissores na fisiopatologia da esquizofrenia, e a disfunção dopaminérgica passou a ser considerada uma via final comum que conduz à psicose nessa condição (Howes; Kapur, 2009).

Carlsson e Lindqvist (1963), com sua descoberta, mostraram que os antipsicóticos exerciam seus efeitos bloqueando os receptores monoaminérgicos, uma constatação que

corroborada eficácia pela antipsicótica de substâncias que se dirigiam especificamente ao receptor da dopamina D2 (Carlsson; Lindqvist, 1963).

Além disso, outras evidências destacaram os efeitos psicóticos provocados por drogas que promoviam a liberação de dopamina, como a anfetamina (Angrist; Van Kammen, 1984). Nesse contexto, o enfoque predominante recaía sobre o excesso de transmissão de dopamina e o bloqueio desses receptores como um método de tratar as psicoses (Howes; Kapur, 2009).

As quatro principais vias dopaminérgicas compreendem: (a) a via nigroestriatal, cujos corpos celulares residem na substância negra compacta (SNC) e cujos terminais dopaminérgicos alcançam o estriado dorsal; (b) a via mesolímbica, caracterizada por fibras provenientes da área tegumentar ventral (ATV) que se dirigem ao estriado ventral, abrangendo estruturas como o núcleo *accumbens*, o núcleo caudado, bem como componentes do sistema límbico como o hipocampo e a amígdala; (c) a via mesocortical, que projeta-se da ATV para o córtex pré-frontal; e por fim, (d) a via tuberoinfundibular, cujas fibras nervosas se estendem do hipotálamo até a hipófise anterior (Monte, 2017 ;Stahl, 2007).

Assim, o desenvolvimento de medicamentos antipsicóticos se concentrou na pesquisa de bloqueadores de dopamina, fundamentado na premissa de que a esquizofrenia tem uma base hiperdopaminérgica (da Silva *et al.*, 2021). Estudos subsequentes de imagens corroboram a associação entre o aumento da transmissão mesolímbica da dopamina e os sintomas positivos da esquizofrenia. Assim não é patognômica, devido a heterogenicidade neuroquímica na população de pacientes com esquizofrenia (Araripe Neto; Bressan; Busatto Filho, 2007).

A hipótese dopaminérgica apresenta limitações que impedem que esse modelo abranja completamente o espectro da esquizofrenia. Em primeiro lugar, embora o aumento nos níveis de dopamina esteja associado à fisiopatologia da esquizofrenia, especialmente aos sintomas positivos, os antagonistas dopaminérgicos demonstram ter pouco impacto nos sintomas negativos e cognitivos (Gaebel, 2011;Londero *et al.*, 2015). Na visão de Wood *et al.* (2011), na fase inicial da esquizofrenia, observa-se uma diminuição do volume de substância cinzenta no córtex frontal, com uma tendência posterior para a intensificação dessas alterações. É importante notar que o alargamento dos ventrículos laterais não é visualizado na fase inicial, mas sim em períodos subsequentes. Resultados semelhantes foram alcançados em relação ao hipocampo, giro temporal superior e córtex insular.

1.5.2 Hipótese Glutaminérgica

O glutamato é um neurotransmissor excitatório e a substância neurotransmissora mais prevalente no cérebro. Age nos receptores N-metil-d-aspartato (NMDARs) e suas vias conectam-se ao córtex, ao sistema límbico e a regiões do tálamo, todas elas associadas à esquizofrenia (da Silva *et al.*, 2023). O glutamato e a dopamina estão inter-relacionados nos circuitos neurais do cérebro. Algumas pesquisas sugerem que a hiperatividade dopaminérgica observada em pacientes com esquizofrenia pode ser desencadeada por disfunções nos receptores de glutamato (de Figueiredo *et al.*, 2021).

As disfunções na transmissão glutamatérgica pode desempenhar um papel significativo na fisiopatologia da esquizofrenia, especialmente no que diz respeito aos sintomas negativos e às deficiências cognitivas relacionadas ao distúrbio, podendo resultar em uma diminuição da regulação inibitória da atividade neuronal (Goff; Coyle, 2001).

Sabe-se que os receptores NMDA são constituídos por um conjunto heteromérico de subunidade. A subunidade NR1 é essencial e pode formar combinações distintas com as subunidades NR2 e/ou NR3. O domínio N-terminal extracelular das subunidades NR2 possui um sítio de ligação para o glutamato, que é o principal ativador do receptor NMDA. Notavelmente, o NR2B é predominantemente distribuído espacialmente em regiões como o córtex, estriado e hipocampo (Geddes; Huang; Newell, 2014 ; Mutluay; Karataş, 2022).

A hipótese glutamatérgica sugere que disfunções nesse sistema podem impactar as vias neurais relacionadas à cognição, emoção e percepção, que são frequentemente afetadas na esquizofrenia (Goff; Coyle, 2001). Segundo a literatura, a ativação dos receptores NMDA que incorporam a subunidade NR2B inativa as vias de sobrevivência celular e exerce uma regulação negativa na neurogênese, resultando no desencadeamento da morte neuronal (Hu *et al.*, 2008).

1.5.3 Hipótese Neuroinflamatória

A concepção da hipótese neuroinflamatória foi primeiramente apresentada por Stevens em 1982, nesse período, o pesquisador destacou a presença de marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com esquizofrenia, correlacionando essas descobertas com a neuropatologia desse transtorno. Desde então, a proposta de uma relação entre doenças inflamatórias e esquizofrenia tem sido discutida (Réus *et al.*, 2015 ; Aricioglu *et al.*, 2016; Meyer; Schwarz; Müller, 2011).

Motivados por estudos epidemiológicos que indicam um elevado risco de desenvolvimento de esquizofrenia após exposição pré-natal a infecções, vários pesquisadores estão empenhados em investigar a real e potencial contribuição da alteração imunomediada no neurodesenvolvimento cerebral para o surgimento de doença psicótica a longo prazo (Chew; Fusar-Poli; Schmitz, 2013 ; Pasternak; Kubicki; Shenton, 2016; Brown, 2011; Patterson, 2007).

Essencialmente, a hipótese neuroinflamatória postula que a exposição a eventos imunológicos durante os períodos pré e pós-natal pode desencadear alterações nos sistemas de resposta inflamatória tanto periférica quanto central. Essas mudanças, por sua vez, têm o potencial de impactar negativamente o desenvolvimento e a maturação dos sistemas neurais em fases posteriores da vida (Patterson, 2007).

A neuroinflamação tem a capacidade de interferir em processos cruciais para a maturação cerebral normal após o nascimento, incluindo mielinização, remodelação neuronal e poda sináptica (Meyer, 2013).

Segundo Insel, (2019) em termos teóricos, é importante destacar que a psicose tipicamente se manifesta no final da adolescência ou no início da vida adulta, geralmente entre 18 e 25 anos de idade, período durante o qual algumas estruturas cerebrais, como o córtex pré-frontal, ainda estão em desenvolvimento.

A hipótese sugere que a inflamação no sistema nervoso central pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da esquizofrenia. A ativação do sistema imunológico e a resposta inflamatória no cérebro podem influenciar processos neuroquímicos e neurobiológicos, contribuindo assim para os sintomas do transtorno (de Souza; da Silva Raimundo; Juvelane, 2020).

Diversos estudos epidemiológicos indicam que a infecção pré-natal por agentes patogênicos, como o vírus da *Influenza*, o vírus *Herpes simplex* tipo 2, *Toxoplasma gondii*, (Macieira, 2022) e infecções congênicas e adquiridas (Li *et al.*, 2013; Krause *et al.*, 2010) aumentam no risco de desenvolvimento de esquizofrenia (Macieira, 2022).

Elevados níveis maternos de citocinas, como TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), diversas interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), e de Proteína C-Reativa (Zhang *et al.*, 2018). Nas mães de pacientes com transtornos psicóticos esses achados se apresentam como um possível mecanismo subjacente à ligação entre a infecção materna e a esquizofrenia (Brown, 2011). Essas irregularidades prejudicam processos essenciais para o desenvolvimento neurológico, resultando em uma maior vulnerabilidade ao surgimento de transtornos cerebrais, como a esquizofrenia.

Além disso, nota-se a presença de células e marcadores pró-inflamatórios no sangue periférico de pacientes afetados pelo distúrbio, o que contribui para reforçar a hipótese da neuroinflamação. Isso é respaldado pela evidência de que as modificações no sistema imunológico periférico podem desencadear alterações no sistema nervoso central (Kutlu; Kose; Akillioglu, 2023; Potvin *et al.*, 2008). Embora a relação entre esquizofrenia e o sistema imunológico ainda não tenha sido definida, as evidências compiladas até agora despertaram interesse em uma hipótese de desregulação imunológica (Miller; Goldsmith, 2017).

O sistema imunológico atua como um mediador entre fatores de risco para psicose com subsequentes alterações neurotransmissoras e neuropatológicas. A disfunção do sistema imunológico pode ser demonstrada por meio de níveis alterados de células imunes, citocinas e outras proteínas inflamatórias (Warren *et al.*, 2024).

Muitos estudos tentaram descobrir diferenças nos níveis de marcadores inflamatórios imunomediados [Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-17 (IL-17) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)] em pacientes com esquizofrenia (na fase aguda e após a remissão) em comparação aos controles, geralmente descobrindo que os pacientes apresentam aumento de citocinas pró-inflamatórias um prognóstico ruim na esquizofrenia (Miller; Goldsmith, 2017; Momtazmanesh; Zare-Shahabadi; Rezaei, 2019; Sun *et al.*, 2023).

Elevações significativas nos níveis de várias interleucinas, sugerindo uma ligação entre a inflamação e a patogênese da doença. Interleucinas pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-6 são frequentemente encontradas em pacientes com esquizofrenia, indicando ativação microglial e neuroinflamação. A IL-2 também apresenta níveis aumentados, sugerindo ativação imunológica contínua. Por outro lado, interleucinas anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10 têm níveis reduzidos, indicando um desequilíbrio na resposta inflamatória. Alterações em IL-8 e IL-12 também foram observadas, reforçando a ideia de uma disfunção imunológica na esquizofrenia. Esses achados ressaltam a importância da inflamação na doença e sugerem novos caminhos terapêuticos focados na modulação do sistema imunológico (Golimbet *et al.*, 2022; Golimbet *et al.*, 2022; Herniman *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2023).

A exposição à ativação imunológica no útero devido a doenças maternas, níveis aumentados de marcadores inflamatórios na infância e infecções no início da vida foram todos associados ao desenvolvimento posterior de esquizofrenia ou sintomas semelhantes à esquizofrenia em estudos clínicos e pré-clínico (Müller, 2018; Kelly; McEvoy; Miller, 2019).

Há a hipótese de que a disfunção da barreira hematoencefálica pode resultar de múltiplos estressores ambientais, como infecção perinatal, traumatismo craniano, uso de substâncias e

traumas na infância, bem como influenciada pela predisposição genética e alterações estruturais do cérebro. A disfunção da barreira pode então deixar o cérebro vulnerável a patógenos periféricos e mediadores imunológicos, resultando em mais rupturas da barreira e neuroinflamação central (Pollak *et al.*, 2018; Greene; Hanley; Campbell, 2020).

1.5.4 Hipótese Neurodesenvolvimental

A hipótese neurodesenvolvimental da esquizofrenia propõe que os genes essenciais no desenvolvimento cerebral estão sujeitos a interações gene-ambiente, especialmente durante o segundo trimestre da gestação, no desfecho clínico da esquizofrenia (Mueser; McGurk, 2004; Weinberger, 1996; Fatemi; Folsom, 2009).

Essas interações do gene-ambiente resultam na interrupção das trajetórias normais do desenvolvimento cerebral, na desorganização do sistema límbico e em desequilíbrios neuroquímicos, notadamente no sistema dopaminérgico (Weinberger, 1995; Feinberg, 1982; Schmitt *et al.*, 2014).

É sabido que o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) em todos os vertebrados é através da formação de uma dobra especializada de tecido ectodérmico chamada tubo neural, a partir do qual a medula espinhal e o cérebro se diferenciam posteriormente (Rice; Barone, 2000). Em A formação do tubo neural ocorre aproximadamente no meio da gestação em roedores, no dia gestacional(dg) 10,5–11 e 9–9,5 em ratos e camundongos, respectivamente, com o nascimento ocorrendo tipicamente no dg 20–21, contrariamente em humanos, esse evento ocorre mais cedo durante o desenvolvimento pré-natal, entre o dg 24 e 28 (3–4 semanas) de um período de gestação de 266–280 dias (40 semanas) (Semple *et al.*, 2013).

Esta fase é caracterizada em que o cérebro do feto passa por mudanças essenciais que serão fundamentais para seu desenvolvimento neurológico após o nascimento. Os principais aspectos desse neurodesenvolvimento incluem: crescimento do cérebro, formação dos sulcos e giros, mielinização dos neurônios, desenvolvimentos de sinapses maturação de funções essenciais (Siegel, 2020).

De acordo com pesquisadores, a alteração mais crítica ocorreria durante os estágios finais do desenvolvimento cerebral, quando o cérebro passa por uma revisão de suas conexões sinápticas e alcança seu crescimento final por volta dos 20 anos. Essa teoria ficou conhecida como mielinização, poda sináptica e estabelecimento de conexões cortico-corticais (Weinberger, 2017 ; Feinberg, 1982; Randall, 1983).

Os processos compartilhados incluem neurogênese, mielinização, sinaptogênese e poda neuronal e sináptica. Em geral, os roedores altriciais apresentam maior imaturidade do sistema nervoso central (SNC) ao nascer e desenvolvimento pós-natal acelerado em comparação aos humanos, nos quais o desenvolvimento prolongado de certos processos, como mielinização neocortical e maturação sináptica, se estendem até a idade adulta (Zeiss, 2021; Andersen, 2003). Nos humanos, os processos de nascimento, migração e morte neuronal ocorrem de maneira coordenada e estão em grande parte concluídos ao nascer, podendo se estender até cerca de 18 meses de idade no córtex pré-frontal (Sanai *et al.*, 2011).

O aumento dos processos neuronais, formação de sinapses e maturação de sistemas neurotransmissores é concluída na primeira infância (Huttenlocher; Dabholkar, 1997).

A maturação do córtex pré-frontal ocorre aproximadamente entre os 17 e 25 anos na idade em humana (Lenroot; Giedd, 2006) quando em comparação com o dia pós-natal do animal que é no PN90 (Sowell *et al.*, 2001).

Insultos variados que ocorrem nas fases iniciais do neurodesenvolvimento podem impactar negativamente a maturação cerebral posterior ao nascimento, resultando em um aumento da vulnerabilidade à esquizofrenia. Portanto, um modelo mais apropriado para o neurodesenvolvimento seria aquele em que ocorre algum tipo de insulto precoce pré, peri ou pós-natal, seguido por um longo período latente durante a maturação cerebral, culminando no início das psicoses no final da adolescência ou início da vida adulta (Nestler; Hyman, 2010; Insel, 2010 ; Prado, 2020).

Podemos ainda elencar fatores que promovam essas interações como, infecções durante a gravidez que ativam o sistema imunológico materno e podem desencadear neuroinflamação do cérebro fetal durante o neurodesenvolvimento. A neuroinflamação grave durante a gravidez tem sido associada a partos prematuros, abortos e microcefalia (Ganguli; Chavali, 2021).

Evidências de estudos em animais sugerem que os sintomas relacionados à esquizofrenia podem ser induzidos por infecções virais com, por exemplo, *Influenza A* e *Citomegalovírus* (Elgueta *et al.*, 2022) ou indução perinatal de neuroinflamação com, por exemplo, Poly I:C, que imita respostas imunes inatas antivirais (Ding *et al.*, 2019).

Como mencionado as alterações estruturais, fatores ambientais, genéticos, neuroinflamação e insultos variados ainda no neurodesenvolvimento, as psicoses geralmente têm início no final da adolescência e início da idade adulta, por volta dos 18 a 25 anos e nesse período, algumas estruturas cerebrais, como o córtex pré-frontal, ainda estão em pleno desenvolvimento (Murray *et al.*, 2017; Insel, 2010).

Assim, nos últimos vinte anos, as pesquisas têm se voltado para a realização de estudos que desenvolvam modelos neurodesenvolvimentais de esquizofrenia, com o objetivo de identificar processos etiológicos nos quais o cérebro, após eventos desencadeantes específicos, se desenvolve ao longo do tempo em um padrão semelhante ao de um "cérebro esquizofrênico" (Meyer; Feldon, 2012).

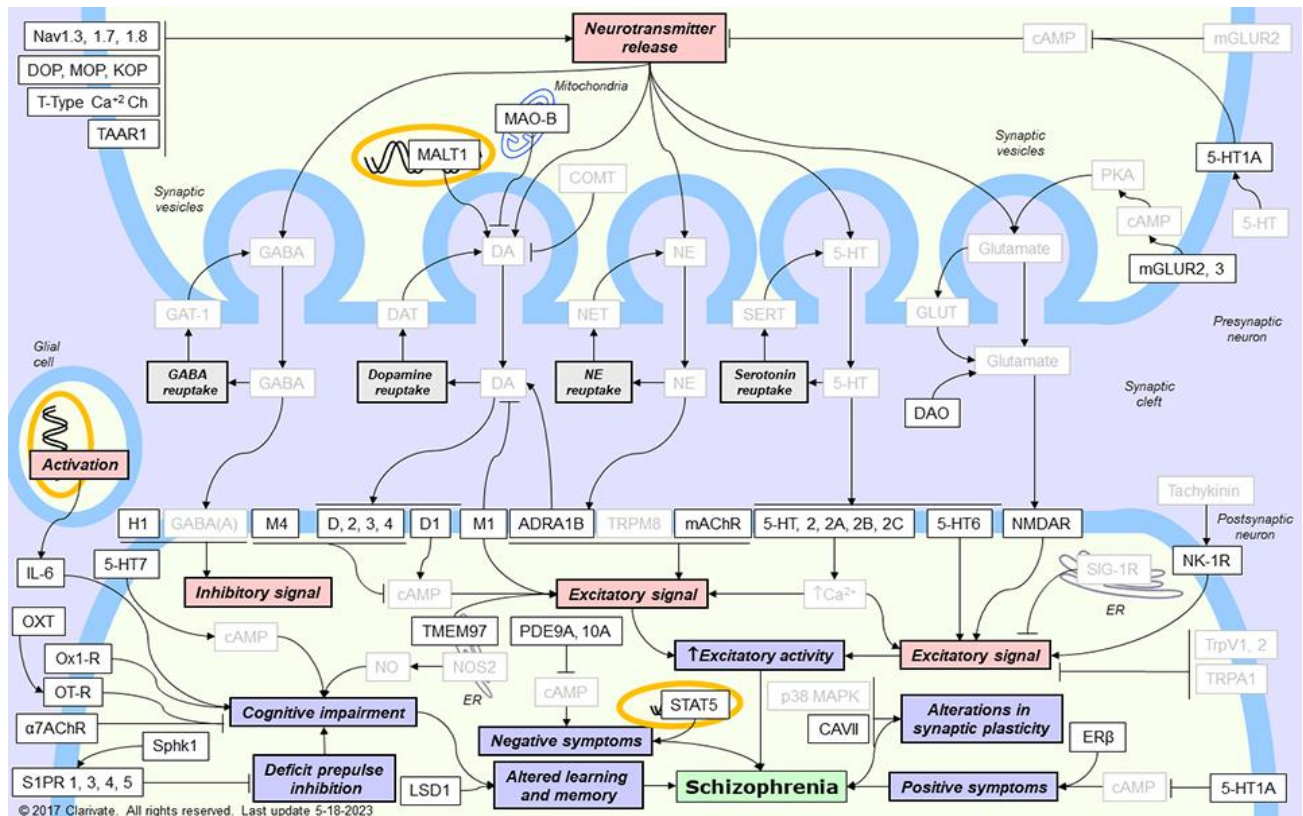
Para avaliação, estudo e busca de fatores etiológicos, a análise de sintomas e sinais em pacientes é muito importante. No que se refere a avaliações anatômicas, um dos achados mais consistentes é o alargamento dos ventrículos cerebrais, incluindo os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo, seu alargamento sugerem uma redução no volume de tecido cerebral, o que pode estar associado a anormalidades no desenvolvimento cerebral ou à perda de massa cerebral ao longo do tempo (Costas-Carrera *et al.*, 2020).

Observa-se que a esquizofrenia é caracterizada pela disfunção complexa dos neurotransmissores, especialmente a hiperatividade dos receptores de dopamina na via mesolímbica. Além da tradicional teoria dopaminérgica, novas pesquisas exploram o papel do sistema glutamatérgico, processos neuroinflamatórios e anormalidades no desenvolvimento cerebral.

O tratamento tem evoluído consideravelmente ao longo das décadas, principalmente envolvendo antipsicóticos, que bloqueiam os receptores de dopamina, mas novas terapias estão sendo desenvolvidas para abordar esses diferentes mecanismos neurobiológicos e melhorar os resultados para os pacientes.

A seguir, a figura 4 oferece uma representação abrangente de uma paisagem celular e molecular, destacando uma rede complexa de conexões. Esta visualização permite a identificação e focalização de alvos terapêuticos atuais para o tratamento da doença, além de proporcionar uma compreensão detalhada sobre suas ações biológicas. As setas presentes na figura indicam efeitos positivos, enquanto os traços sinalizam efeitos negativos. Para facilitar a interpretação, os alvos avaliados, que são aqueles associados a medicamentos atualmente em desenvolvimento ativo para a doença, estão destacados em cores mais vivas. Em contraste, os alvos que não estão validados ou têm menor relevância estão representados em cinza ou por símbolos mais claros.

Figura 4 - Representação Celular e Molecular dos Alvos Terapêuticos



Fonte: Clarivate.2017. Alvos da Esquizofrenia

<https://d3iav8qsvi1z2d.cloudfront.net/dbr/root/backgrounders/schizophrenia_targetscape.jpg>

Estes alvos de tratamento da esquizofrenia visam principalmente reduzir os sintomas positivos, como alucinações e delírios, que estão frequentemente associados à hiperatividade dos receptores de dopamina na via mesolímbica. Além disso, o tratamento busca controlar os sintomas negativos, como apatia e retraimento social e os sintomas cognitivos, incluindo dificuldades de memória e concentração. A abordagem terapêutica inclui o uso de antipsicóticos para modular a atividade dopaminérgica e outras intervenções psicossociais para melhorar o funcionamento global do paciente, comparando diferentes estratégias de tratamento conforme estão representados na tabela 1 (Yang; Tsai, 2017; Sonnenschein; Grace, 2021).

Tabela 1 - Alvos de Tratamento e sintomas da Esquizofrenia.

Hipóteses	Estratégia	Alvo
Dopamina	Melhorar a aderência no medicamento	Estabilizadores dopaminérgicos
Glutamato	Melhorar os sintomas negativos e cognitivos	Agonista de NDMA-R, AMPA -R ou receptores metabotrópicos
Serotonina	Melhorar nos sintomas negativos e cognitivos	Agonista 5-HT1A, inibidores da recepção 5-HT, agonistas e antagonistas 5-HT2C e antagonistas de 5-HT3, 5-HT6 e 5-HT7
GABA	Melhorar o tratamento dos sintomas psicóticos	Agonista seletivos GABA-A
Acetilcolina	Melhorar sintomas cognitivos	Agonista de α Nicotínico Agonista de M1 muscarínico
Inflamação	Melhorar o tratamento dos sintomas psicóticos no início da doença	Citocinas

Fonte: Adaptado de Monte, A.S. 2017.

É sabido que alguns pacientes apresentam resistência ao tratamento é caracterizada pela falta de resposta adequada aos antipsicóticos convencionais, mesmo em doses adequadas e por um período suficiente. Este subgrupo de pacientes enfrenta desafios significativos devido à persistência dos sintomas positivos, negativos e cognitivos, apesar do tratamento contínuo. O manejo clínico desses casos frequentemente envolve a exploração de estratégias alternativas, como o uso de antipsicóticos de segunda linha e terapias combinadas (Seppälä *et al.*, 2021; Correll; Howes, 2021; Nucifora *et al.*, 2019).

O estudo da fisiopatologia da esquizofrenia se apresenta com uma constante evolução e a busca por tratamentos mais eficazes e com menos efeitos adversos é uma das prioridades na pesquisa psiquiátrica (Rognoni; Bertolani; Jommi, 2021; Peng *et al.*, 2018).

1.7 Sistema Imunológico e a Esquizofrenia

O sistema imunológico é uma organização de células e moléculas com papéis especializados na proteção/defesa contra infecções. Existem dois tipos diferentes de respostas a microrganismos invasores. Respostas inatas (naturais) ocorrem como primeira linha de defesa, atuando de maneira rápida ao agente infeccioso. Ela é composta por barreiras físicas e químicas, células e proteínas que confirmam padrões comuns em patógenos. Enquanto as respostas adquiridas (adaptativas) é a segunda linha de defesa, ativada quando uma resposta inata não é suficiente para eliminar a infecção. Ela é altamente específica para cada patógeno e tem a capacidade de gerar memória imunológica, o que melhora a resposta a infecções repetidas. As respostas inatas usam células fagocíticas (neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas), células que liberam mediadores inflamatórios (basófilos, mastócitos e eosinófilos) e células NK. As respostas adquiridas (adaptativas) usam os linfócitos T citotóxicas (CD8+), células T auxiliares (CD4+) e células de memória (Tmemória) (Delves; Roitt, 2000; Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; McComb *et al.*, 2019).

As células T auxiliares são um tipo de linfócito, uma categoria de glóbulos brancos, que desempenham um papel fundamental na resposta imunológica adaptativa, ou seja, na defesa do corpo contra patógenos específicos, como vírus, bactérias e células tumorais e são essenciais para a regulação e ativação de outras células imunológicas. Existem subtipos de células T auxiliares. As células Th1 promovem a resposta imunológica celular, essencial na defesa contra patógenos intracelulares, como vírus e algumas bactérias. Elas produzem citocinas, como interferon-gama (IFN- γ), que ativam macrófagos e aumentam a resposta inflamatória. Essa resposta é frequentemente associada a doenças inflamatórias e autoimunes. As células Th2, por outro lado, estão envolvidas na resposta imunológica humoral, que combate patógenos extracelulares, como parasitas e alérgenos. Elas são produtoras de citocinas como interleucina-4 (IL-4) e interleucina-5 (IL-5), que estimulam a produção de anticorpos pelas células B e são importantes na defesa contra alergias e reações alérgicas. Th17 são responsáveis pela defesa contra infecções bacterianas e fúngicas extracelulares que não são eliminados pelas respostas Th1 ou Th2. (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

O sistema imunológico é parte integrante de processos fisiológicos fundamentais, como desenvolvimento, reprodução e cicatrização de feridas, e uma estreita interação entre o sistema imunológico e outros sistemas do corpo, como metabolismo, sistema nervoso central e sistema cardiovascular (Sattler, 2017).

Estamos constantemente expostos a microrganismos que entram em nosso corpo por meio da respiração, ingestão ou que vivem em nossa pele e membranas mucosas. Se esses microrganismos conseguem penetrar e causar doenças, isso depende tanto de sua capacidade patogênica (seus fatores de virulência) quanto da eficácia dos mecanismos de defesa do nosso corpo (Parkin; Cohen, 2001), provocando a inflamação ao ser reconhecido pelo sistema imune.

A inflamação é um mecanismo essencial do sistema imunológico, ativado em resposta a infecções ou lesões nos tecidos, desempenhando um papel crucial na proteção do organismo. Ela pode ser de natureza aguda ou crônica. A inflamação aguda é uma ocorrência rápida e de curta duração, que tem como objetivo eliminar o agente agressor e iniciar o processo de peças teciduais. Em contraste, a inflamação crônica ocorre quando uma resposta inflamatória persiste por longos períodos, mesmo após a remoção do estímulo inicial e está frequentemente associada a doenças autoimunes e neurodegenerativas (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

A resposta inflamatória que ocorre no sistema nervoso central (SNC) é chamada de neuroinflamação, esta envolve a ativação de células gliais, como micróglia (que constitui cerca de 10% da massa de células cerebrais) (Hanisch; Kettenmann, 2007) e astrócitos, em resposta a danos, infecções ou outros estímulos encontrados. Historicamente, o cérebro tem sido considerado um local imunologicamente privilegiado, protegido pela barreira hematoencefálica (Carson *et al.*, 2006), mas é sabido que a micróglia derivam também do sistema hematopoiético (Hanisch; Kettenmann, 2007). Em resposta à inflamação sistêmica, a microglia libera mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas (Ermakov *et al.*, 2022; Dawidowski *et al.*, 2021) que se ligam a receptores específicos nos neurônios e afetam os neurotransmissores, a plasticidade sináptica e as concentrações de cortisol, levando a mudanças no humor, cognição e comportamento (Dantzer *et al.*, 2008; Miller; Maletic; Raison, 2009), podendo causar danos neuronais e contribuir para o desenvolvimento de diversas condições neurológicas e psiquiátricas, como Alzheimer (Canetta *et al.*, 2014), Parkinson, esclerose múltipla e esquizofrenia (Lyman *et al.*, 2014; Khandaker *et al.*, 2015; Gangadin *et al.*, 2024).

A associação entre esquizofrenia e o sistema imunológico foi postulada há mais de um século e é apoiada por estudos epidemiológicos que sugerem ligações com infecção e inflamação sistêmica (Miller; Maletic; Raison, 2009; Brown; Derkits, 2010).

Estudos apresentam fatores para esta associação como as infecções maternas durante a gravidez, confirmadas por sorologia e causadas por patógenos como *influenza*, *herpes simplex tipo 2*, *citomegalovírus* e *Toxoplasma gondii*, bem como infecções virais e bacterianas não específicas foram associadas a um maior risco de esquizofrenia na população adulta (Khandaker *et al.*, 2013, 2012). Além disso, níveis elevados de proteína C-reativa materna também estão

relacionados a essa condição (Canetta *et al.*, 2014). Além da prevalência de condições autoimunes é aumentada em pessoas com esquizofrenia e seus parentes de primeiro grau não afetados (Eaton *et al.*, 2006). Assim, as ligações entre esquizofrenia e uma série de infecções e condições autoimunes sugerem uma via subjacente comum, provavelmente envolvendo a resposta imune inflamatória (Khandaker *et al.*, 2015).

Os subconjuntos Th foram inicialmente classificados como células Th1 e Th2 com base em sua capacidade de produzir diferentes padrões de citocinas e desempenhar diferentes funções efectoras (Mosmann *et al.*, 1986). Um novo subconjunto de células Th, denominado células Th17, foi identificado, que desempenha papéis críticos na infecção, autoimunidade e inflamação, particularmente nas superfícies mucosas dos pulmões, pele e intestino (Weaver *et al.*, 2013; Bettelli *et al.*, 2008). Pesquisas emergentes indicam que as células Th17 podem infiltrar o sistema nervoso central (SNC) através das vênulas capilares e pós-capilares da BHE, rompendo as junções estreitas da BHE por meio dos efeitos diretos da IL-17A e IL-22 nas células endoteliais (Kebir *et al.*, 2007). Ela está ligada a distúrbios atópicos, inflamatórios e autoimunes.

Os fatores/mecanismos de risco que levam à inflamação de baixo grau na esquizofrenia são diversos e incluem agentes infecciosos, estresse, trauma, toxinas ambientais, vulnerabilidade genética, inatividade física, obesidade, dieta inadequada e interrupção do sono. As células Th17 podem romper a barreira hematoencefálica, infiltrar o sistema nervoso central e, junto com outras citocinas e micróglia, levar à neuroprogressão por meio de neuroinflamação na esquizofrenia (Debnath; Berk, 2014; Müller, 2018).

1.8 Genes associados a neuroinflamação e a esquizofrenia

Tradicionalmente, a pesquisa sobre 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 desta doença (Müller *et al.*, 2015).

A neuroinflamação é caracterizada por uma resposta inflamatória no sistema nervoso central, tem sido apontada como um possível fator que contribui para o desenvolvimento e a progressão da esquizofrenia. Estudos clínicos indicam a ativação da micróglia, as células imunológicas do cérebro, em pacientes com esquizofrenia, além de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), tanto no líquido cefalorraquidiano quanto no sangue periférico desses indivíduos (Steiner *et al.*, 2006;

Müller *et al.*, 2015). Esses achados sugerem que a neuroinflamação desempenha um papel relevante na patogênese da esquizofrenia (de Souza Martins *et al.*, 2023).

A relação entre neuroinflamação e os genes associados à esquizofrenia pode ser explorada através de várias vias moleculares que integram a resposta inflamatória e os mecanismos genéticos. Genes como *IGF1*, *GPER*, *Rela*, *CREB*, *TCF4*, *TLR4*, *IL-6*, e *IFN-γ* estão envolvidos em processos biológicos que podem influenciar a neuroinflamação, a sinalização imunológica e, conseqüentemente, a patogênese da esquizofrenia.

1.5.1. *IGF1* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1)

O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) é um mediador trófico regulado pelo hormônio do crescimento (GH), que pode ser encontrado em sua forma livre ou ligado a proteínas de ligação. Entre essas proteínas, o IGF-1 é a mais abundante no sangue humano, e sua ligação prolonga a meia-vida do próprio IGF-1 (Okamoto *et al.*, 2021). Este fator desempenha um papel crucial na regulação da proliferação, desenvolvimento e crescimento de células neurais (O’Kusky; Ye, 2012), além de ser particularmente importante para o surgimento de sintomas psiquiátricos, contribuindo para o crescimento e desenvolvimento neuronal, incluindo neurogênese e formação de sinapses (Dyer *et al.*, 2016). O IGF-1 também está envolvido na patogênese e progressão de transtornos psiquiátricos, como a depressão maior e a esquizofrenia, conforme demonstrado em estudos pré-clínicos (Trueba-Sáiz *et al.*, 2013) e clínicos (Petrikis *et al.*, 2016; Pejicic *et al.*, 2023). Além disso, há evidências de que vias de sinalização, incluindo a do IGF-1, podem ter um papel em casos de esquizofrenia e outros transtornos tratados com antipsicóticos (Lindenmayer; Nathan; Smith, 2001).

O IGF1 é um hormônio com importantes funções neurotróficas e neuroprotetoras, sendo crucial para o desenvolvimento e a manutenção do sistema nervoso central. Anomalias na sinalização do IGF1 podem estar relacionadas a irregularidades no desenvolvimento cerebral, contribuindo para a manifestação de sintomas esquizofrênicos. Estudos têm mostrado que o IGF1 desempenha um papel significativo na neurogênese e na plasticidade neural, processos frequentemente alterados em indivíduos com esquizofrenia (Altar *et al.*, 2008; Gunnell *et al.*, 2007).

A neuroinflamação mediada pelo *IGF-1* na esquizofrenia pode contribuir para o agravamento dos sintomas cognitivos e psicóticos, afetando a neurogênese, sinaptogênese e a função da microglia. A disfunção nas vias de sinalização do *IGF-1* pode aumentar a

neuroinflamação, prejudicar a conectividade sináptica e alterar a modulação de neurotransmissores como a dopamina, piorando os sintomas (Bhalla *et al.*, 2022).

Estudos preliminares sugerem uma associação entre os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*IGF-1*) e melhorias nos comprometimentos cognitivos em um subgrupo de pacientes com esquizofrenia. O *IGF-1*, conhecido por seu papel no desenvolvimento neuronal e na plasticidade sináptica, pode atuar de forma benéfica em funções cognitivas como memória e aprendizagem (Petrikis *et al.*, 2016).

1.5.2. GPER (Receptor de Estrogênio Acoplado a Proteína G):

É um gene que codifica um receptor de estrogênio que participa da sinalização celular mediada por este hormônio. Estudos sugerem que o estrogênio possui efeitos neuroprotetores (Seeman, 2012 ; Liu *et al.*, 2012) e pode influenciar diversas funções cerebrais, tais como cognição social, aprendizagem e memória. É amplamente distribuído no cérebro, com alta expressão particularmente no hipotálamo, hipocampo, substância negra, medula oblonga e hipófise de animais de laboratório (Ghimire; Howlett, 2020 ; Gabor *et al.*, 2015).

Diversos estudos demonstraram os múltiplos papéis do GPER-1 na modulação da plasticidade neuronal, nos processos de aprendizagem e na formação de memória. O GPER-1 parece atuar regulando a comunicação sináptica e influenciando a sinalização intracelular de cálcio, um íon crucial para a plasticidade sináptica e a consolidação da memória. Além disso, sua ativação foi associada ao aumento da neurogênese hipocampal, uma área chave para a aprendizagem e memória (Zhang *et al.*, 2023). Além de desempenhar um papel na modulação de vários efeitos do estrogênio no sistema nervoso, incluindo a regulação da liberação do hormônio luteinizante e as oscilações de cálcio em neurônios de primatas (Maggiolini; Picard, 2010; Noel *et al.*, 2009; Hammond *et al.*, 2012; Hawley *et al.*, 2014).

O mecanismo pelo qual o GPER aumenta o cálcio intracelular envolve a ativação de proteínas G, que estimulam a fosfolipase C (PLC). Essa enzima hidrolisa o fosfolípido PIP2 (fosfatidilinositol-4,5-bifosfato), liberando IP3 (inositol trifosfato). O IP3 se liga aos receptores de IP3 localizados no retículo endoplasmático, levando à liberação de cálcio armazenado no interior dessa organela para o citoplasma. Esse aumento de cálcio intracelular pode ter efeitos importantes em processos como a regulação da proliferação celular, apoptose e sinalização neuronal (Rang, 2016).

Alterações na sinalização estrogênica, mediadas pelo GPER, têm sido associadas a disfunções neurológicas e psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia. O papel do estrogênio na

modulação da neurogênese e da plasticidade sináptica pode ser crucial para entender como variações no GPER afetam a susceptibilidade a esse transtorno. GPER apresenta uma função relevante a esquizofrenia, a função celular, capaz de regular os estoques intracelulares de Ca^{2+} (Berridge, 2014).

1.5.3 Relação (Subunidade p65 do Fator de Transcrição NF- κ B)

O fator nuclear-kappa B (NF- κ B), um fator de transcrição prototípico, regula a expressão de citocinas. Por outro lado, o NF- κ B pode ser ativado por citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β e TNF- α , e em resposta a vários estressores celulares (Baeuerle, 1991; Hashimoto *et al.*, 2011). Alterações na expressão de citocinas na esquizofrenia foram extensivamente estudadas. Os níveis de citocinas, como interleucina-1 β (IL-1 β), antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), são aumentados no plasma e no fluido cerebrospinal de pacientes com esquizofrenia (Potvin *et al.*, 2008).

A via de sinalização do fator nuclear- κ B (NF- κ B) foi reconhecida como um importante regulador do crescimento e da plasticidade neural no sistema nervoso em desenvolvimento e maduro. O NF- κ B é constitutivamente ativado em neurônios, regulando a expressão de um número cada vez mais reconhecido de genes envolvidos na sobrevivência celular, plasticidade sináptica e memória no cérebro adulto (Roussos *et al.*, 2013; Mattson *et al.*, 2000).

Primeiro, NF- κ B é ativado por citocinas, fatores neurotróficos, como BDNF e glutamato, que têm sido fortemente associadas a neuroinflamação. Essas descobertas apoiam a hipótese de que alterações nas citocinas e no NF- κ B, que causam respostas inflamatórias anormais, podem contribuir para a patogênese da esquizofrenia. (Roussos *et al.*, 2013; Hashimoto *et al.*, 2011).

1.5.4. CREB (Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao cAMP):

O gene CREB codifica um fator de transcrição nuclear que regula a expressão de genes envolvidos na neuroplasticidade sináptica e na memória (Sakamoto; Karelina; Obrietan, 2011), regulando positivamente ou negativamente (Craft *et al.*, 2012). Isso pode resultar em doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, como esquizofrenia, doença de Alzheimer e depressão. A

forma fosforilada do CREB (p-CREB) é ativa, tornando-o um fator crucial e um dos principais reguladores dos fatores neurotróficos (Kutlu; Kose; Akillioglu, 2023).

A atividade da CREB nos neurônios tem sido correlacionada com vários processos intracelulares, incluindo proliferação, diferenciação, sobrevivência, potenciação sináptica de longo prazo, neurogênese e plasticidade neuronal (Kitagawa *et al.*, 2017; Landeira *et al.*, 2018).

Segundo American Psychiatric Association, 2013, as deficiências cognitivas, incluindo vários déficits de aprendizagem (APA, 2013) e memória, caracterizam os indivíduos com esquizofrenia e estão correlacionadas de forma relativamente consistente ao resultado funcional dos pacientes (González-Blanch *et al.*, 2010)

O CREB (cAMP response element-binding protein) é um fator de transcrição que desempenha um papel essencial na regulação de genes envolvidos na plasticidade sináptica e na memória. Alterações na ativação do CREB, seja por aumento ou diminuição de sua atividade, estão diretamente relacionadas à capacidade de formação e consolidação de memórias, e essas mudanças têm implicações na esquizofrenia, onde os déficits de memória são sintomas comuns (Rang, 2016).

O CREB, quando ativado por sinais extracelulares como o aumento de cálcio intracelular, promove a expressão de genes cruciais para a plasticidade sináptica e a formação de memórias, incluindo o BDNF, importante para a sobrevivência e fortalecimento neuronal. Na esquizofrenia, há evidências de que a redução na ativação do CREB está relacionada a déficits de memória e aprendizado. A diminuição da fosforilação do CREB prejudica a plasticidade sináptica, afetando a consolidação de memórias e a função cognitiva, especialmente em áreas como o hipocampo e o córtex pré-frontal (Avgan *et al.*, 2017; Ohayon; Yitzhaky; Hertzberg, 2020).

A ablação de CREB resulta em degeneração neuronal no hipocampo e corpo estriado (Dawson; Ginty, 2002), contribuindo para a patogênese de doenças neurodegenerativas e transtornos de humor, como esquizofrenia e depressão (Wang *et al.*, 2015).

Além de seu papel em doenças neurodegenerativas, propõe-se também que CREB esteja envolvido no processo de doença de transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia (McGirr *et al.*, 2016).

1.5.5 TCF4 (*fator de Transcrição 4*)

A regulação da expressão gênica mediada pelo TCF4 é crucial para o desenvolvimento neuronal, sendo um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento cerebral e a

manutenção das funções neurais (Jung *et al.*, 2018; Fischer *et al.*, 2014; Mesman; Bakker; Smidt, 2020) e alterações na regulação e o polimorfismo podem levar a anormalidades estruturais e funcionais no cérebro sugerindo que este gene desempenha um papel significativo na susceptibilidade a esquizofrenia (Gao *et al.*, 2020; Quednow; Brzózka; Rossner, 2014).

De acordo com os estudos de Lee *et al.*, 2013, o gene TCF4 é amplamente expresso em estruturas corticais e subcorticais no desenvolvimento e na idade adulta, com expressão proeminente no córtex, hipocampo e em um subconjunto de núcleos hipotalâmicos e amigdaloides (Lee *et al.*, 2013).

De acordo com Ripke *et al.*, 2011 apoiaram ainda mais o TCF4 como um gene de doença para esquizofrenia o que está de acordo com as crescentes evidências que apoiam a sobreposição de fatores genéticos na esquizofrenia e nos transtornos bipolares (Williams *et al.*, 2011; Ripke *et al.*, 2011)

Em modelos animais de esquizofrenia, ausência de TCF4 pode resultar em fenótipo comportamental semelhante aos sintomas da esquizofrenia em humano como déficits cognitivos, alterações no comportamento social e anormalidades motoras e nos cérebros. A ausência de TCF4 pode comprometer a plasticidade sináptica, prejudicando processos de aprendizado e memória (Kennedy *et al.*, 2016) e aprendizado (Thaxton *et al.*, 2018), que são frequentemente afetados na esquizofrenia (Kim *et al.*, 2020).

O TCF4 pode interagir com outras vias de sinalização, como a via do CREB, que está envolvida na plasticidade sináptica e na formação de memória (Hösch, 2022).

Estudos em humanos demonstraram que os alelos de risco associados ao TCF4 podem estar implicados no desempenho cognitivo e potencialmente também em sintomas negativos (Wirgenes *et al.*, 2012; Albanna *et al.*, 2014).

De acordo com os estudos de Wirgenes *et al.*, (2012), é possível que variantes comuns em genes que controlam o neurodesenvolvimento (Quednow; Brzózka; Rossner, 2014), como o TCF, confirmam o risco para fenótipos relacionados a aspectos do neurodesenvolvimento da psicose.

1.5.6 TLR4 (Receptor Tipo Toll 4)

Os TLRs (Receptores *Toll-like*) são uma família de receptores transmembranares que desempenham um papel vital no início da imunidade inata, reconhecimento de padrões moleculares (PAMPs), dos mecanismos inflamatórios e são capazes de desencadear respostas pró-inflamatórias ou antivirais, apresentando papéis fisiológicos no neurodesenvolvimento,

homeostase, neurogênese adulta, neuroplasticidade, aprendizagem e memória, são importantes tanto nas respostas imunes periféricas quanto na plasticidade neuronal (García Bueno *et al.*, 2016; Li; Kéri, 2020).

Existem 9 tipos funcionais humanos, os quais são encontrados tanto na superfície celular quando nas membranas endossomais (Akira; Takeda, 2004; O’neill; Golenbock; Bowie, 2013). O TLR2 (Toll-like receptor 2) e o TLR4 (Toll-like receptor 4) são receptores de reconhecimento padrão (PRRs) que desempenham papéis cruciais no sistema imunológico inato, sendo responsáveis por detectar padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs). No sistema nervoso central (SNC), esses receptores são expressos em diversos tipos de celulares, incluindo micróglia, astrócitos, oligodendrócitos e neurônios, e estão envolvidos tanto na neuroproteção quanto na neuroinflamação (Rodríguez, 2024; Monji *et al.*, 2013).

O TLR4 está envolvido na ativação de vias inflamatórias, como a sinalização via NF- κ B, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Níveis elevados dessas citocinas têm sido associados à esquizofrenia, indicando uma conexão entre a hiperativação do TLR4 e a neuroinflamação, comprometendo a integridade da Barreira Hematoencefálica (BHE), permitindo que moléculas inflamatórias e células imunes acessem o sistema nervoso central (SNC) essa ativação alterada foi proposta como um dos processos subjacentes ao início da psicose, alterações neuroquímicas e comportamentais observadas na esquizofrenia (Kang *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2022). Promovendo ainda polimorfismos nos genes T399I e D299G, levantando a hipótese de que essas variantes poderiam apresentar fatores genéticos comuns a patogênese da esquizofrenia (Aflouk *et al.*, 2024; Ayari *et al.*, 2024).

1.5.7 Interleucina – 6 (IL-6)

Há evidências robustas de concentrações circulantes aumentadas de citocinas pró-inflamatórias antes do início da doença (Monji *et al.*, 2013). Estudos epidemiológicos mostraram que a exposição a uma variedade de infecções durante a vida pré-natal e a infância está associada ao aumento do risco de esquizofrenia (Khandaker *et al.*, 2013; Khandaker *et al.*, 2012).

No primeiro episódio psicótico da esquizofrenia, observou-se uma diminuição dos marcadores anti-inflamatórios, como as interleucinas IL-10 e IL-4, enquanto os fatores pró-inflamatórios, como a IL-6, estão aumentados (Lupták *et al.*, 2021). A secreção excessiva de citocinas também foi observada nas células mononucleares do sangue periférico, com a

estimulação da expressão de IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Boerrigter *et al.*, 2017). No líquido cefalorraquidiano de pacientes esquizofrênicos, também foi observada a desregulação na expressão de citocinas (Wang; Miller, 2018) com aumento dos níveis de IL-1, IL-6 e IL-8, TNF- α e IFN γ também foi observado alto risco de sintomas psicóticos subclínicos com diminuição acentuada de sua expressão sob tratamento antipsicótico

A interleucina 6 (IL-6) e seu receptor IL-6R podem ser de interesse particular, pois são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e aumentar sua permeabilidade, atraindo mais agentes inflamatórios locais (Upthegrove; Khandaker, 2020). A inflamação está implicada em alterações estruturais do cérebro subjacentes a transtornos neuropsiquiátricos por meio da microglia e da função astrocítica com poda sináptica desordenada e efeito subsequente no volume da substância cinzenta (KHANDAKER, 2020; Williams *et al.*, 2022).

Estudos também mostraram que biomarcadores inflamatórios periféricos elevados foram associados a uma espessura cortical diminuída e volumes cerebrais (Fillman *et al.*, 2016) em regiões do cérebro responsáveis por algumas das funções cognitivas (por exemplo, atenção, aprendizagem visual, fluência verbal)(Patlola; Donohoe; McKernan, 2023). Estudos também encontraram correlações negativas significativas entre alguns dos biomarcadores inflamatórios e desempenhos cognitivos em pacientes com esquizofrenia (Hope *et al.*, 2015; Ribeiro-Santos *et al.*, 2020), sugerindo um papel crucial desempenhado por mediadores inflamatórios em déficits cognitivos desenvolvidos por pacientes que sofrem de esquizofrenia. No entanto, não há evidências que indiquem a extensão de sua relação (Patlola; Donohoe; McKernan, 2023; (Zhou; Tian; Han, 2021).

É importante notar que a expressão de IL-6 pode ser modulada por fatores genéticos e ambientais, incluindo estresse e infecções, que podem contribuir para a suscetibilidade à esquizofrenia. Além disso, a IL-6 não atua isoladamente; sua interação com outras citocinas, como IL-1 e TNF- α , pode desempenhar um papel importante na patofisiologia da esquizofrenia, criando um ambiente inflamatório que afeta a função cerebral (Zhou; Tian; Han, 2021).

1.5.8 IFN- γ (Interferon-gama)

A relação entre o interferon-gama (IFN- γ) e a esquizofrenia tem sido objeto de interesse na pesquisa psiquiátrica e imunológica. O IFN- γ é uma citocina produzida principalmente por células T e células NK, e desempenha um papel crucial na resposta imunológica, especialmente na defesa contra infecções (Dinarelli, 2000; Momtazmanesh; Zare-Shahabadi; Rezaei, 2019;

Frydecka *et al.*, 2018). Estudos indicam que indivíduos com esquizofrenia podem apresentar níveis elevados de IFN- γ (Debnath; Berk, 2017 ; Miller *et al.*, 2011). Esse aumento pode estar associado a um estado inflamatório crônico, que é frequentemente observado em pacientes com essa condição (Debnath; Berk, 2017). O IFN- γ pode afetar a função cerebral e a neurotransmissão, influenciando a expressão de receptores e neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina, que estão implicados na esquizofrenia (Kovács *et al.*, 2019).

Além disso, o IFN- γ pode estar relacionado à gravidade dos sintomas psicóticos. Pesquisas sugerem que níveis elevados dessa citocina estão correlacionados com sintomas positivos, como alucinações e delírios. A inflamação mediada por IFN- γ pode interferir na neuroplasticidade e na formação de circuitos neurais, contribuindo para o desenvolvimento dos sintomas esquizofrênicos (Kovács *et al.*, 2019).

No entanto, é fundamental reconhecer que a relação entre neuroinflamação e esquizofrenia é complexa e ainda não totalmente elucidada. A causalidade direta entre esses fenômenos ainda não foi confirmada, o que ressalta a necessidade urgente de mais pesquisas para esclarecer a natureza precisa dessa interação. No entanto, é fundamental reconhecer que a relação entre neuroinflamação e esquizofrenia é complexa e ainda não totalmente elucidada. A causalidade direta entre esses fenômenos ainda não foi confirmada, o que ressalta a necessidade urgente de mais pesquisas para esclarecer a natureza precisa dessa interação (de Souza Martins *et al.*, 2023).

A compreensão da relação entre os genes *GPER*, *IGF1*, *CREB*, *RELA*, *TCF4*, *TLR4*, *IL-6*, *IFN- γ* e a esquizofrenia oferece insights valiosos sobre os mecanismos biológicos subjacentes a este transtorno. Cada um desses genes desempenha um papel crucial na regulação de processos neurais fundamentais, e suas disfunções podem contribuir para a complexa etiologia da esquizofrenia. Estudos futuros devem continuar a explorar essas associações para desenvolver intervenções terapêuticas mais eficazes.

1.9 Modelos Animais como modelo experimental e Poly I:C

Os modelos animais desempenham um papel crucial na pesquisa das bases patológicas, possíveis abordagens terapêuticas para doenças humanas, permitindo uma compreensão mais

profunda dos mecanismos fisiopatológicos e facilitando o desenvolvimento de novas terapias. Cada uma dessas linhagens, como C57BL/6, SWIS, BALB/C, DBA/2 e 129, oferecem vantagens específicas que permitem avanços significativos no entendimento de doenças e no desenvolvimento de novas terapias (Pacheco; Saad; Trevizan, 2012).

Os camundongos C57BL/6 e BALB/c são frequentemente utilizados como modelo em pesquisas relacionadas à esquizofrenia devido a várias características comportamentais podem ser relacionadas aos sintomas da esquizofrenia, como déficit cognitivo, comportamentos de desorganização, resposta alterada a estímulos, alterações neurobiológicas, como desequilíbrios nos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, que são relevantes na patogênese da esquizofrenia. Esses camundongos mostram uma resposta emocional elevada ao estresse e comportamentos de ansiedade, tornando-os adequados para estudos que investigam os mecanismos neurobiológicos e os efeitos de intervenções terapêuticas (Chen *et al.*, 2023). Camundongos BALB/c têm sido utilizados em modelos de estudos relacionados a alucinações e delírios, comportamentos que são centrais na esquizofrenia, permitindo uma melhor compreensão da sua etiologia (Sankoorikal *et al.*, 2006; Brinks *et al.*, 2007).

A relação entre camundongos BALB/c e a esquizofrenia é significativa em estudos que exploram a resposta imune, especialmente a resposta Th2. Os camundongos BALB/c, conhecidos por sua predisposição a reações alérgicas e respostas imunes do tipo Th2, têm sido utilizados em modelos experimentais para investigar os mecanismos subjacentes à esquizofrenia e outras condições neuropsiquiátricas (Wang *et al.*, 2020; Forsthuber; Yip; Lehmann, 1996).

Em particular, a ativação da resposta Th2 pode influenciar a patogênese da esquizofrenia (Dawidowski *et al.*, 2021; Halstead *et al.*, 2023). Estudos indicam que a modulação da resposta imune Th2 pode afetar a neuroinflamação e a função neuroquímica, que são relevantes na esquizofrenia. Por exemplo, a secreção de citocinas como IL-4 e IL-5, que são típicas da resposta Th2, pode impactar a sinalização neuronal e os processos cognitivos associados à doença (Reale; Costantini; Greig, 2021; Fond *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Ao contrário dos estudos em pacientes humanos, esses modelos oferecem vantagens únicas, como a capacidade de observar rapidamente o desenvolvimento da doença, cujo ciclo de vida dos camundongos é significativamente mais curto do que o dos seres humanos, podemos obter *insights* valiosos sobre a progressão da doença em um período mais condensado (Jones; Watson; Fone, 2011).

A utilização de camundongos como modelo animal baseia-se na sua similaridade genética e fisiológica com os humanos, permitindo a extrapolação de dados relevantes para a

saúde humana. No entanto, uma compreensão fundamental é a esplendor entre as idades dos camundongos e as fases de desenvolvimento humano, como descritos na Figura 5 e representados na Tabela 3.

Figura 5 – Representação do desenvolvimento de humanos em comparação com os dias de vida dos camundongos Balb/C

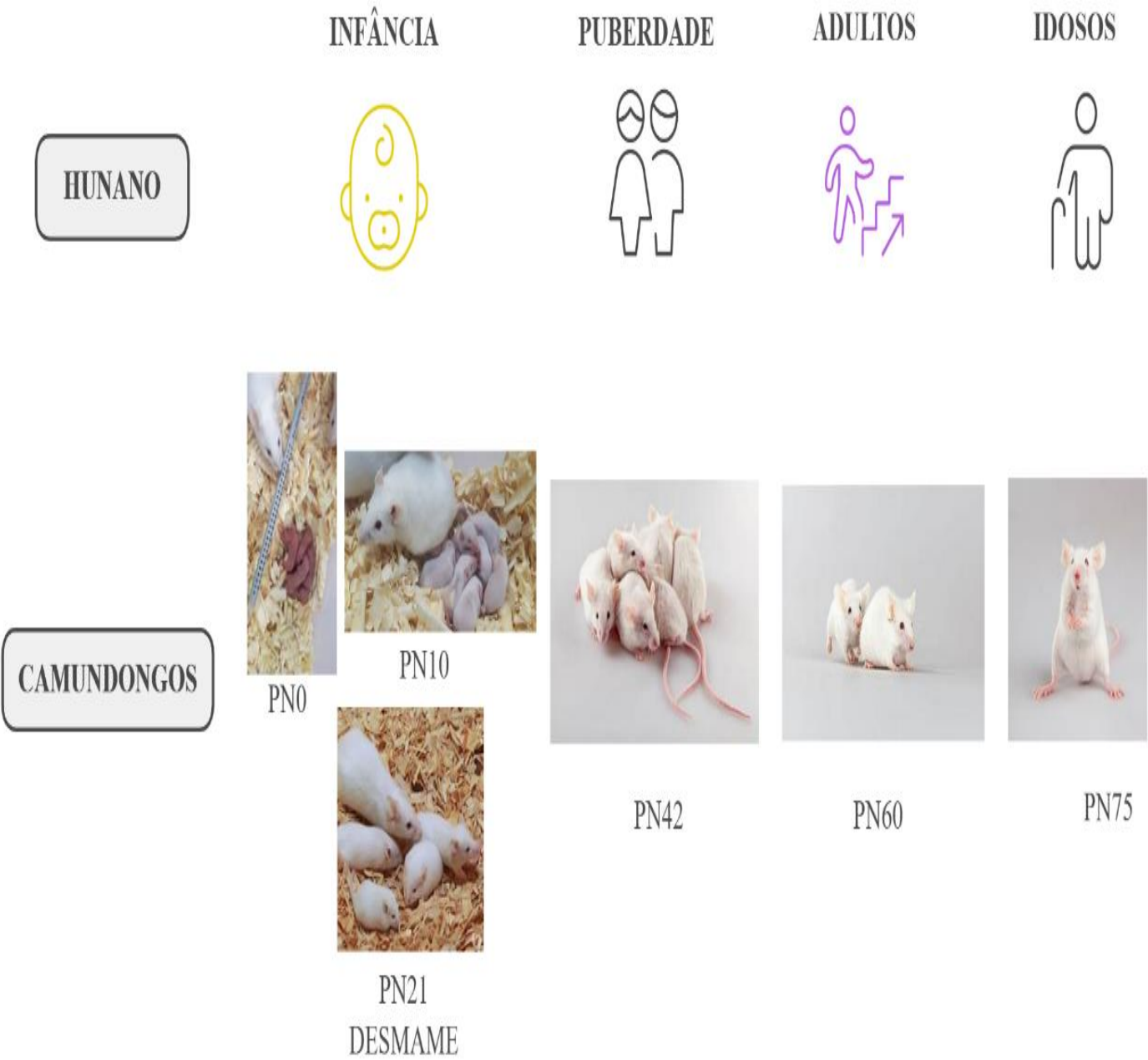


Tabela 3 – Relação entre camundongos e humanos em todos os estágios de crescimento

Estágio de Crescimento	Idade humana (anos)	Idade equivalente dos camundongos (semana)
Infância	1	4
	5	4.8
	10	5.7
Puberdade	15	7.6
	20	10.0
Adultos	30	27.5
	40	45.0
	50	62.5
Idosos	60	68.6
	70	73.3

Tabela adaptada de Shuo Wang, *et al.*, 2020.

Modelos animais de transtornos psiquiátricos heterogêneos complexos são claramente ferramentas pré-clínicas muito valiosas para investigar a base neurobiológica do transtorno. Eles oferecem uma plataforma mais rápida para monitorar a progressão da doença do que em humanos e a oportunidade de realizar monitoramento invasivo de mudanças estruturais e moleculares que fundamentam a causa da doença e testar novas terapêuticas não possíveis em pacientes (Jones; Watson; Fone, 2011). Segundo Giongo, 2022, essa contribuição ajuda a desenvolver modelos animais apropriados para doenças neuropsiquiátricas complexas, como a esquizofrenia, a qual representa um desafio particular (de Souza Martins *et al.*, 2023) e para a sua validação nos modelos experimentais em doenças mentais é necessário, que o modelo seja similar a clínica, etiologia, sintomatologia, fisiopatologia e tratamento (McKinney; Bunney, 1969).

Moran *et al.*, (2016), informa que são necessários três critérios cruciais para validar qualquer modelo experimental para o transtorno: refletir, ao menos parcialmente, a base etiopatologia da doença e reconhecer que, apesar do foco na fase de desenvolvimento neurológico, o início clínico da esquizofrenia ocorre após a puberdade.

A esquizofrenia tem múltipla etiologia, envolvendo interações entre fatores genéticos e ambientais e produzindo complexa disfunção nervosa. Além disso, envolve funções superiores, como abstração e linguagem, impossíveis de serem acessadas em animais e desenvolver modelos animais para doenças neuropsiquiátricas complexas representa um desafio particular (Giongo, 2022; Salgado; Hetem; Sandner, 2006). Nos modelos experimentais de esquizofrenia

é fundamental distinguir os endofenótipos observados nos modelos das próprias abordagens empregadas para explorá-los na busca da compreensão de sua fisiopatológica (Salgado; Hetem; Sandner, 2006).

No contexto da esquizofrenia, a etiologia da doença e os mecanismos patológicos subjacentes aos sintomas ainda não estão completamente elucidados (Nestler; Hyman, 2010), dificultando a reprodução em roedores, o que dificulta as perspectivas futuras (Schmack *et al.*, 2021).

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 micróglia, 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. Os modelos sugerem que a neuroinflamação pode ser um fator contribuinte para os sintomas da esquizofrenia e, portanto, uma área de investigação promissora (Meyer *et al.*, 2008).

A esquizofrenia é uma condição complexa que envolve uma interação de fatores genéticos e ambientais, influenciada também por mecanismos epigenéticos. Inicialmente, foram desenvolvidos modelos animais monofatoriais de esquizofrenia (1-hit), que simulavam sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos da doença. Posteriormente, surgiram modelos mais elaborados que combinavam dois fatores (2-hit), buscando refletir de maneira mais precisa a etiologia multifatorial da esquizofrenia. Nos últimos vinte anos, uma nova abordagem surgiu, introduzindo um terceiro fator (3-hit) no desenvolvimento desse transtorno (Percelay *et al.*, 2024).

Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa têm mostrado alterações comportamentais e pró-inflamatórias relacionadas aos sintomas do tipo esquizofrenia em animais adultos submetidos ao desafio imune viral por Poly I:C, buscando aproximar-se das proposições da hipótese neurodesenvolvimental da esquizofrenia (Custódio *et al.*, 2018; Macêdo *et al.*, 2020; (Monte *et al.*, 2020; Vasconcelos *et al.*, 2021) . Esse modelo compreende um primeiro "desafio" representado por insultos durante o desenvolvimento da infância capazes de induzir disfunções em redes neurais específicas que manifestam sinais e sintomas pré-mórbidos observados em indivíduos que eventualmente desenvolvem esquizofrenia (Monte *et al.*, 2020).

Segundo Dutta e Sengupta, 2016, os camundongos têm uma vida inicial mais curta e acelerada, em comparação com os humanos. Como os estágios de desenvolvimento dos

camundongos não são uniformes em comparação com os humanos, a correlação entre suas vidas inteiras não pode ser usada para determinar os dias humanos em termos de dias dos camundongos e vice-versa, em todos os estágios da vida.

O primeiro estímulo é administrado através da aplicação de Poly I:C nos dias 5, 6 e 7 de vida do animal (Macêdo *et al.*, 2012; Ribeiro, 2013). Este período é utilizado devido representar o terceiro trimestre da gestação humana, um período crítico e suscetível a distúrbios no desenvolvimento fetal (Semple *et al.*, 2013).

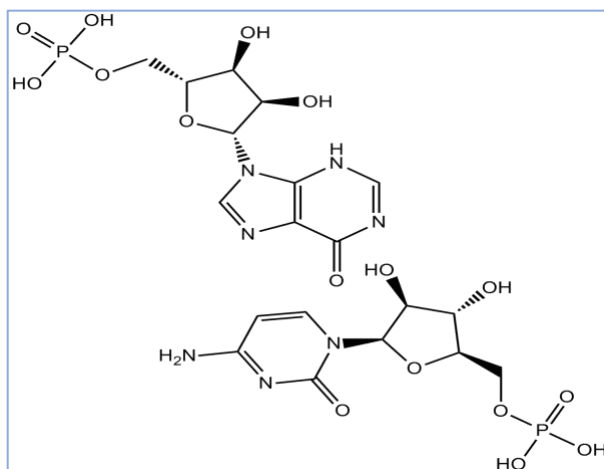
A escolha de usar a ativação imune neonatal com Poly I:C se justifica pelo fato de que essa substância é um análogo de RNA viral, agindo de maneira semelhante e simulando uma infecção. Essa abordagem é adotada durante esse período específico porque corresponde ao equivalente ao primeiro trimestre de gestação humana. Nesse estágio, há uma probabilidade aumentada de desenvolvimento de doenças neurológicas devido a infecções. Assim, a administração de Poly I:C nesse momento crítico visa replicar condições que podem desencadear respostas neurológicas relevantes para a pesquisa em questão. Modelos pré-clínicos têm evidenciado as ramificações da exposição combinada à ativação do sistema imunológico durante o período pré-natal (Giovanoli *et al.*, 2013).

Embora camundongos e ratos tenham sido, e continuem sendo, as espécies privilegiadas para construções de modelos, outras espécies não mamíferas, como o peixe-zebra, são cada vez mais utilizadas (Campbell; Granato, 2020). Embora a avaliação comportamental em peixes ainda seja menos abrangente e detalhada do que em roedores, fatores econômicos aliados à possibilidade de realizar triagens em maiores escalas esses modelos permitem explorar mais amplamente alterações genéticas e de intervenção (Percelay *et al.*, 2024).

1.7 POLY I:C

O ácido poliinosínico:policitidílico (Poly I:C) é um análogo sintético de RNA de fita dupla capaz de mimetizar eficientemente a resposta aguda a patógenos virais (Alexopoulou *et al.*, 2001). Durante a exposição pré-natal, o Poly I:C provoca uma variedade de alterações pró-inflamatórias induzindo a ativação de citocinas pró-inflamatórias através dos receptores Toll-like 3, mimetizando a resposta de fase aguda a uma infecção viral (Macêdo *et al.*, 2012; Rujescu, 2019), figura 6.

Figura – 6 Molécula Bidimensional do Poly I:C



Fonte: [https://www.glpbio.com/Poly I:C-i-c.html](https://www.glpbio.com/Poly%20I:C-i-c.html). Acesso 26/03/2024

Com base nessas informações, o desafio imunológico com Poly I:C tem recebido considerável atenção como um modelo valioso para compreender o desenvolvimento de um "cérebro com características semelhantes a uma doença" após eventos imuno associados no início da vida (Meyer *et al.*, 2010).

Pesquisas com animais indicam que a administração pré-natal de Poly I:C-I:C desencadeia hiperfunção dopaminérgica subcortical e comprometimento cognitivo na descendência, representando um modelo animal do neurodesenvolvimento da esquizofrenia. (Ozawa *et al.*, 2006 ; Meyer; Feldon, 2012).

Evidências em estudos de modelos animais induzidos pelo Poly I:C podem causar déficits comportamentais, que se assemelham com os aspectos positivos, negativos e cognitivos nos animais em idade adulta (PN65) comparados em pacientes esquizofrênicos (Missault *et al.*, 2014).

1.8 Hormônios Sexuais e a Esquizofrenia

Segundo Rossler *et al.*, (2012), a disparidade de gênero na esquizofrenia tem sido estudada há muito tempo. As diferenças se manifestam desde a sua incidência e prevalência, idade de início, sintomatologia, progressão e desfecho (Rössler *et al.*, 2012).

A incidência da esquizofrenia geralmente é mais elevada em homens do que em mulheres, com taxas variando entre 1,2 e 1,5 respectivamente. Apesar dessa disparidade na incidência, a prevalência ao longo da vida não apresenta diferenças significativas entre os sexos. No entanto, ao considerar até os quarenta anos, essa taxa é superior em homens, enquanto após

os quarenta anos, ela se torna mais alta nas mulheres (Häfner, 2019; Sbisa; van den Buuse; Gogos, 2018).

Vários fatores podem estar vinculados a disparidade sexual na esquizofrenia, como o desenvolvimento cerebral mais rápido nas mulheres, diferenças de personalidade e variados fatores de riscos (Rössler *et al.*, 2012 ; Häfner, 2003).

Alguns pesquisadores sugeriram que homens e mulheres podem ter propensões distintas para diferentes subtipos de transtornos psicóticos. Geralmente, os homens têm uma maior propensão a manifestar uma forma mais grave da doença, que se caracteriza por um início mais precoce, maior incidência de problemas no desenvolvimento e na aprendizagem, além de um ajustamento pré-mórbido mais desafiador (Selvendra *et al.*, 2022; Castle; Sham; Murray, 1998). Por outro lado, as mulheres tendem a apresentar um início de sintomas mais tardio, um curso mais brando da doença e uma adaptação pré e pós-mórbida mais favorável (Neill *et al.*, 2020), sendo possível que apresentem respostas diferentes aos antipsicóticos (Markham, 2012). A disparidade sexual existente indica uma sintomatologia diferente (Li *et al.*, 2016).

A intensidade dos sintomas em mulheres com esquizofrenia, assim como o risco de recidiva, ampliam-se no período pós-parto, após a menopausa e durante a fase lútea do ciclo menstrual. Em todos esses estágios, a redução dos níveis de hormônios femininos, principalmente o estrógeno, emerge como um fator comum (Seeman, 1997). Homens com esquizofrenia de início tardio apresentam sintomas de menor intensidade quando comparados àqueles com início precoce (Häfner, 2019).

Homens diagnosticados mais tardiamente com esquizofrenia geralmente manifestam sintomas negativos de forma mais proeminente em comparação com as mulheres. Esses sintomas negativos envolvem retração social, embotamento afetivo, falta de motivação e pobreza de fala, surgindo geralmente de dois a seis anos antes do diagnóstico (Häfner, 2019). Já as mulheres, por outro lado, tendem a exibir mais humor depressivo, impulsividade, afeto inadequado, comportamento sexual inadequado, delírios sexuais e outros sintomas positivos atípicos (Cordeiro, 2021) (tabela 2).

Acredita-se que os hormônios sexuais representem o fator primordial que estabelece as diferenças na manifestação da doença entre homens e mulheres (Sbisa; van den Buuse; Gogos, 2018).

É reconhecido que o estrogênio possui efeitos no âmbito reprodutivo (Findlay *et al.*, 2010). Além disso, desempenha um papel expressivo na cognição e no humor, por meio de seus mecanismos de sinalização e interações com diversos sistemas de neurotransmissores no cérebro, incluindo dopamina, serotonina e glutamato (Colzato; Hommel, 2014). Exerce

potentes efeitos em diversas regiões cerebrais, afetando, consequentemente, o humor, a cognição e o comportamento (Fischer; Gleason; Asthana, 2014).

Os estrogênios desempenham uma função crucial na fisiologia das mulheres, oferecendo proteção contra diversas doenças durante a fase pré-menopausa (Seeman, 2012). A deficiência de estrogênio está significativamente associada à intensidade dos sintomas psiquiátricos em mulheres durante a menopausa. (Hallonquist *et al.*, 1993). O ciclo menstrual, período em que ocorrem flutuações dos hormônios, pode provocar variações na intensidade dos sintomas da esquizofrenia (Macêdo *et al.*, 2020).

Tabela 4 - Resumo das Principais Diferenças de Sexo na Esquizofrenia

Parâmetro Avaliado	Homens	Mulheres
Idade de início (média)	18 anos	Dois picos: 25 e 45 anos
Resposta ao tratamento antipsicótico	Doses ↑	Doses ↓ necessárias até a menopausa
Efeitos colaterais dos antipsicóticos	Distonia ↑	↑ ganho de peso, osteoporose e agranulocitose
Função social	Prejudicada	↓ prejudicada
Predominância de sintomas	Sintomas negativos e cognitivos	Sintomas afetivos e positivos

Adaptado Macêdo *et al.*, 2020.

Com fundamentação nos efeitos protetores do estrogênio observados na esquizofrenia, formulou-se a "hipótese protetora do estrogênio" (Macêdo *et al.*, 2020). Em estudos clínicos (Reilly *et al.*, 2020) e pré-clínicos (Célia Moreira Borella *et al.*, 2016) essa hipótese continua pouco compreendida.

Uma das explicações possíveis para as diferenças sexuais pode ser atribuída aos efeitos neuroprotetores do estrógeno em mulheres. Isso também pode explicar outras disparidades sexuais, como sintomas negativos menos intensos, uma resposta melhor aos antipsicóticos e um início da doença tardio em relação aos homens (Häfner *et al.*, 1993).

Há distinções entre os sexos em relação aos sintomas, idade de início e prevalência de vários transtornos psiquiátricos. Em termos gerais, os homens demonstram maior propensão a distúrbios do neurodesenvolvimento, como esquizofrenia, transtorno do espectro do autismo (TEA) e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), enquanto as mulheres tendem

a ser mais suscetíveis a transtornos depressivos, ansiosos e alimentares. O sexo masculino é um fator importante de risco para o desenvolvimento de distúrbios do neurodesenvolvimento (Hwang *et al.*, 2020). O sexo exerce influência na anatomia do hipocampo, na morfologia dendrítica, neurogênese sináptica e sinalização celular (Vasconcelos *et al.*, 2021 ; Koss; Frick, 2017).

Os hormônios esteroides sexuais influenciam as capacidades cognitivas da população em geral e têm sido associados à fisiopatologia da esquizofrenia (Krysta *et al.*, 2019). Em observações em pacientes idosas, o estrogênio interage com o sistema dopaminérgico, afetando a cognição (Searles; Makarewicz; Dumas, 2018).

Os estrogênios moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMS) e fitoestrogênios têm sido utilizados como adjuvante no tratamento antipsicótico. Vantagens significativas são observadas em mulheres na pré-menopausa. Essas substâncias se ligam tanto aos receptores de estrogênio clássicos ER α e ER β quanto ao receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER) (Kulkarni; Butler; Riecher-Rössler, 2019).

1.9 GPER

A farmacologia e fisiologia do estrogênio e seus receptores são particularmente complexas (Pepermans; Sharma; Prossnitz, 2021; Sharma; Prossnitz, 2021). Por muitas décadas, acreditou-se que as ações do estrógeno eram mediadas exclusivamente pelos receptores nucleares de estrógeno, ER α e ER β (Prossnitz; Arterburn, 2015).

Entretanto, na década de 2000, foi identificado e caracterizado um terceiro receptor de estrógeno, denominado GPR30 ou GPER1, pertencente à família dos receptores acoplados à proteína G. É um receptor intracelular de sete transmembranas e está amplamente distribuído no cérebro (Filardo *et al.*, 2000; Thomas *et al.*, 2005). Atualmente se sabe que os receptores ER α e ER β também desempenham papéis não genômicos.

A síntese e a sinalizações do estrogênio podem ser específicos para tecidos e células e não se limitam a ação como hormônios sexuais, características secundárias femininas e desenvolvimento e funções dos órgãos reprodutivos (Cui; Shen; Li, 2013). Podendo apresentar funções extra gonadais (Behl, 2002).

Segundo Amado 2019 e Sales 2014, os estrogênios exercem sua ação por meio de dois tipos de receptores: os receptores nucleares clássicos (ER α e ER β) e os novos receptores de membrana na superfície celular (GPR30 /GPER) (Amado, 2019; Sales *et al.*, 2014).

Entretanto, o GPR30 também está presente na membrana plasmática das células do hipocampo e hipotálamo, sugerindo que sua interação pode ter efeitos diretos na transmissão neuronal nessas regiões cerebrais (Waters *et al.*, 2015). No cérebro, GPER é um receptor expresso em diferentes partes como córtex pré-frontal, corpo estriado, hipocampo, hipotálamo, núcleos específicos do mesencéfalo e cerebelo de ratos adultos (Hazell *et al.*, 2009).

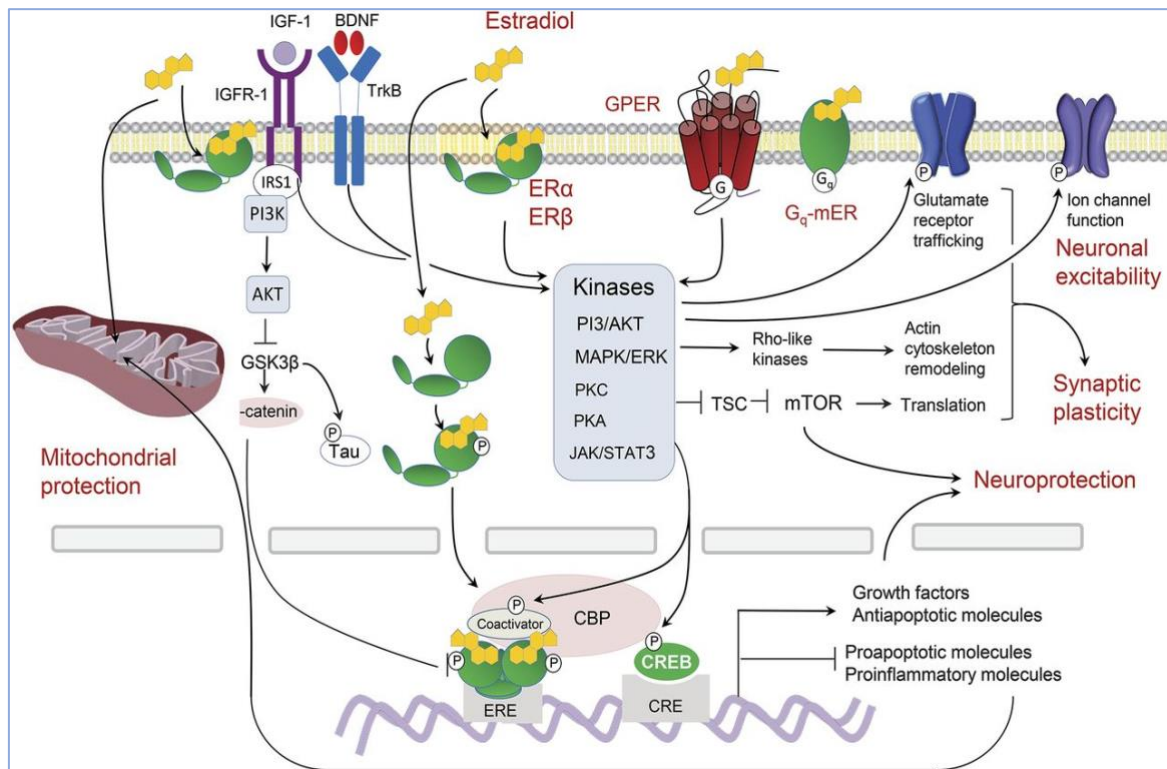
O GPER é um receptor transmembrana de estrogênio que facilita as ações estrogênicas não genômicas. Desencadeia os efeitos rápidos do estrogênio, incluindo seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (Zimmerman *et al.*, 2016).

A partir dos achados, pergunta para avaliar se o tratamento direcionado ao GPER pode ser efetivamente utilizado em pacientes com esquizofrenia, independentemente do sexo. Embora a distribuição de ER α e ER β nos tecidos possa variar entre homens e mulheres, estudos em ratos mostram que a expressão de mRNA do GPER é relativamente estável em todos os tecidos, independentemente do sexo (Hutson *et al.*, 2019).

Os efeitos da ativação do GPER não podem ser generalizados entre os sexos ou entre os tecidos (Macêdo *et al.*, 2020). Além disso, não está claro como diferentes agonistas e antagonistas do GPER funcionam em homens e mulheres com esquizofrenia. Apesar do interesse crescente nesse receptor, ainda há pouco conhecimento sobre seu potencial como alvo terapêutico na esquizofrenia.

Diversas pesquisas indicam que a ativação do receptor-1 de estrogênio acoplado à proteína G (GPER) diminui o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a apoptose, fatores contribuintes para vários distúrbios neurodegenerativos (Correa *et al.*, 2020) (fig.6).

Figura 6 - Mecanismos de sinalização de estrogênio no cérebro



Adaptado de Cersosimo e Benarroch, 2015.

Os estrogênios cerebrais oferecem proteção contra danos neuronais induzidos por insultos através de ambos os tipos de receptores, tanto os receptores nucleares quanto os receptores de membrana na superfície celular (Zhang *et al.*, 2012 ; Zárate *et al.*, 2012).

A evidência de que o GPER está envolvido nas respostas rápidas dos estrogênios no cérebro sugere que, em conjunto com o ERα e o ERβ, o GPER pode desempenhar um papel na regulação da aprendizagem e memória em uma escala de tempo rápida (x'xGabor *et al.*, 2015).

2 HIPÓTESE

O camundongo Balb/C submetidos ao desafio imuneneonatal com Poly I:C em induz alterações comportamentais e neuroquímicas na esquizofrenia-símile e diferenças na expressão de genes relacionados ao neurodesenvolvimento, diferente de acordo com o sexo?

3 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A saúde mental é um componente essencial do bem-estar humano, englobando aspectos emocionais, psicológicos e sociais. Seu entendimento é vital para promover um cuidado integral (Elkis; do Amaral, 2023; OMS, 2021). A esquizofrenia, um dos transtornos mentais mais complexos e debilitantes, demanda atenção especial devido à interação multifacetada de fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais que influenciam seu desenvolvimento (Meyer; Feldon, 2012). A diversidade de sintomas, incluindo os positivos, negativos e cognitivos (Dean, 2012), destaca a necessidade de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento (Ramírez-Jirano *et al.*, 2019; McGrath *et al.*, 2008).

Historicamente, as disparidades de gênero na sintomatologia da esquizofrenia têm sido subexploradas na neurociência, com lacunas no entendimento dos mecanismos que influenciam a resposta ao tratamento (McCarthy; Nugent; Lenz, 2017; Hill, 2016). O uso de modelos animais é fundamental para investigar essas diferenças e desenvolver novas abordagens terapêuticas. Atualmente, os antipsicóticos, que atuam principalmente no sistema dopaminérgico, apresentam limitações, especialmente nos sintomas negativos e cognitivos, levando à busca por tratamentos complementares, como o estrogênio (Sbisa; van den Buuse; Gogos, 2018; Acosta *et al.*, 2014; Ceraso *et al.*, 2020). Essa limitação tem impulsionado pesquisas crescentes em busca de tratamentos adjuvantes potenciais, como o estrogênio (Gogos *et al.*, 2015).

O estudo da diferença de sexo a nível cerebral e comportamental apesar de sua extrema importância, não tem sido bem abordado nas neurociências (MCCARTHY; NUGENT; LENZ, 2017). Os mecanismos funcionais que configuram as diferenças sexuais aparentes na sintomatologia, idade de início e resposta ao tratamento permanecem incertos em estudos humanos (HILL, 2016). Com o intuito de mudar essa realidade, a partir do ano de 2013 o Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos EUA definiu entre suas prioridades em pesquisa o entendimento da influência do sexo nas doenças condicionando, assim, o financiamento de pesquisas pré-clínicas a protocolos que envolvam animais de ambos os sexos (CLAYTON; COLLINS, 2014).

Estudos do nosso grupo de pesquisa mostraram a existência da diferença de sexo no comportamento e nos parâmetros do estresse oxidativo induzidos por modelo de esquizofrenia de “dois desafios”, ou seja, a combinação de desafio imune neonatal (primeiro desafio) com estresse na adolescência (segundo desafio) (MONTE *et al.*, 2017; Custódio *et al.*, 2018; Macêdo *et al.*, 2020; Monte *et al.*, 2020; Vasconcelos *et al.*, 2021).

O modelo animal Balb/C são camundongos isogênicos, por serem geneticamente idênticos devido à consanguinidade, minimizam a variabilidade genética entre os indivíduos, permitindo que os pesquisadores avaliem os efeitos de intervenções experimentais de forma mais precisa e controlada (Wang *et al.*, 2020; Forsthuber; Yip; Lehmann, 1996). A consanguinidade desses animais possibilita a obtenção de dados mais confiáveis sobre respostas fisiológicas e comportamentais, o que é especialmente relevante em estudos sobre doenças complexas como a esquizofrenia, onde fatores genéticos desempenham um papel significativo.

Além disso, camundongos BALB/c, sendo amplamente caracterizados no que diz respeito ao sistema imunológico, também são úteis para a investigação da relação entre respostas imunológicas, como a ativação da resposta Th2, e distúrbios neuropsiquiátricos. Isso faz com que sejam um excelente modelo para explorar como fatores genéticos e imunológicos podem contribuir para a patogênese de doenças psiquiátricas (Dawidowski *et al.*, 2021; Halstead *et al.*, 2023).

Com essas investigações, espera-se avançar na busca por tratamentos mais eficazes, abordando não apenas os sintomas positivos, mas também os negativos e cognitivos que frequentemente não respondem adequadamente às terapias atuais.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar alterações comportamentais e a expressão de genes associados ao neurodesenvolvimento e esquizofrenia no hipocampo de camundongos BALB/C.

4.2 Específicos

- ✓ Caracterizar as alterações comportamentais em camundongos Balb/c neonatais submetidos a desafios imunológicos, comparando os padrões de comportamento entre machos e fêmeas.
- ✓ Quantificar a expressão de genes associados ao neurodesenvolvimento e à esquizofrenia no hipocampo de camundongos Balb/c, utilizando métodos de análise molecular, como RT-qPCR.
- ✓ Investigar a relação entre a resposta imune Th2 e as alterações comportamentais observadas em camundongos Balb/c de machos e fêmeas, identificando mediadores inflamatórios relevantes.
- ✓ Examinar a influência do sexo na resposta imunológica neonatal e suas consequências para o neurodesenvolvimento, por meio da avaliação de marcadores imunes e comportamentais na fase adulta.
- ✓ Discutir as implicações das alterações observadas nas respostas imunes e comportamentais para a compreensão de mecanismos que podem estar associados ao desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos em humanos.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Animais

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) protocolado sob o nº 44081122-0. Os métodos empregados foram em conformidade com a legislação brasileira e as diretrizes estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Utilizamos oito matrizes *Mus musculus*, da linhagem albinos *Balb/C (inbred)*, adultos, machos e fêmeas pesando aproximadamente 20 a 30 g, com idade de 30 dias, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais foram ambientados em gaiolas de polipropileno agrupados por sexo e colocados posteriormente para acasalamento (machos: fêmeas = 1:1) por 19 dias consecutivos, para aquisição das proles de ambos os sexos utilizados no protocolo. Os casais foram mantidos à temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ \text{C}$), com ciclo de claro/escuro de 12 horas, recebendo ração padrão e água *ad libitum*.

Após o 19º dia, as fêmeas foram separadas dos machos e monitoradas até o dia do parto. O nascimento foi considerado como dia pós-natal 0 (PN0).

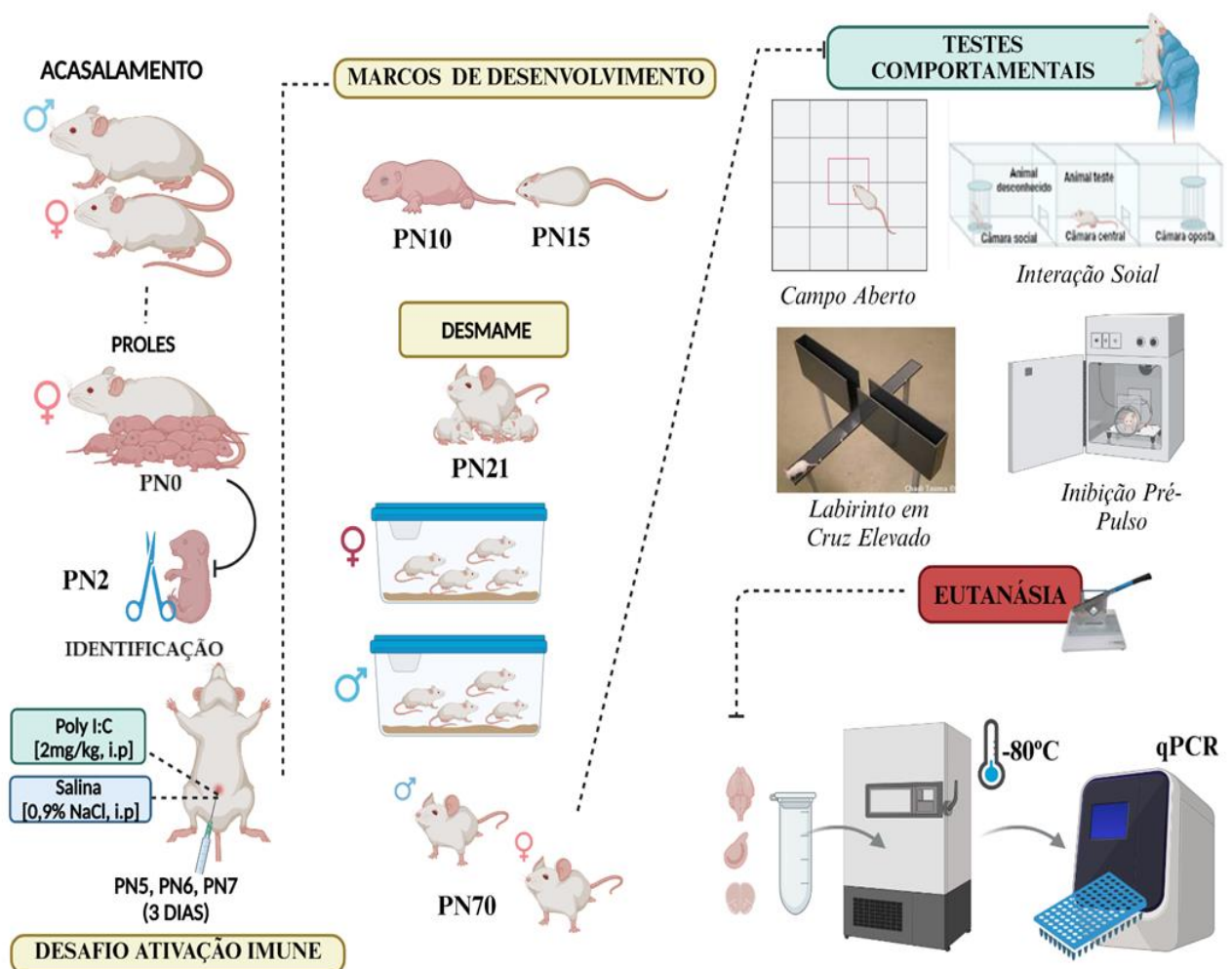
5.2 Design Experimental

Após o parto (PN0), cada prole foi mantida com suas respectivas mães até o desmame. No período PN5- PN7 receberam, por via intraperitoneal (IP), seus respectivos tratamentos solução de NaCl 0,9% (solução) e/ou Poly I:Cinosinic: Poly I:Ccytidylic – Poly I:C) (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA, número do catálogo P1530), dissolvido em solução salina estéril para uma concentração de 2 mg/kg de peso e administrado 0,1 mL/10g de peso do animal. Os animais foram identificados individualmente através de cortes específicos na orelha direita, seguindo métodos estabelecidos para evitar duplicidade e permitir a diferenciação entre os grupos experimentais tratados com Poly I:C e os grupos controle. Esse método de identificação foi escolhido por sua eficácia em experimentos que requerem o monitoramento a longo prazo dos indivíduos. O procedimento foi realizado com rigorosos cuidados éticos para minimizar o desconforto dos animais, conforme as diretrizes que promoveu.

O desmame e a sexagem dos animais ocorreram no PN21. Os animais foram divididos em gaiolas contendo 4 animais, separados de forma randômica para evitar o efeito ninhada em seus respectivos grupos: fêmea (Salina ou Poly I:C) e macho (Salina ou Poly I:C).

Durante o crescimento dos filhotes, foi acompanhado os marcos de desenvolvimento físico e motor nos períodos de PN10 e PN15 sendo possível avaliar suas habilidades motoras e sensoriais ainda na infância, buscando alterações motivadas pela administração do Poly I:C em comparação aos grupos controles de ambos os sexos (Teo; Morris; Jones, 2017) (fig.7).

Figura 7 - Desenho experimental



Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

5.3 Protocolo Experimental

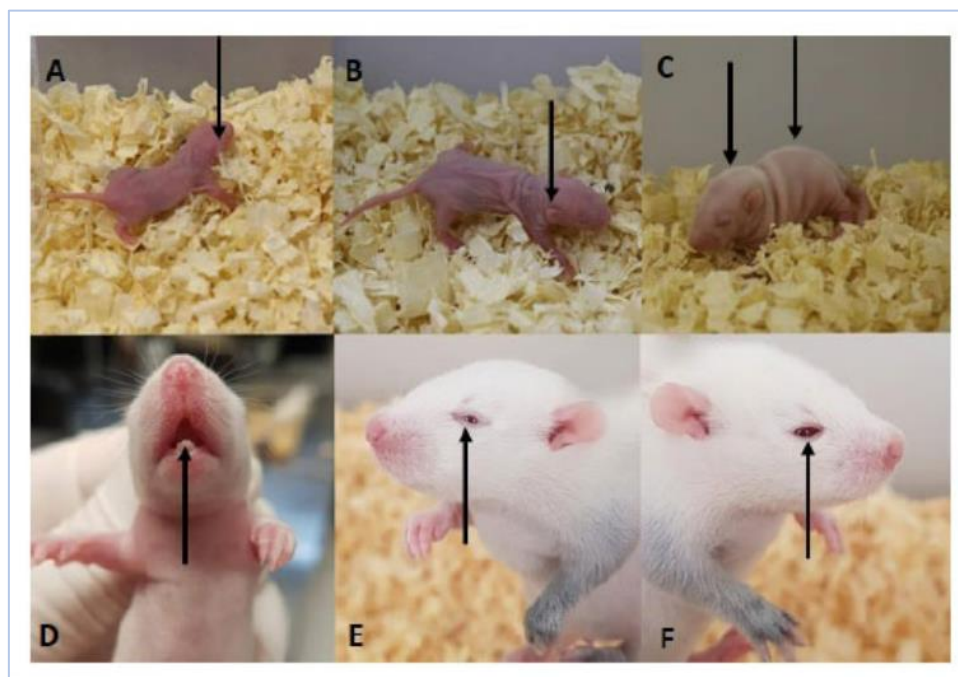
Os experimentos foram realizados durante o dia iniciando às 09:00 e término às 16:00, onde os animais foram observados em um ambiente fechado, desprovido de barulhos externos e com temperatura constante ($24 \pm 1^\circ\text{C}$). Para avaliar os comportamentos esquizofreniformes induzidos pela injeção do Poly I:C no período neonatal, foram realizados testes comportamentais nos respectivos dias, PN65: Campo Aberto, PN66: Interação Social, PN67: Labirinto em Cruz Elevado, PN70: Inibição Pré-Pulso (IPP). Após a observação de cada animal foi utilizado álcool 10% para a remoção de resíduos deixados pelo animal, a fim de evitar possíveis interferências relacionadas às pistas olfativas. Após a realização do IPP os animais foram eutanasiados por guilhotina, método utilizado para que se evite o sofrimento prolongado do animal, pois trata-se de um método rápido e direto. O procedimento envolve o posicionamento cuidadoso do animal na guilhotina, com atenção para minimizar o estresse, seguido pela decapitação em um único corte preciso. Suas áreas cerebrais foram excisadas para análise posterior. Não houve mortalidade dos animais durante todo o protocolo.

5.4 Marcos de Desenvolvimento

5.4.1 Físico

A avaliação dos marcos físicos de desenvolvimento foi realizada nos dias PN10 e PN15 a fim de monitorar e compreender o desenvolvimento e crescimento dos filhotes (fig.8), monitorando os parâmetros indicados na Tabela 5 (Zaccarelli-Magalhães *et al.*, Podgorac *et al.*, 2016).

Figura 9: Marcos físicos de desenvolvimento dos filhotes da espécie *Mus musculus*, linhagem Balb C. Períodos: PN0 ao PN15 de nascimentos dos animais.



Fonte: Zaccarelli -Magalhães *et.al.*,2020. Legenda: **(A)** Camundongo cuja orelha ainda está aderida à cabeça (PN2); **(B)** Orelha desdobradas (PN4); **(C)** Apresentação de pelagem (PN7); **(D)** Erupções dos dentes incisivos inferiores (PN10); **(E)** Pálpebras parcialmente abertas (PN14); Pálpebras abertas (PN15).

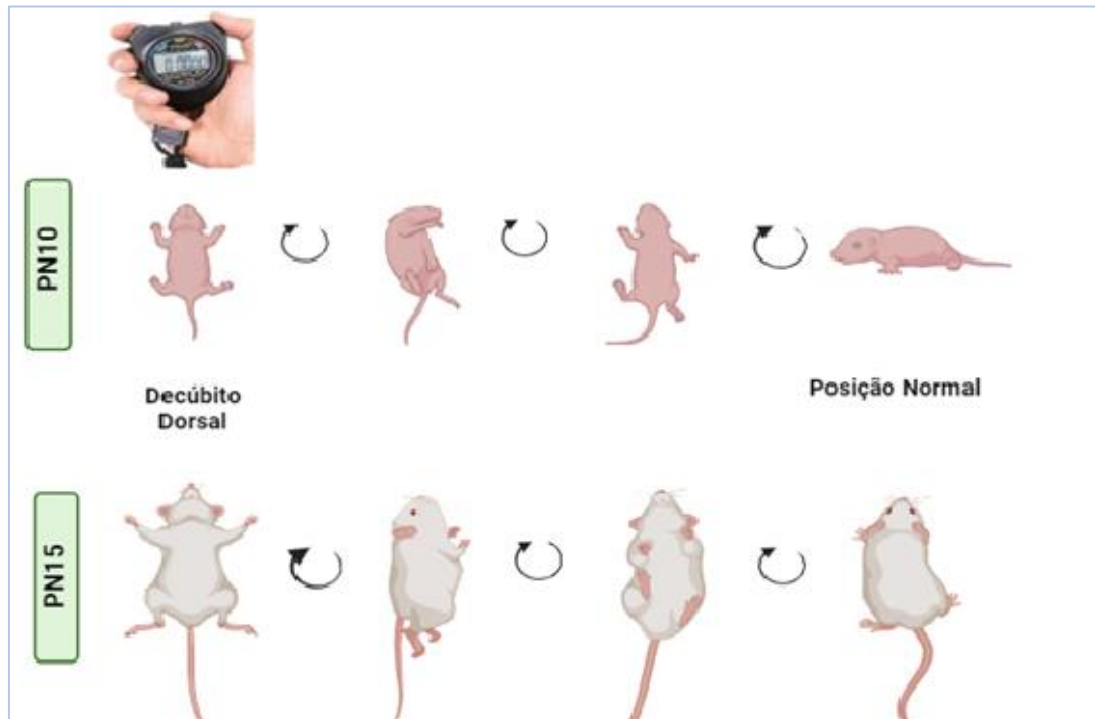
Tabela 5 - Principais dados biológicos e fisiológicos nos marcos de desenvolvimento dos camundongos

PARÂMETRO OBSERVADO	PONTUAÇÃO
Peso corporal (g)	gramas (g)
Presença de pelos	0-ausente; 1-presente
Abertura ocular	0-ausente; 1-presente
Abertura do conduto auditivo	0-ausente; 1-presente
Erupção dos incisivos	0-ausente; 1-presente

Elaborada pela autora

5.4.2 Motor

Figura 10 - Endireitamento postural em superfície

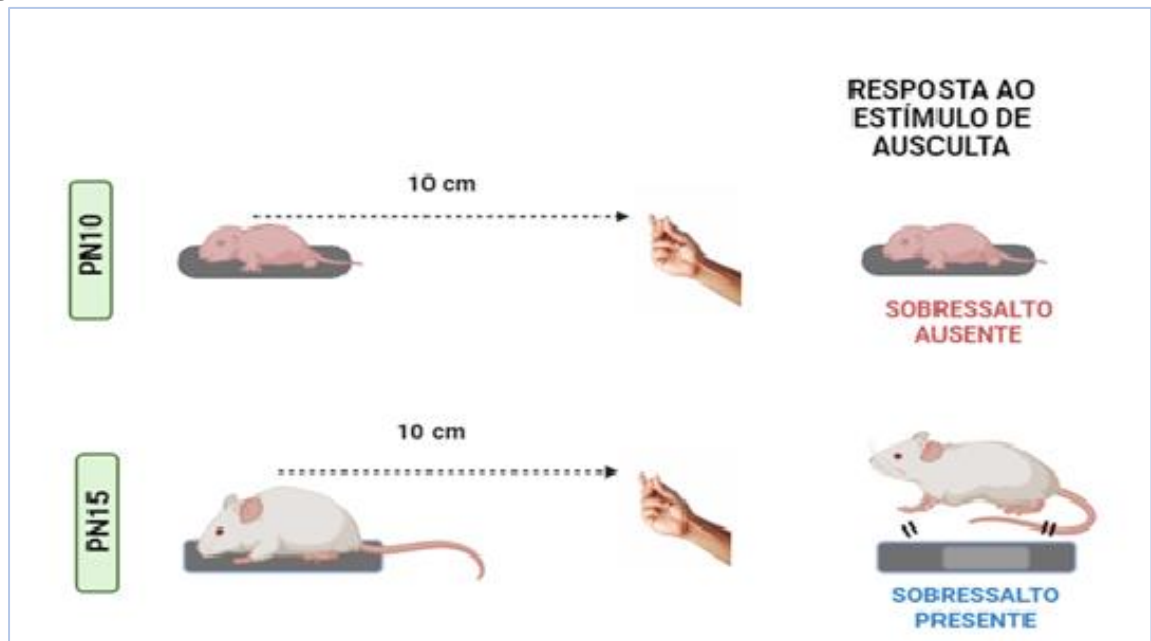


Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Os animais foram avaliados em dois períodos de vida PN10 e PN15 sendo observados a capacidade de endireitamento postural, a fim de retornar à sua posição correta após serem colocados em decúbito dorsal (posição corpórea anormal) em uma superfície plana. Foi cronometrado o tempo que os animais levaram para retornar à sua posição correta, em decúbito ventral, com as quatro patas em contato com a superfície (Dorce *et al.*, 2009; Teo; Morris; Jones, 2017) (Fig. 10). Após a conclusão da primeira série de testes, onde todos os filhotes da ninhada foram testados uma vez, a mesma sequência de testes foi repetida até que todos os animais passassem pelo teste três vezes. Para apresentação e análise dos resultados, foi calculada a média dos três valores obtidos (Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2020).

5.4.3 Reflexo de Sobressalto

Figura 11 - Reflexo de Sobressalto



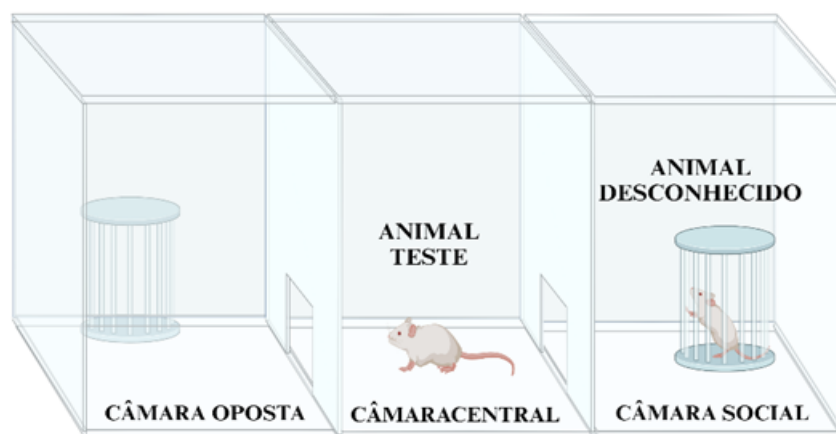
Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>

O reflexo de sobressalto é utilizado para avaliar o desenvolvimento do sistema auditivo em roedores. Para observar esse reflexo, emitiu-se um estalo alto com os dedos a uma distância de aproximadamente 10 centímetros da cabeça dos filhotes, como estímulo de auscultações (Sandini *et al.*, 2014). Todos os grupos foram submetidos ao teste, em fases distintas da sua vida, a partir do desafio imune, PN5 ao PN15, observando as média de aparecimento de marcos de audulta (fig.11).

5.5 Avaliação de Comportamento na Fase Adulta

5.5.1 Interação Social

Figura 12 – Teste de Interação Social



Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>

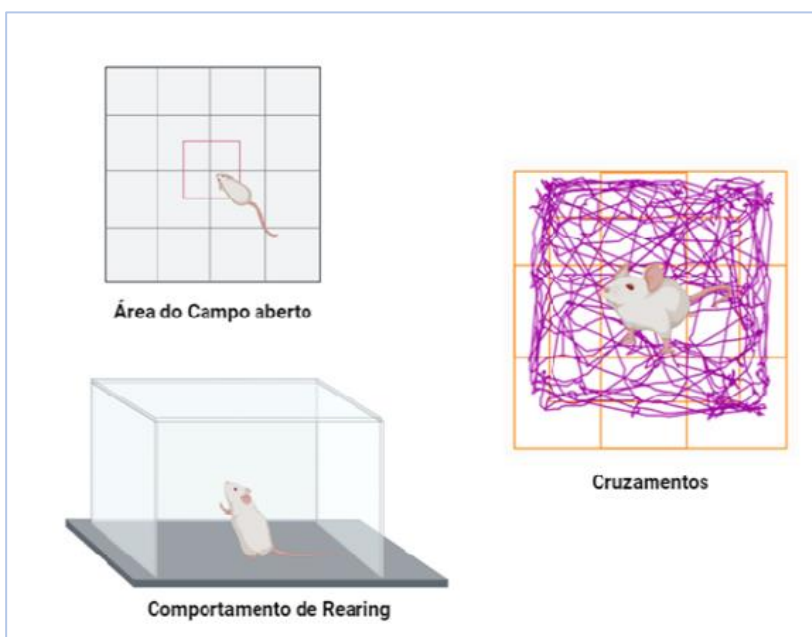
O aparato experimental utilizado no protocolo é uma caixa de interação social, com uma superfície dividida em três partes de acrílico (60×40 cm), onde os animais têm a capacidade de deslocar-se entre os compartimentos, motivados por estímulos (olfato, audição e visão), através de pequenas aberturas (6×6 cm) (ARAKAWA, 2023). Nas extremidades da câmara, foram colocadas gaiolas de ferro, uma com um animal desconhecido do mesmo sexo (câmara social), e a outra vazia (câmara oposta) (fig. 12). Os animais em teste foram posicionados na câmara central, sendo concedidos 5 minutos para exploração na caixa (Radyushkin *et al.*, 2009).

O tempo gasto em cada uma das câmaras, e a preferência social foi calculada entre: (% do tempo gasto na câmara social) – (% do tempo gasto na câmara oposta). Outro parâmetro avaliado foi o tempo em que o animal teste interagiu com o animal desconhecido. Para o referido teste, utilizamos uma iluminação de baixa densidade (luz vermelha de 15 W).

Essa análise tem por objetivo investigar aspectos de comportamentos sociais, que podem ser indicativos de alterações neuropsiquiátricas ou distúrbios do neurodesenvolvimento, como ocorre na esquizofrenia.

5.5.2 Campo Aberto

Figura 13 - Teste de Campo Aberto



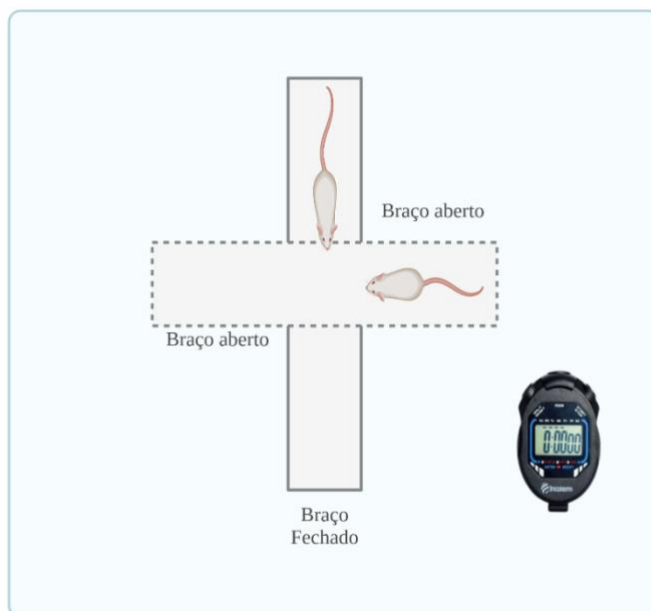
Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Este teste foi utilizado para analisar a atividade exploratória do animal. É baseado na metodologia descrita por Siegel (1946) e validada por Archer (1973). O aparato de teste utilizado nesse protocolo foi um campo aberto com dimensões de 50x50 cm. Os animais foram submetidos ao campo aberto para avaliação dos parâmetros comportamentais como, número de cruzamentos com as quatro patas (movimentação espontânea; *crossing*, velocidade tempo de imobilidade), número de levantamentos sob as patas traseiras (*Rearing*), tempo no centro e na periferia da arena e deslocamento, registrados no tempo de 5 minutos (Fig. 13). Todos os animais foram submetidos ao teste.

As análises foram feitas através do software *Any-Maze*®. Essa análise buscou examinar atividades executivas associadas a uma complexa neurotransmissão dopaminérgica. Para o referido teste, foi utilizado uma iluminação de baixa densidade (luz vermelha de 15 W).

5.5.3. Labirinto em Cruz Elevado

Figura 14 – Teste de Labirinto em Cruz Elevado



Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

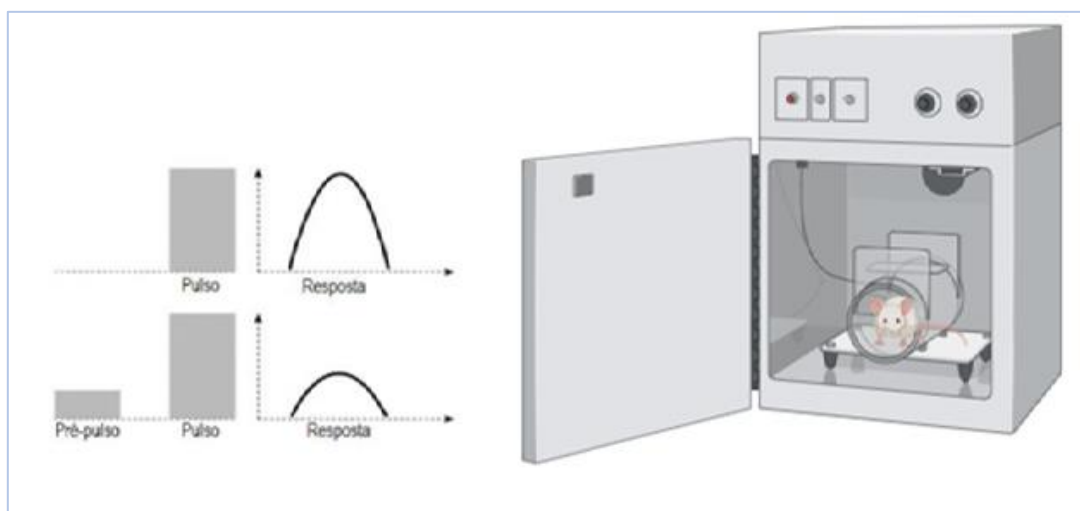
No método empregado, utiliza-se um aparato de acrílico de cor preta opaca, onde o animal é colocado no centro da junção de quatro braços elevados a 40 centímetros do chão, consistindo de dois braços abertos (30 x 5cm) (sem paredes, deixando os animais expostos ao meio) e dois fechados (30 x 5 x 25 cm) (com paredes, servindo com um abrigo seguro para o animal) perpendiculares (Fig 14), os quais são quantificados o percentual relativo ao número de entradas do animal em cada braço (WALF; FRYE, 2007). Os parâmetros foram avaliados durante cinco minutos, registrando o número de vezes que o camundongo entra nos braços abertos e fechados, e o tempo de permanência nos braços abertos e fechados. Para o referido teste, foi utilizado uma iluminação de baixa densidade (luz vermelha de 15 W).

O teste tem por objetivo avaliar os níveis de ansiedade e respostas ao estresse nos animais. O labirinto possui braços abertos e fechados que incentivam a exploração, mas também geram conflito entre o desejo de explorar e a aversão a espaços abertos. Em modelos de esquizofrenia, alterações nos padrões de exploração podem indicar disfunções em circuitos

neurais ligados à ansiedade, ao estresse e ao comportamento exploratório, que são relevantes para entender sintomas emocionais da doença.

5.5.4 Inibição Pré-Pulso do Reflexo de Sobressalto (IPP)

Figura 15 - Teste Inibição Pré-Pulso (IPP).



Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>. Visão dos estímulos no aparato e visão frontal do aparato e acomodação do animal.

O teste teve início com uma fase de aclimação de 5 minutos à câmara de sobressalto, na presença de um ruído de fundo de 65 dB. Posteriormente, os animais foram submetidos a 9 pulsos de 120 dB sem pré-pulso (amplitude de sobressalto) e dezoito pulsos acompanhados, com antecedência de 100 ms, por um pré-pulso (PP) de intensidade de 70, 75 ou 80 dB, como exemplificados na Tabela 4.

O objetivo desta fase foi permitir a habituação da resposta de sobressalto do animal. Posteriormente, a modulação IPP de sobressalto será testada (Kinkead *et al.*, 2006). O IPP foi calculado como uma pontuação percentual para cada variação do teste acústico pré-pulso, sendo representado pela fórmula: $\%IPP = (1 - PP/P) * 100$. Os resultados foram expressos como a média percentual de IPP. Ao empregar esta fórmula, um índice de igualdade de pulso (IPP) de 0% indica a inexistência de diferença entre a amplitude da resposta de sobressalto do pulso isolado e da combinação pré-pulso + pulso, indicando assim a ausência de um IPP (Levin *et al.*, 2011). A amplitude da resposta de sobressalto foi determinada com a média dos 10 teste de pulsos sozinhos (Monte *et al.*, 2017) (fig. 15)

Tabela 4 - Blocos de estímulo durante a fase de inibição pré-pulso.

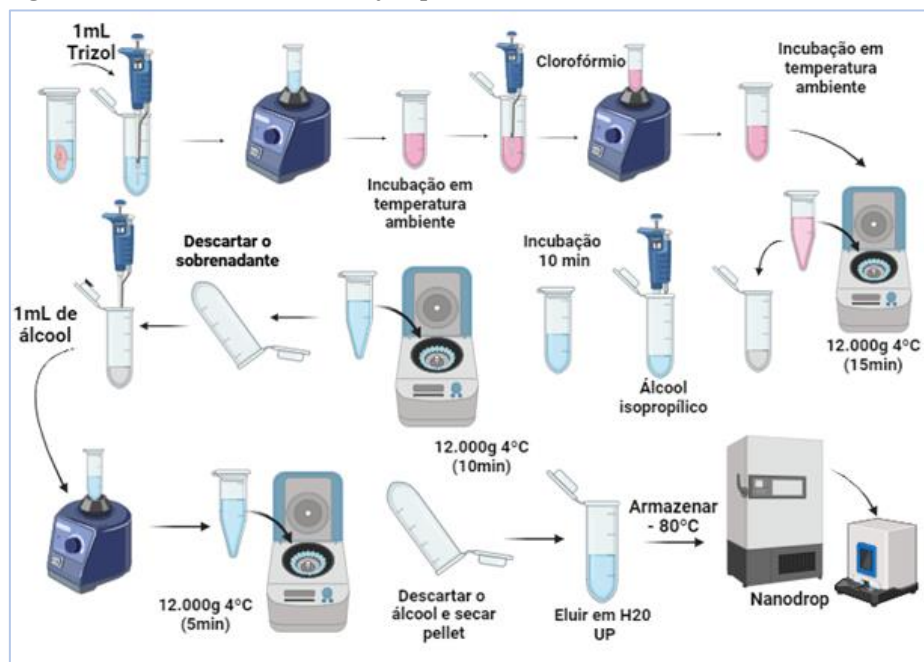
BLOCO	TIPO DE ESTÍMULO	CONFIGURAÇÃO DA ESTIMAÇÃO	ENSAIOS
1	PULSO	120 dB (40ms)	20
2	PP70dB + Pulso	70 dB (40ms)	10
3	PP75dB + Pulso	75 dB (40ms)	10
4	PP80dB + Pulso	80 dB (40ms)	10
5	Sem estímulo	Ruído de fundo constante (65 dB)	10

Elaborada pela autora. Legenda: Todos os blocos incluíram estímulos de pulso (120 dB) e ruído de fundo (65 dB) em forma de ruído branco. Nos blocos 2, 3 e 4, os estímulos de pré-pulso (70, 75 e 80 dB) foram apresentados como tom puro, com frequência de 3000 Hz. PP (Pré-Pulso); IEE (Intervalo entre Estímulos).

Após o teste comportamental de Inibição Pré-Pulso, os animais foram eutanasiados por guilhotina. As áreas cerebrais foram dissecadas, isoladas e armazenadas em mirotubos estéreis, congeladas e armazenadas à -80° C até a realização dos ensaios de qPCR.

5.6 Determinação da Expressão do RNAm através de qPCR

5.6.1 Extração do RNA com Trizol®

Figura 16 – Protocolo de Extração por Trizol®

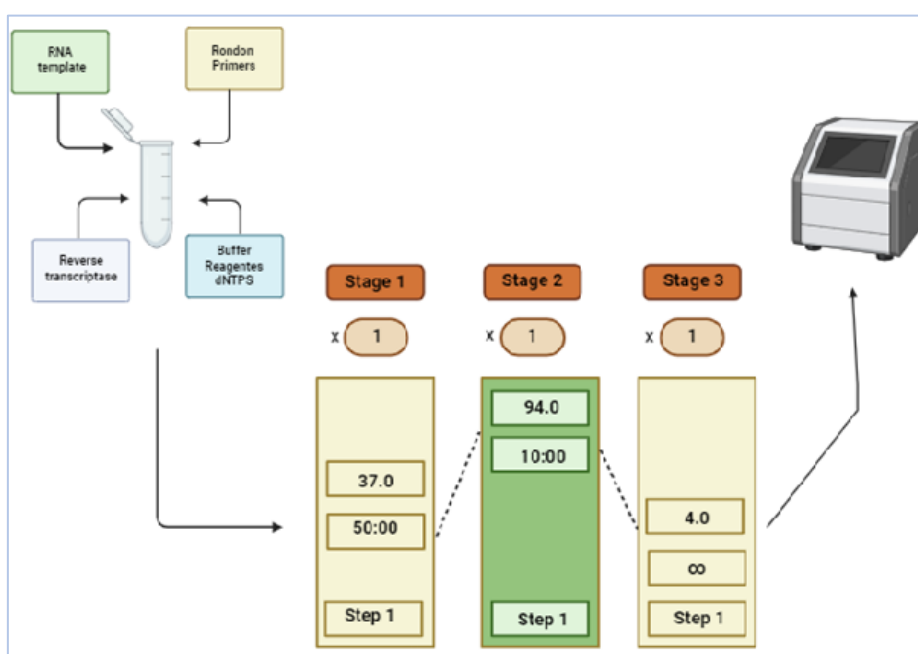
Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Na extração de RNA total, utilizou-se apenas o hipocampo dos animais. As amostras foram coletadas e imediatamente congeladas e armazenadas a -70 °C. O RNA total foi extraído

utilizando-se Trizol-Clorofórmio (Life Technologies/Invitrogen), seguindo as orientações do fabricante. Para isso, a referida área cerebral foi colocada em homogeneizador em presença de 1 mL do reagente Trizol®. Posteriormente, o RNA foi isolado com clorofórmio, precipitado com isopropanol e lavado com etanol e após posterior precipitação com uso de iso-propanol (isopropanol ou 2-propanol) e etanol 75 % (diluído com água ultrapura), o RNA total foi mantido (-80°C) em água ultrapura. A concentração e a pureza do RNA foram determinadas usando um espectrofotômetro Cytation™3 da BioTek (Nanodrop) (fig 16).

5.6.2 Síntese do cDNA

Figura 17 - Protocolo da Síntese do cDNA

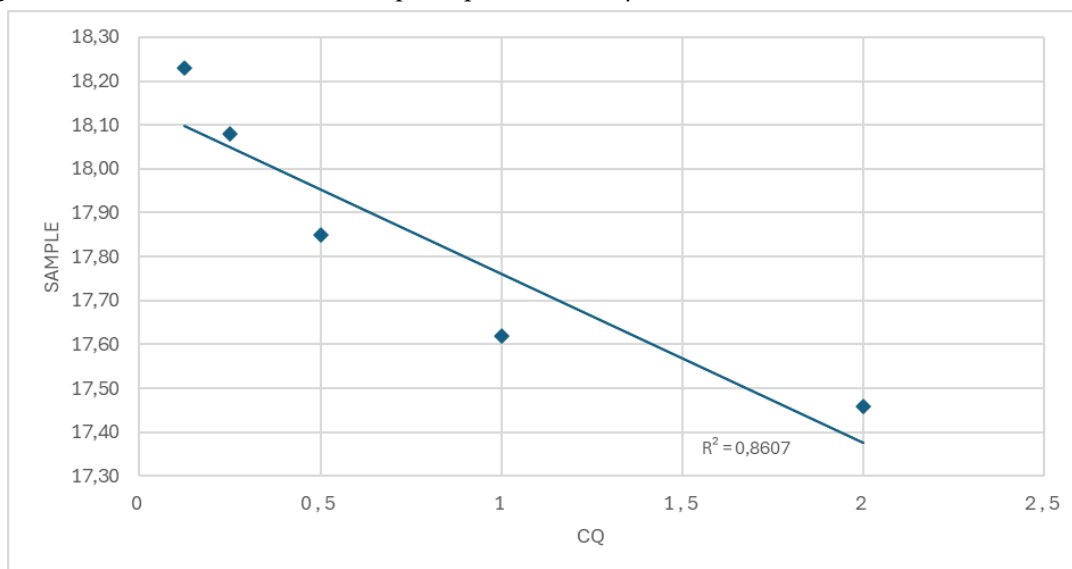


Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

O cDNA foi sintetizado utilizando-se o kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, EUA), de acordo com as especificações do fabricante. Para cada amostra, foi adicionado 2 μL do reagente 10x tampão da enzima, 0,8 μL de oligonucleotídeos, 2 μL de primer, 1 μL da enzima transcriptase reversa e 1ng de RNA. O volume final foi completado com água livre de RNase e DNase até 20 μL . O protocolo da reação ocorreu à 25°C por 10 minutos, seguido de 37°C por 120 minutos e, por fim, a 85°C por 5 minutos (Fig. 1). O cDNA resultante foi armazenado em freezer a -20°C até sua utilização para análise da expressão gênica por qPCR (fig. 17).

5.6.3 PCR quantitativo em tempo real (qPCR)

Figura 18 - Curva de Eficiência de qPCR para os Gene β -actina .



Legenda: Curva de Eficiência de qPCR gerada utilizando diluições seriadas de cDNA derivado de amostras do hipocampo, amplificando os genes β -actina. O eixo X representa a concentração logarítmica do *template* (em unidades de diluição), enquanto o eixo Y representa o valor do ciclo de limiar (Ct). A eficiência da amplificação foi determinada a partir da inclinação da reta O coeficiente de determinação.

O teste de eficiência de amplificação foi conduzido para todos os genes de interesse. Um *pool* do cDNA das amostras dos animais e controles foi preparado para criar uma curva padrão de diluição, contendo concentrações de 0,25, 0,5, 1, 2 e 4 $\mu\text{g}/\text{ul}$. Essas diluições foram então submetidas à amplificação em triplicata utilizando o termociclador CFX Opus 96 (BIO-RAD). Na reação de amplificação, foi utilizado o mastermix GoTaqPCR (PROMEGA) e 0,5 μM de cada primer, resultando em um volume final de 10 μL . Após a amplificação, as curvas de amplificação e de Melting foram analisadas utilizando-se o software CFX-Maestro da Biorad (fig.18).

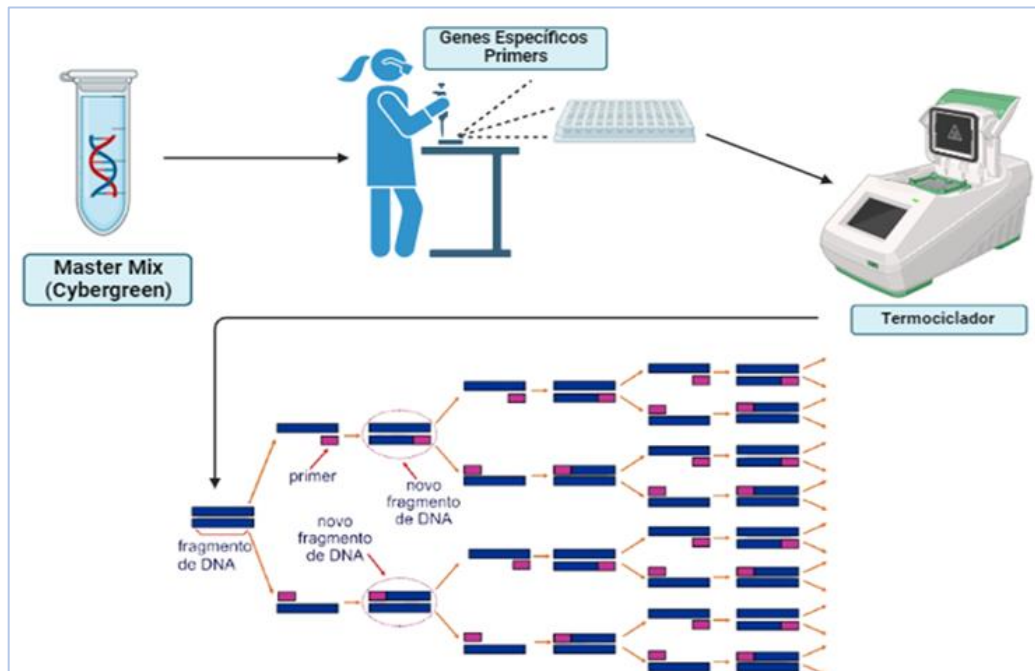
Os primers específicos empregados neste estudo foram projetados com base na sequência de RNA mensageiro dos genes-alvo e dos genes de referência disponíveis no banco de dados do Genbank (www.ncbi.nlm.nih.gov), utilizando a plataforma Primer-BLAST. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) (tab.7).

Tabela 7 - Primers Utilizados

PRIMERS ALVOS	PRIMER F 5'- 3'	PRIMER RV 5'- 3'
B- ACTINA	5'-CGTGCCGTGACATCAAAGAGAA-3'	5'-TGGATGCCACAGGATTCCAT-3'
CREB – Mus	5'-CAGGGGTCGCAAGGATTGAA-3'	5'-CAGGGGTCGCAAGGATTGAAG-3'
GAPDH -Mus	5'-GAAGGTCGGTGTGAACGGAT-3'	5'- ACTGTGCCGTTGAATTTGCC -3'
GPER – Mus	5'-GTAACGCCACGGCACAGAT-3'	5'- GCTTAAGGGGAGCAGCC -3'
IGF1 – Mus	5'-GAATGTTCCCCCAGCTGTT-3'	5'- GTGGCATTTTCTGCTCCGTC -3'
NFKB (ReLA ou P65) – Mus	5'-ATTCCGCTATGTGTGTGAAGG-3'	5'- GTGACCAACTGAACGATAACC- 3'
TCF4 – Mus	5'-ACTACTATAATGGGAAAGCGGTC-3'	5'-CATGAAGAAGGAGCTAGGGAAAG-3'
TLR4	5'-ATGGCCTCCACTGGTTGCAG-3'	5'-GTCATCAGGGACTTTGCTGAGTT-3'
IL-6	5'-ACAAAGCCAGAGTCCTTCAGAGA-3'	5'-AGGAGAGCATTGGAAATTGGGGT-3'
IFNY	5'-TCTTCAGCAACAGCAAGGGC-3'	5'-GCGACTCCTTTTCCGCTTCC-3'

Elaborada pela autora.

Figura 19 - Protocolo qPCR



Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Utilizamos o equipamento CFX Opus 96 (Biorad) seguindo as especificações de número de ciclos, tempo e temperatura do fabricante do kit. Todas as reações foram acompanhadas de

um controle sem material genético (controle negativo). Cada amostra foi realizada em duplicata, tanto para o gene alvo como para os genes de referências. Todas as amplificações foram finalizadas com a curva de dissociação ou curva de *melting*, que permite verificar a especificidade da reação, além de confirmar a ausência de formação de dímeros de *primers* ou qualquer outro produto inespecífico, que poderiam fornecer falsos resultados.

A partir dos valores obtidos de Ct da reação do PCR em tempo real, foram mensurados os níveis de expressão gênica das amostras utilizando o cálculo da quantificação relativa pelo método do DeltaCt (Pfaffl, 2001; Watanabe *et al.*, 2003). Esse método baseia-se na quantificação dos transcritos do gene de interesse em relação a um gene de referência e permite analisar a diferença no nível de expressão gênica entre todos os grupos (fig. 19).

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM) utilizando o software GraphPad Prism 10.2.3 para Windows. Por tratar-se de dados qualitativos, a análise da ausculta foi realizada utilizando-se o teste Qui-quadrado, enquanto a análise do peso foi feita por ANOVA, seguida de teste de Bonferroni. Os dados comportamentais e de expressão gênica foram analisados por ANOVA de duas ou três vias, a depender da quantidade de variáveis envolvidas, seguida por teste *post hoc* de comparações múltiplas de Tukey para explorar as interações significativas e revelar as diferenças específicas entre os grupos. O nível de significância foi definido em $*P \leq 0.05$.

7 RESULTADOS

7.1 Marcos de Desenvolvimento

7.1.1 Físico

O estudo avaliou possíveis diferenças nos principais marcos de desenvolvimento em camundongos durante os períodos pós-natais específicos PN10 e PN15, entre os grupos: **Macho: SAL**, **Macho: Poly I:C**, **Fêmea: SAL** e **Fêmea: Poly I:C**. Foram observadas a erupção dos dentes, abertura do canal auditivo, abertura dos olhos, desdobramento das orelhas e o aparecimento de pelos, como apresentados na tabela 8.

Tabela 8 – Análise estatística descritiva dos marcos de desenvolvimento físico em camundongos

Parâmetro	Descrição	Camundongos (média dos DPN)	Resultados
Erupção dos dentes incisivos	Aparecimento da ponta (coroa) dos dentes incisivos	PN10 - PN12	PN15 Erupção completa em todos os grupos
Abertura do canal auditivo	Abertura do canal auditivo externo	PN12 - PN14	PN10 Ausente em todos os grupos; PN15 apresentam alterações como a ausência ao estímulo de ausculta no grupo de fêmeas tratadas com Poly I:C.
Abertura dos olhos	Abertura da fissura palpebral	PN11 -PN15	PN10 Parcialmente Abertos em todos os grupos; PN15 Totalmente Aberto em todos os grupos.
Desdobramento da orelha	Desprendimento da pele que forma a orelha externa da cabeça do animal	PN3 – PN5	PN15 Completo desdobramento das orelhas em todos os grupos.
Aparecimento de pelos	Desaparecimento da penugem e aparecimento de pelos cobrindo todo o corpo do animal	PN4 – PN6	PN10 e PN15 Pelagem completa em todos os grupos

Elaborada pela autora. Legendas: **(DPN)** Data Pós-Natal; **(PN)** Pós-natal.

7.1.2 Reflexo Auditivo

Tabela 9 – Resultados do Teste Qui-Quadrado para a presença de resposta nos grupos tratados com Salina e Poly I:C (PN15)

GRUPO	AUSENTE	PRESENTE	X^2	df	p-valor
Macho Salina	0	11			
Macho Poly I:C	3	11			0,1017
TOTAL	3	22	2,679	1	

GRUPO	AUSENTE	PRESENTE	X^2	df	p-valor
Fêmea Salina	0	14			
Fêmea Poly I:C	9	3			<0,0001
TOTAL	9	17	16,06	1	

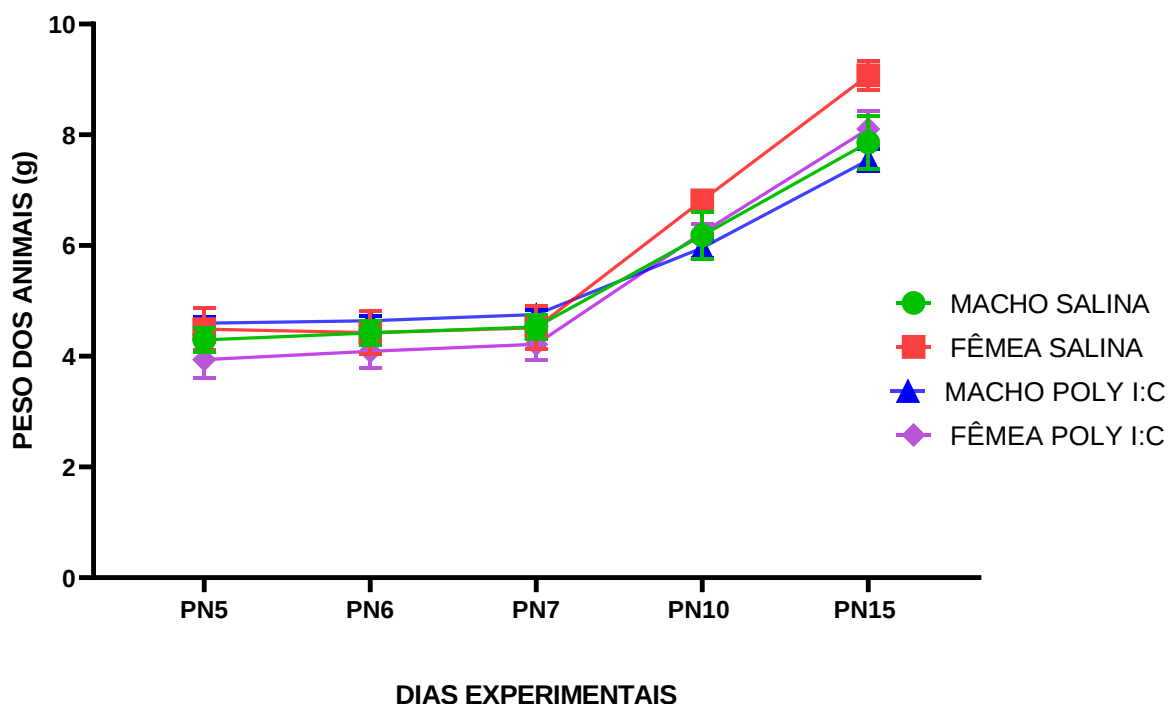
Elaborada pela autora. Legenda: X^2 : qui-Quadrado df: graus de liberdade.

No teste de reflexo de endireitamento nos períodos de PN0 ao PN14 não apresentaram resposta ao estímulo da ausculta, o que era esperado, abertura do canal auditivo no intervalo dos nos PN12 ao PN14, como observados na Tabela 6. No PN15 ao serem estimulados os resultados encontrados apresentam diferença significativas entre os grupos de fêmeas tratadas com Poly I:C, como representados na tabela 7. Os resultados do teste Qui-quadrado (χ^2) utilizado para avaliar a diferença na presença de resposta ao estímulo de ausculta entre os grupos: **Macho: SAL**, **Macho: Poly I:C**, **Fêmea: SAL** e **Fêmea: Poly I:C**. Os dados incluem o número de animais que apresentaram a resposta ("Presente") e aqueles que não apresentaram ("Ausente") em cada grupo.

A análise estatística não encontrou diferença significativa entre os grupos Machos: SAL vs. Machos: Poly I:C ($\chi^2 = 2.679$; $p = 0.1017$), enquanto nos grupos Fêmea: SAL vs. Fêmea: Poly I:C apresentou diferença significativa em relação à presença/ausência de reflexo auditivo ($\chi^2 = 16.06$; $p = <0.0001$).

7.1.3 Peso

Figura 20 - Avaliação do peso

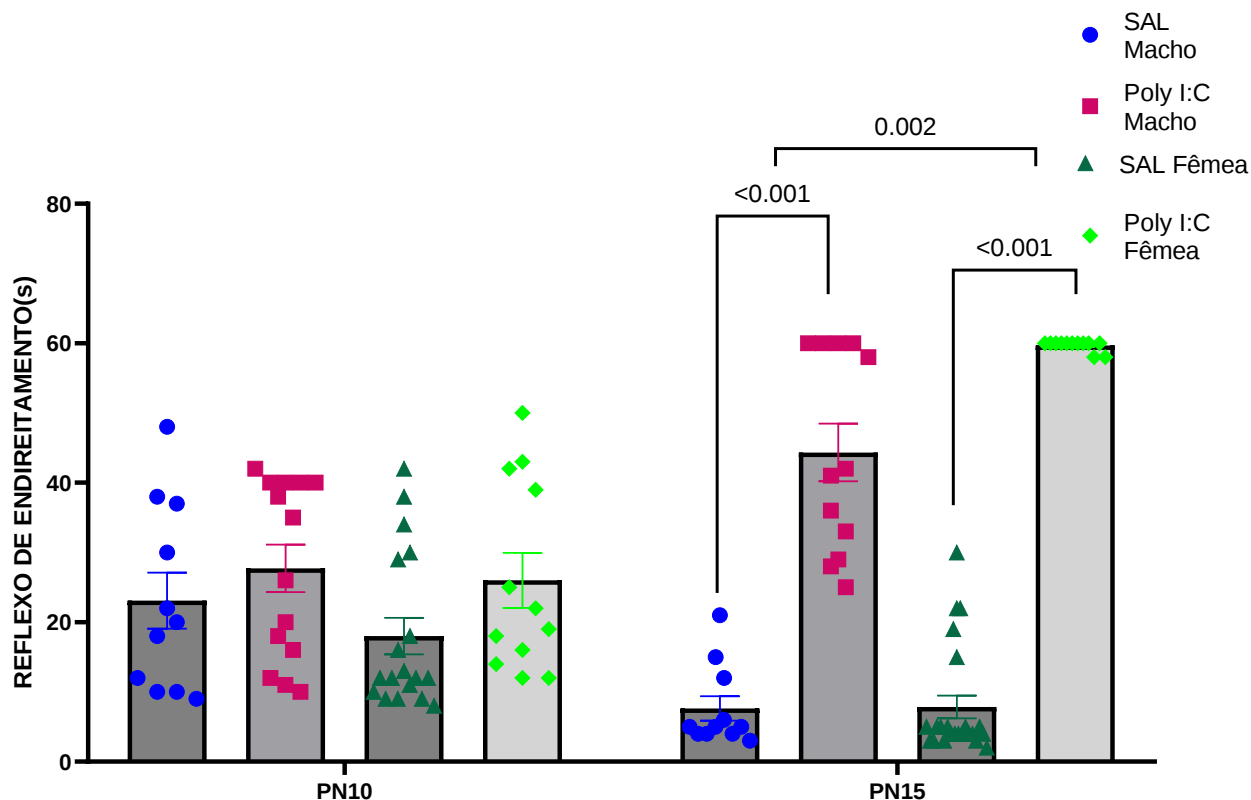


Comparação dos valores médios de peso de camundongos machos e fêmeas submetidos à administração $\pm$ como média $\pm$ EPM de 11-14 animais/grupo. Three-way ANOVA Teste Bonferroni considerando como fatores: sexo tratamento e tempo. Machos e fêmeas seus pesos foram avaliados em fases diferentes da vida do PN5 ao PN7 e PN10 e PN15. Abreviações: (g) gramas; (PN) Pós-natal;

Os animais foram pesados nos seguintes períodos do desenvolvimento: PN5, PN6, PN7, PN10 e PN15. O resultado da comparação do peso entre os grupos estudados revelou que não houve diferença significativa entre os grupos em PN5, PN6, PN7 e PN10. Já em PN15 foi observado efeito do tempo [$F(4,169) = 24,15$ $p < 0.0001$] e interação entre as variáveis tempo e sexo/tratamento [$F(12, 169) = 2,573$ $p = 0.0037$]. A análise de comparações múltiplas não encontrou diferença significativa apenas entre os grupos Macho Poly I:C vs. Fêmea Salina: (diferença das médias = 1,530; $p = 0.024$) nesse período, tendo visto que o crescimento do animal é natural e este não foi afetado pelo tratamento (Fig. 20).

7.1.4 Reflexo de Endireitamento em Superfície

Figura 21 - Avaliação do reflexo de endireitamento em superfície



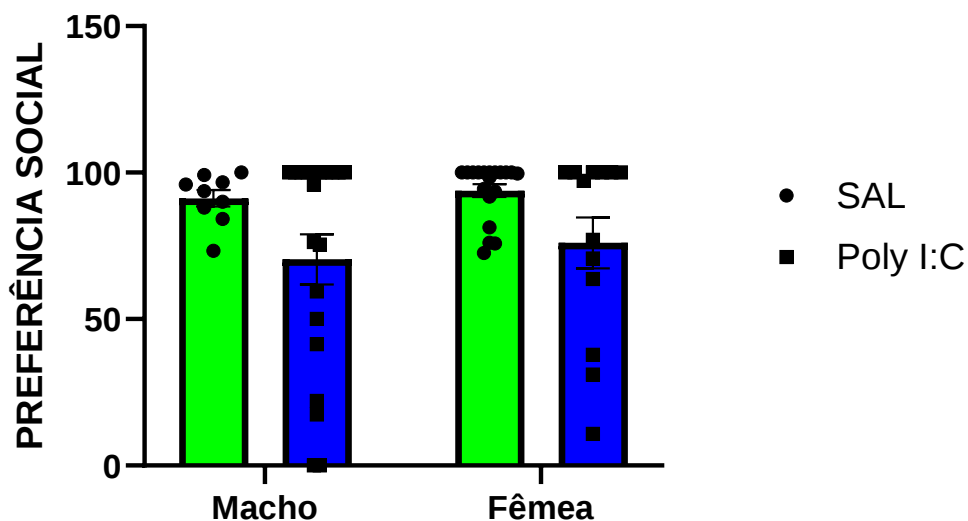
Comparação dos valores médios de reflexo de endireitamento em segundos (s) em camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA two way. Considerando como fatores: sexo, tratamento e dias pós-natais. Abreviações: **(PN)** Pós-natal; **(SAL)** Salina; **(Poly I:C)** Poly I:C; **(s)** segundos.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) mostraram um efeito significativo do fator tempo, [$F(1,49) = 10,33$ $p = 0,002$], e interação entre sexo e tratamento, [$F(3,56) = 40,98$ $p < 0,001$]. Além disso, a interação entre os fatores estudados: tempo e sexo/tratamento foi significativa [$F(3,49) = 42,55$ $p < 0,001$]. A análise de comparações múltiplas, revelou que, em PN15, houve diferença entre os grupos Macho: SAL vs. Macho: Poly I:C (diferença das médias = -35,90, $p < 0,001$), Macho Poly I:C vs. Fêmea Poly I:C (diferença das médias = -16,13, $p = 0,002$) e Fêmea SAL vs. Fêmea Poly I:C (diferença das médias = -51,84, $p < 0,001$). Não foram observadas diferenças em PN10. (Fig. 21).

7.2 Resultados de Comportamentos na Fase Adulta

7.2.1 Preferência social

Figura 22 - Avaliação de preferência social

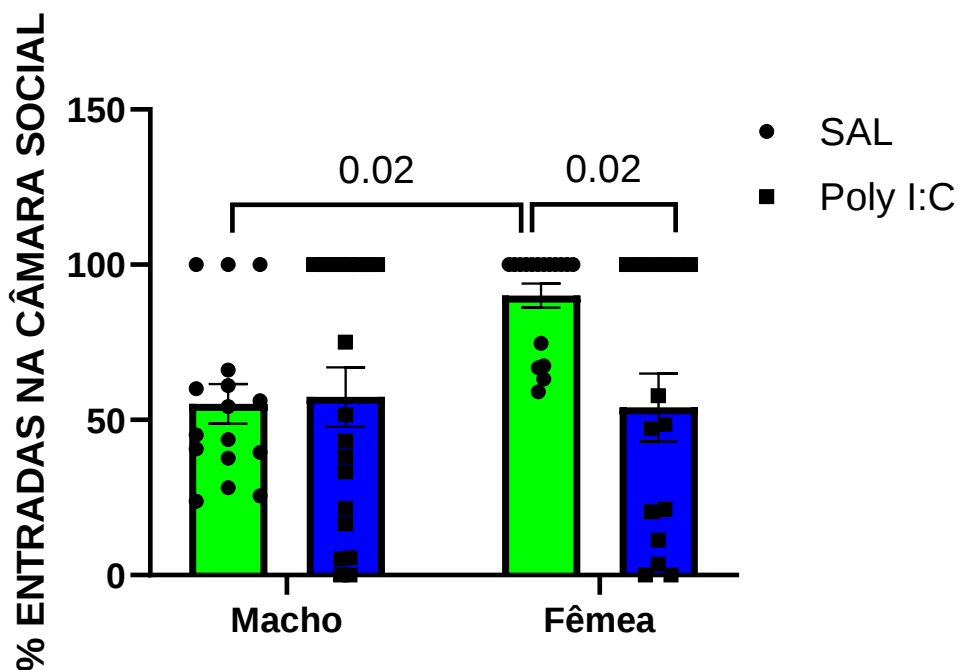


Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:CI:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. Two-way ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) em relação ao comportamento de sociabilidade ou interação social mostrou efeito do tratamento [$F(1,56) = 7,287$; $p = 0.009$], mas não apresentou diferença significativa na interação entre tratamento e sexo [$F(1,56) = 0,042$; $p = 0.83$]. A análise *post-hoc* não encontrou diferença entre os grupos estudados (Fig. 22).

7.2.2 Interação Social

Figura 23 - Avaliação da entrada na câmara social

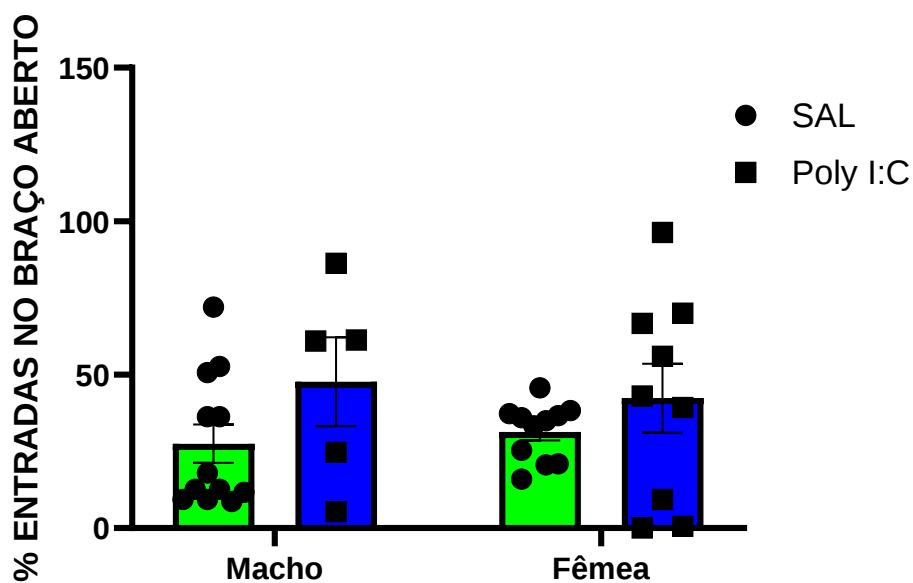


Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento.

No teste de interação social foi observada a quantidade e entradas (expressa como percentagem do total de entradas) na câmara social. O resultado da análise de variância de dois fatores encontrou efeito do tratamento [$F(1, 63) = 4,273$, $p = 0.04$] e interação entre sexo e tratamento [$F(1, 63) = 5,483$, $p = 0.02$]. A análise de múltiplas comparações de Tukey revelou diferenças significativas entre os grupos Macho: SAL vs. Fêmea: SAL (diferença das médias = -34,94; $p = 0.02$), e entre Fêmea: SAL vs. Fêmea: Poly I:C (diferença das médias = 36,07; $p = 0.02$). Não foram observadas diferenças significativas nos demais grupos (Fig. 23).

7.2.3 Labirinto em Cruz Elevado

Figura 24 - Avaliação labirinto em cruz elevado



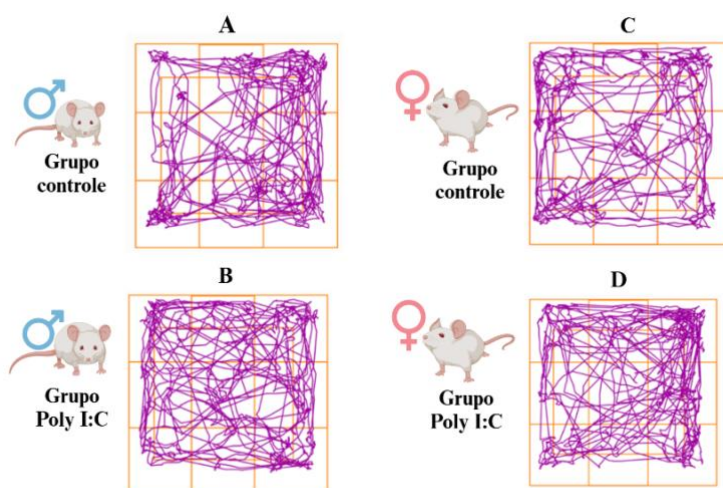
Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. Two-way ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukkey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento.

Os resultados no teste de labirinto em cruz elevado foram expressos como percentagem (%) de entradas nos braços abertos. A análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) revelou que não houve efeito dos fatores sexo e tratamento. No teste de comparações múltiplas de Tukey não encontrou diferenças significativas entre os grupos estudados (Fig. 24).

7.2.4 Campo Aberto

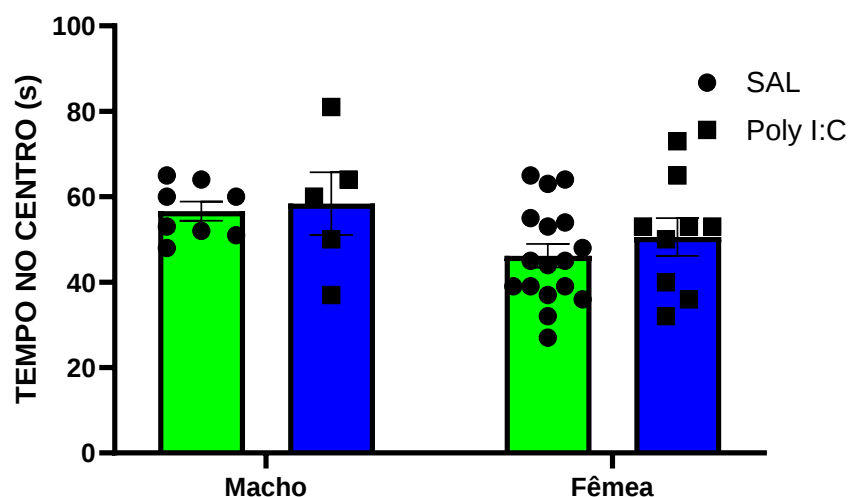
7.2.4.1 Tempo no centro

Figura 25 – Deslocamento dos animais no teste campo aberto



Percurso de deslocamento de camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Legenda: (A) Macho Salina; (B) Macho Poly I:C; (C) Fêmea Salina; (D) Fêmea Poly I:C. Elaborada pela autora. Obtido em <https://app.biorender.com/biorender-templates>. Imagens geradas pelo software Any Maze®

Figura 26 - Avaliação de tempo no centro do campo aberto

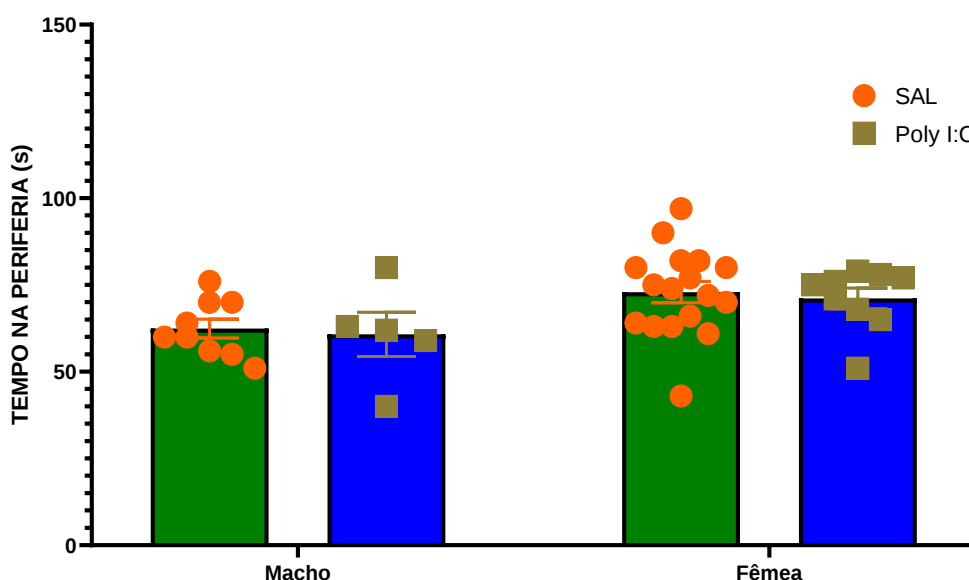


Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média ± EPM de 11-14 animais por grupo. Two-way ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento. Abreviações: (s) segundos; (sal) salina.

No teste do campo aberto, foram medidos o tempo de permanência no centro da arena, o comportamento de *rearing* e a velocidade de descolamento (medida pela distância percorrida em um determinado tempo). Em relação ao tempo no centro, a análise de variância de dois fatores encontrou efeito do fator sexo [$F(1,36) = 7,026$; $p = 0.0119$], mas não da interação entre tratamento e sexo [$F(1,36) = 0,014$; $p = 0.905$]. A análise de comparações múltiplas não revelou diferenças significativas entre os grupos estudados. (Fig. 25). A figura 26 mostra o deslocamento de 1 animais de cada grupo experimental, selecionados aleatoriamente.

7.2.4.2 Tempo na Periferia

Figura 27 – Tempo na Periferia

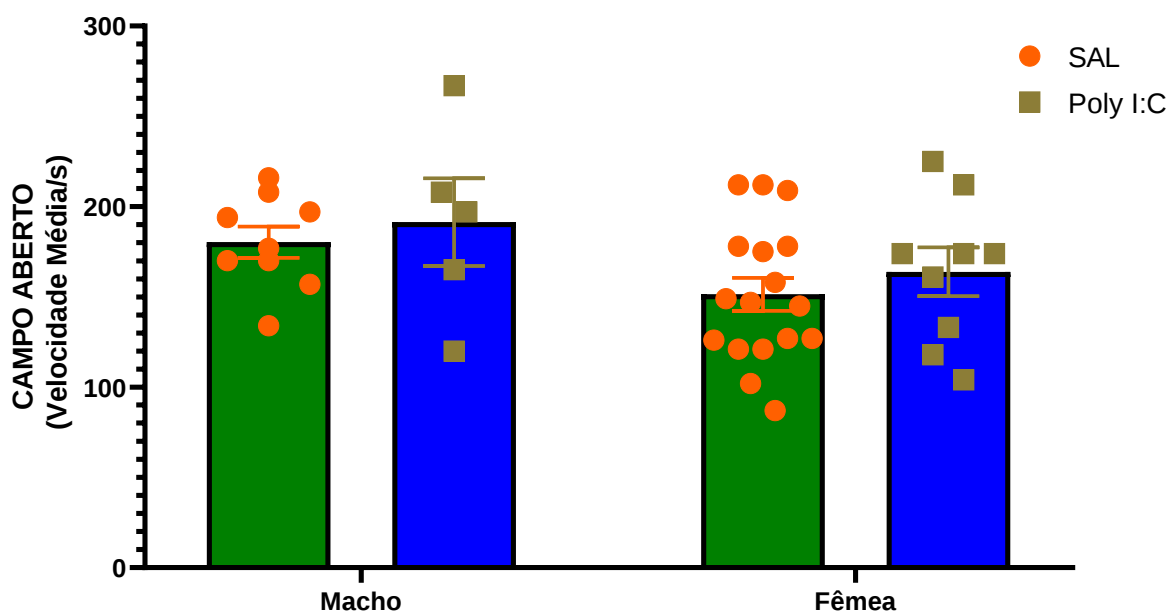


Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:CI:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média ± EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) foi observado efeito do sexo [$F(1,36) = 7,135$; $p = 0,0113$], mas não da interação entre tratamento e sexo [$F(1,36) = 0,1934$; $p = 0,6628$]. A análise de comparações múltiplas não revelou diferenças significativas entre os grupos estudados (Fig. 27).

7.2.4.3 Velocidade

Figura 28 - Avaliação da velocidade no teste campo aberto



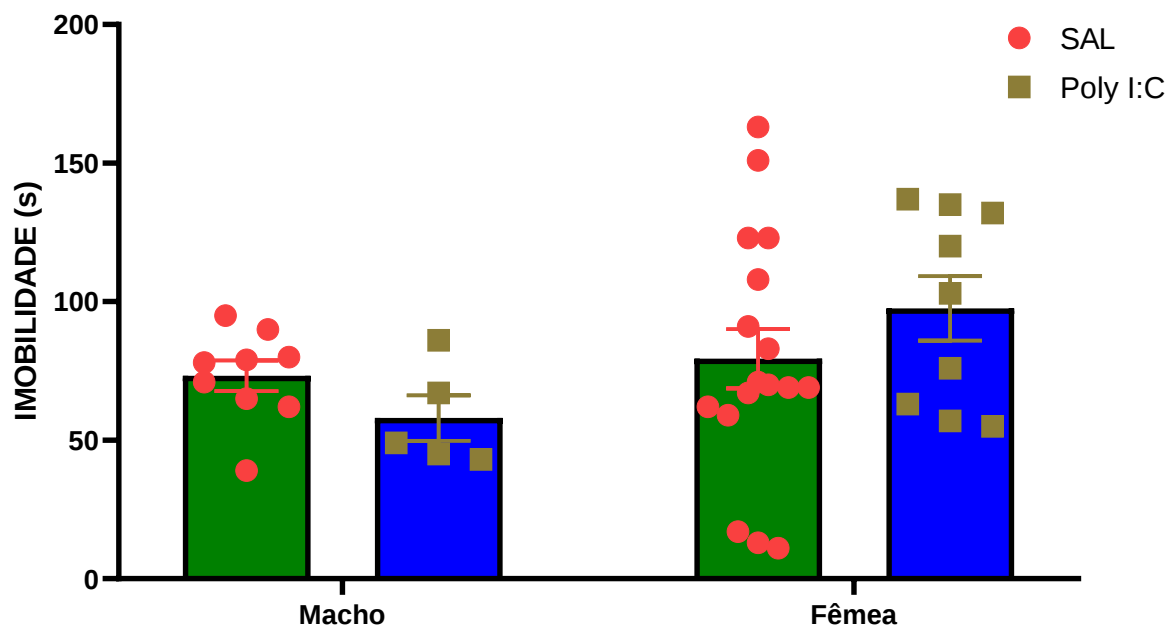
Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) foi observado significância na interação no sexo [F (1,36) $p=0,04$], mas não há interação entre tratamento e sexo [F (1,36) = 0,7788; $p= 0,3834$].

A análise de múltiplas comparações não revelou significância entre os grupos (Fig. 28).

7.2.4.4 Tempo de Imobilidade no teste de Campo Aberto

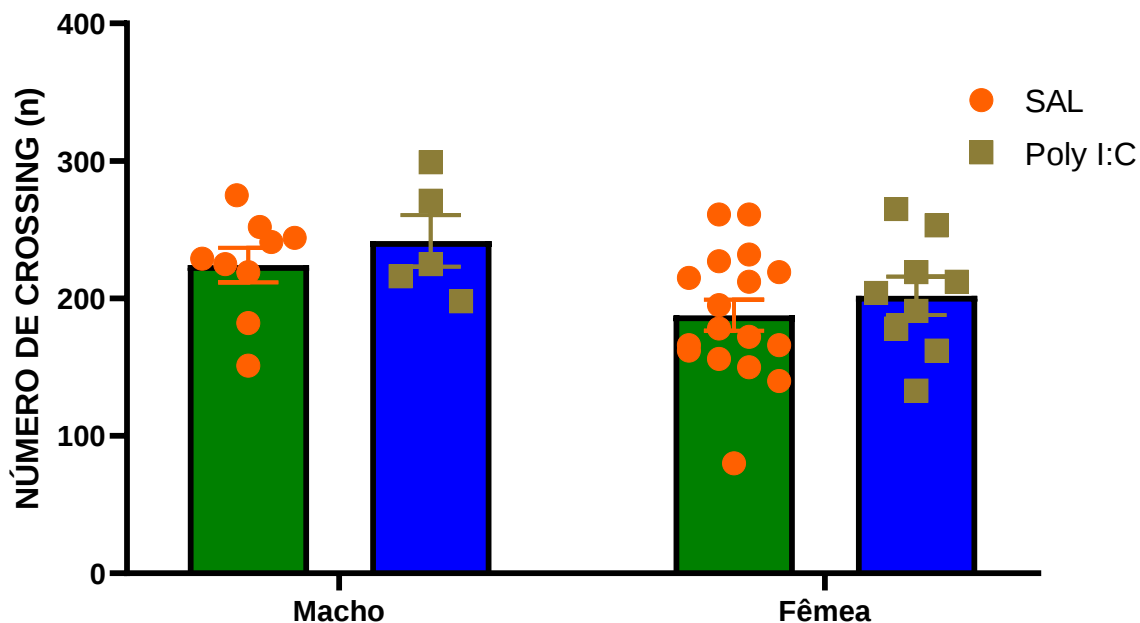
Figura 29 – Imobilidade dos animais no campo aberto



Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento. Abreviações: (s) segundos; (sal) salina.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) revelou ausência de efeitos do sexo [$F(1, 36) = 3,521$; $p = 0,00687$], assim como não há interações entre os esses fatores [$F(1, 36) = 0,01436$; $p = 0,9053$]. A análise de comparações múltiplas não revelou diferenças significativas entre os grupos estudados (Fig. 29).

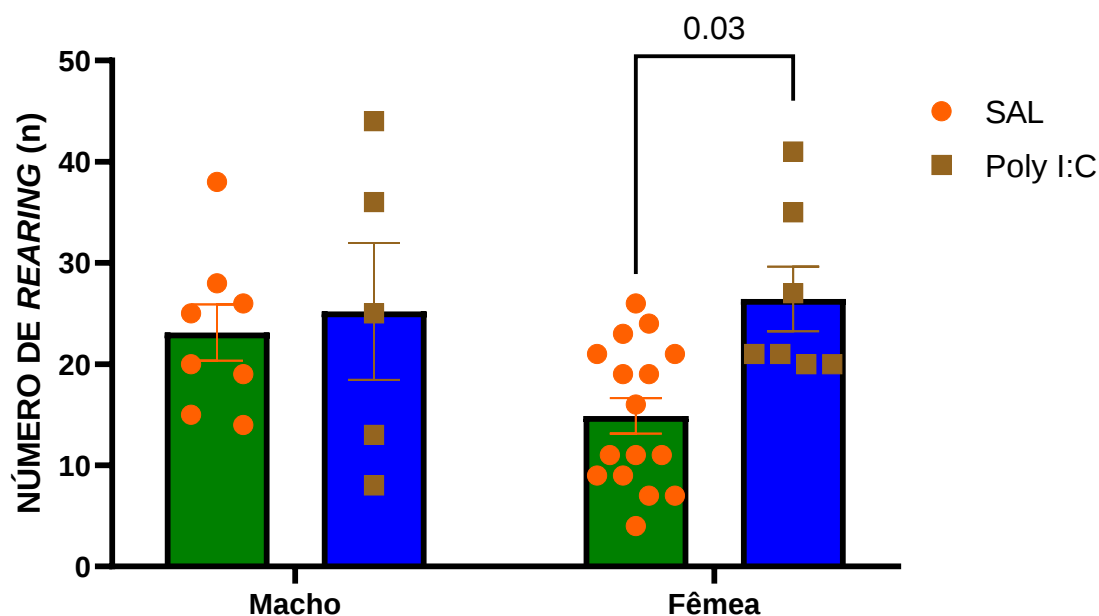
7.2.4.5 Número de Crossing

Figura 30 – Número de Crossing

Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento. Abreviações: (n) número.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) revelaram efeito do sexo [$F(1,36) = 6.505$; $p = 0.0152$], mas não da interação entre tratamento e sexo [$F(1,36) = 1.121$; $p = 0.2968$]. A análise de comparações múltiplas não mostrou diferenças significativas entre os grupos estudados (Fig. 30).

7.2.4.6 Rearing

Figura 31 - Avaliação do número de *Rearing*

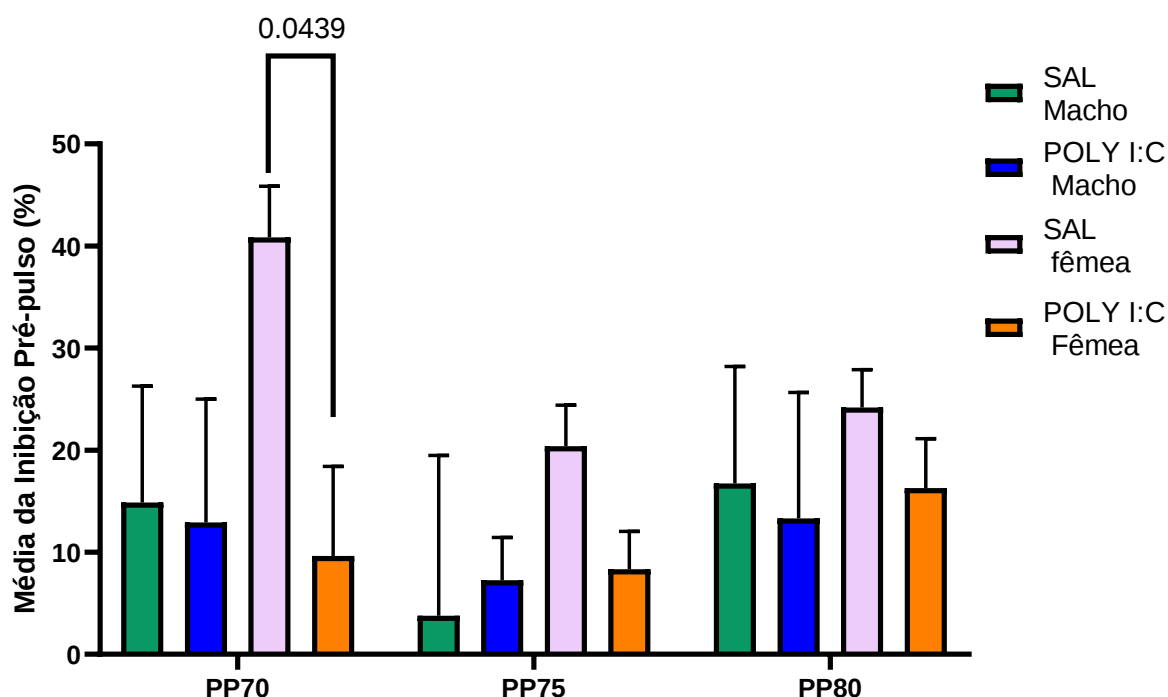
Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de duas vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo e tratamento. Abreviações: (n) número.

Os resultados da análise de variância de dois fatores (Two-Way ANOVA) foi observado significância na interação tratamento [$F(1,32) = 4,456$; $p = 0.04$].

A análise de múltiplas comparações revelou diferenças estatísticas significativas entre os grupos Fêmea: SAL vs. Fêmea: Poly I:C (diferença das médias = $-11,55$; $p = 0.03$), com efeito no tratamento e sem efeito relacionado ao sexo. Não foram observadas diferenças nos demais grupos (Fig. 31).

7.2.5 Inibição Pré-Pulso (IPP)

Figura 32 - Avaliação da % no Teste de Inibição Pré-pulso



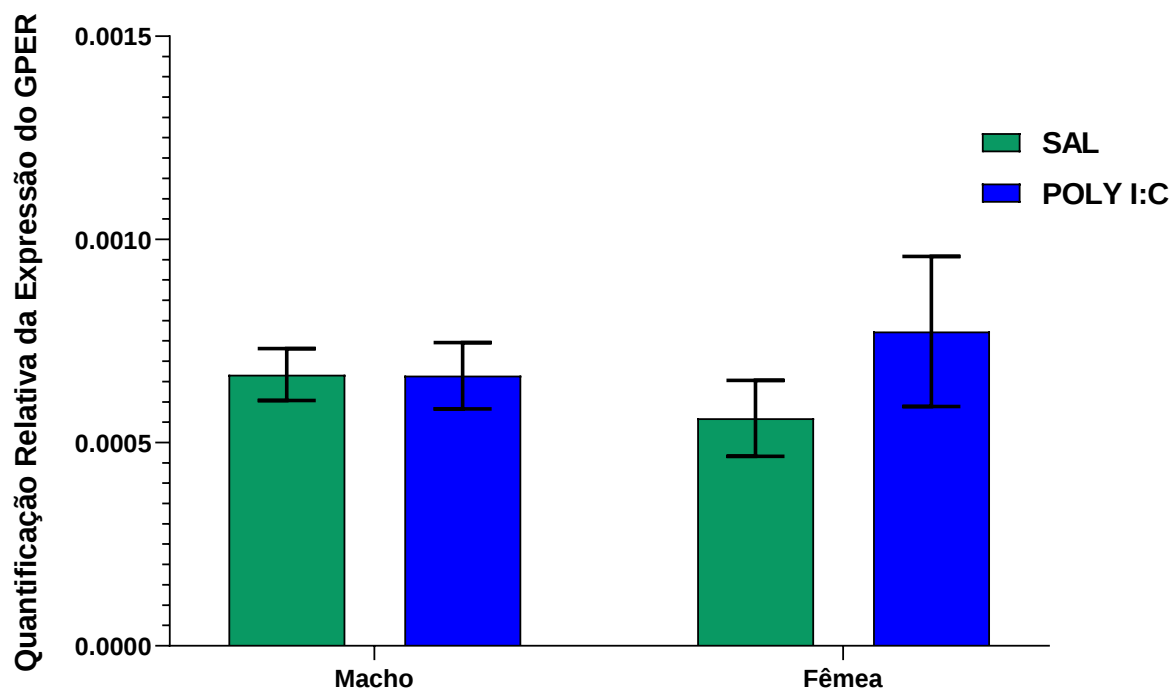
Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 11-14 animais por grupo. ANOVA de três vias por medidas repetidas foi realizada com teste de Tukey múltiplas comparações considerando como fatores: sexo, tratamento e estímulo. Abreviações: (IPP) inibição pré-pulso.

Nos resultados da análise de variância dos três fatores estudados (Two-Way ANOVA) foi observado efeito do sexo [$F(1,979, 27,71) = 4,154$ $p = 0.0268$], sem interação entre os fatores [$F(2,28) = 1.543$; $p = 0.231$]. A análise de comparações múltiplas revelou diferenças significativas entre as Fêmeas: SAL vs. Poly I:C (diferença da média = 31,22; $p = 0.0439$). Os demais grupos não apresentaram diferenças significativas (Fig. 32).

7.3 EXPRESSÃO GÊNICA POR qPCR

7.3.1 GPER

Figura 33 – Avaliação da expressão relativa do GPER

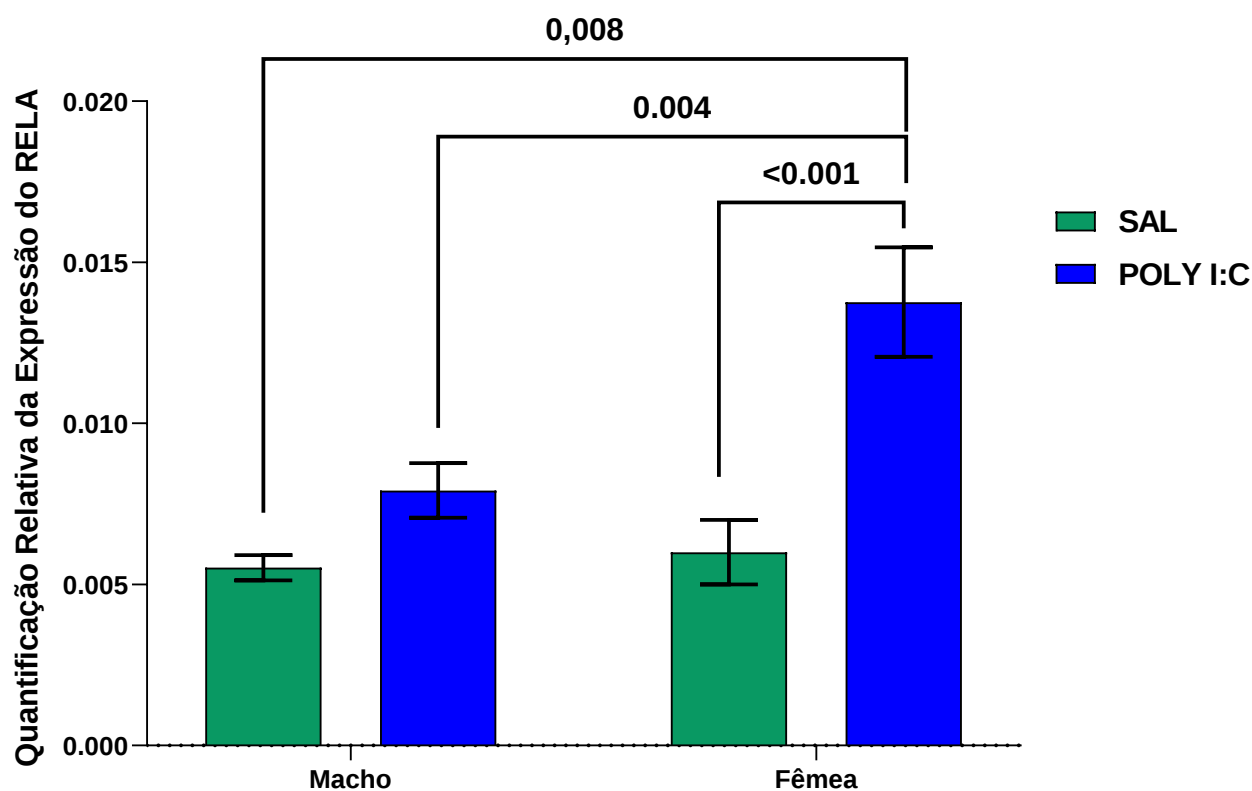


Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 6-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey. Abreviações: (**SAL**) salina; (**POLY I:C**) Poly I:C.

Em relação a expressão hipocampal do gene GPER, os resultados foram expressos como nível relativo de expressão gênica e a análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA) revelou ausência de efeitos do sexo [$F(1, 25) = 0,1177$, $p = 0,7344$] e do tratamento [$F(1, 25) = 0,4904$, $p = 0,4902$], assim como não há interações entre os esses fatores [$F(1, 25) = 0,5276$, $p = 0,4744$]. As análises de múltiplas comparações não apresentam diferenças significativas em nenhum dos grupos analisados ($p > 0,05$) (Fig. 33).

7.7.2 RELA

Figura 34 – Avaliação da expressão relativa de Rela

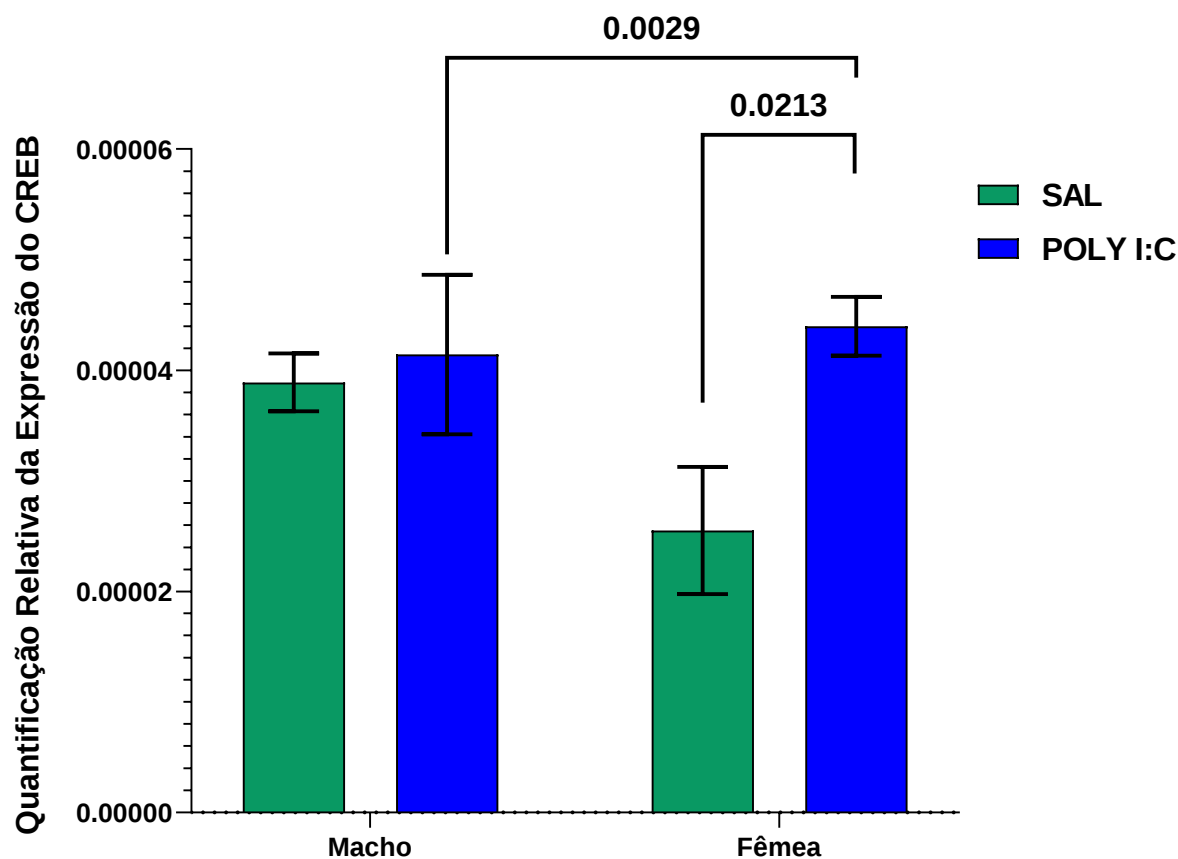


Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C:I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 6-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey; Abreviações: (SAL) salina; (POLY I:C) Poly I:C.

Em relação a expressão hipocampal no gene RELA foram observados efeitos do sexo [$F(1, 26) = 8,007$, $p = 0,0089$] e do tratamento [$F(1, 26) = 20,64$, $p = 0,0001$], assim como interação entre esses fatores [$F(1, 26) = 5,749$, $p = 0,0240$]. O teste de comparações múltiplas de Tukey mostrou diferenças significativas entre os grupos: Macho: SALINA vs. Fêmea: POLY I:C (diferença das médias = -0,008244, $p < 0,0001$); Macho: POLY I:C vs. Fêmea: POLY I:C (diferença das médias = -0,005845, $p = 0,004$); Fêmea: SALINA vs. Fêmea: POLY I:C (diferença das médias = -0,007761, $p < 0,001$) e os demais grupos não apresentaram significância. (Fig. 34).

7.7.3 CREB

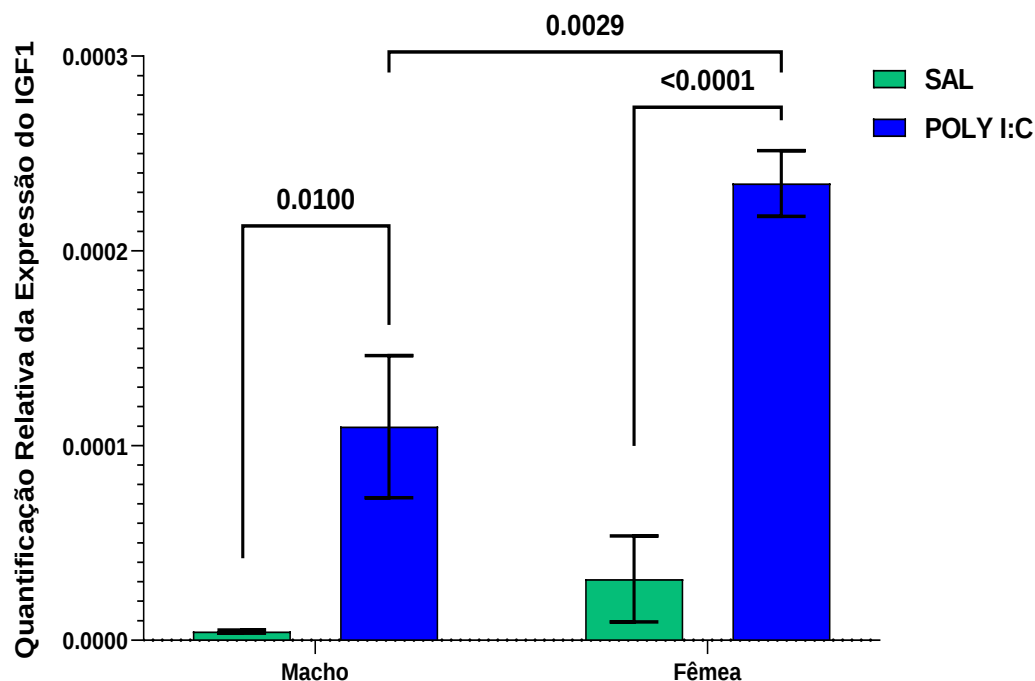
Figura 35 - Avaliação da expressão relativa do CREB



Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:CI:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 4-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey; Abreviações: (SAL) salina; (POLY I:C) Poly I:C.

A análise de variância de dois fatores (Two-way ANOVA) revelou efeito do tratamento [$F(1, 25) = 20,64$ $p = 0,0439$] sob a expressão gênica do CREB. Porém, nas análises de múltiplas comparações não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados ($p > 0.05$) (Fig. 35).

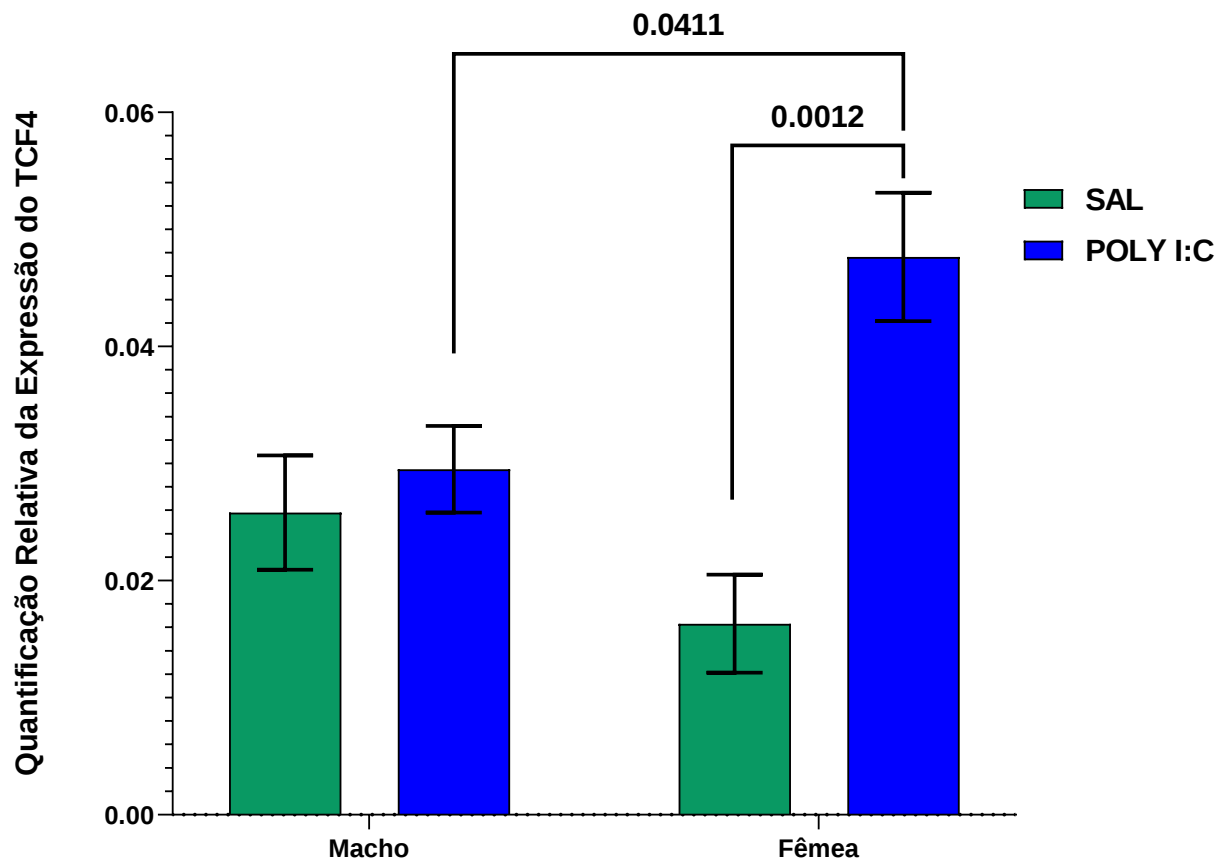
7.7.4 IGF1

Figura 36 - Avaliação da expressão relativa de IGF1

Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:CI:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 6-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey; Abreviações: (SAL) salina; (POLY I:C) Poly I:C.

Em relação a expressão hipocampal no gene IGF1 foram observados efeitos do sexo [$F(1, 24) = 11,61$, $p = 0,0023$] e do tratamento [$F(1, 24) = 47,87$, $p < 0,0001$] e interações significativas entre esses fatores [$F(1, 24) = 4,814$, $p = 0,0382$]. O teste de Tukey revelou diferenças entre os grupos Macho: SALINA vs. Macho: POLY I:C (diferença das médias = $-0,0001053$, $p = 0,01$); Macho: POLY I:C vs. Fêmea: POLY I:C (diferença das médias = $-0,0001249$, $p = 0,0029$); Fêmea: SALINA vs. Fêmea: POLY I:C (diferença das médias = $-0,0002031$, $p < 0,0001$); os demais grupos não apresentaram significância. (Fig. 36).

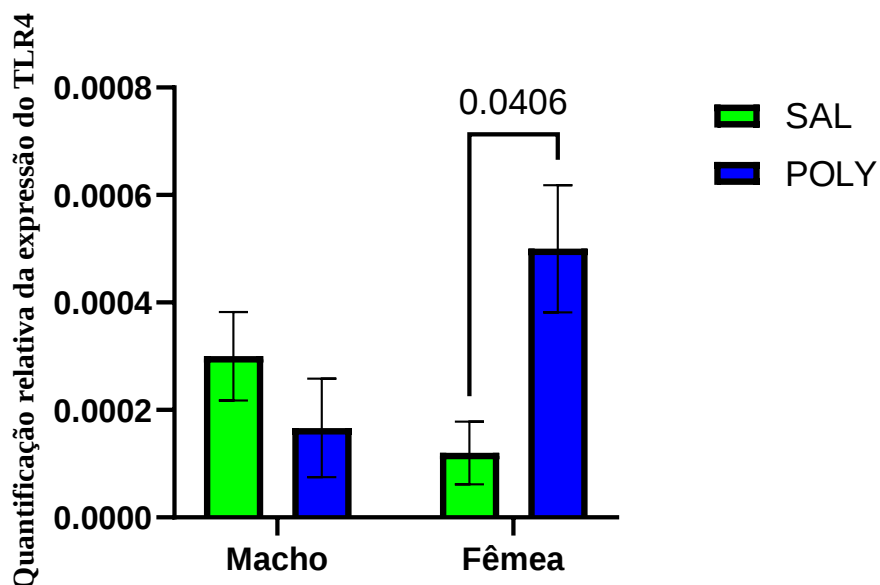
7.7.5 TCF4

Figura 37 - Avaliação da expressão relativa de TCF4

Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 4-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey; Abreviações: (SAL) salina; (POLY I:C) Poly I:C.

Em relação ao gene TCF4, não foram observados efeitos do sexo [$F(1, 25) = 2,954$, $p = 0,0980$] e do tratamento [$F(1, 25) = 1,263$, $p = 0,0411$] nem houve interação entre esses fatores [$F(1, 25) = 0,2135$, $p = 0,0012$]. Nas análises de comparações múltiplas foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados ($p > 0.05$) (Fig 37).

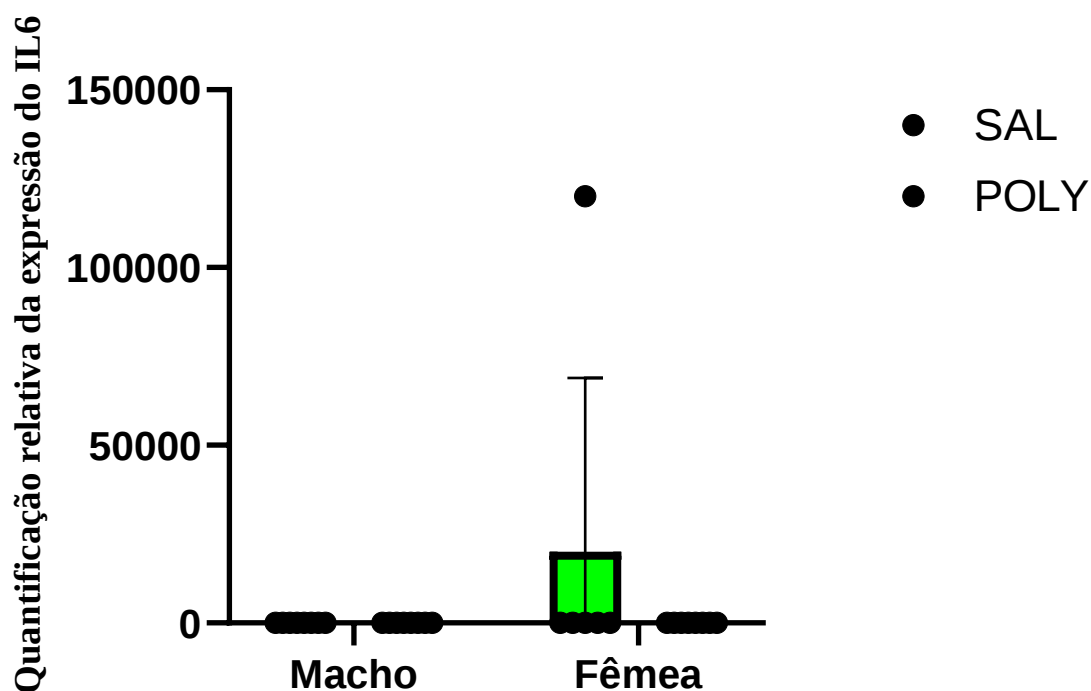
7.7.6 TLR4

Figura 38 - Avaliação da expressão relativa de TLR4

Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 4-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey; Abreviações: (SAL) salina; (POLY I:C) Poly I:C.

Em relação ao gene TLR4, não foram observados efeitos do sexo $F(1, 20) = 1,793$ e do tratamento $[F(1, 20) = 1,793]$, houve interação entre esses fatores $[F(1, 20) = 7,765]$. Nas análises de comparações múltiplas não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados ($p > 0.05$) (Fig.38)

7.7.7 INTERLEUCINA 6 (IL-6)

Figura 39 - Avaliação da expressão relativa de IL-6

Camundongos machos e fêmeas submetidos à administração neonatal de Poly I:C (PN5-7) [grupo Poly I:CI:C] ou salina estéril [grupo salina]. Os dados são expressos como média $\pm$ EPM de 4-8 animais por grupo. ANOVA de duas vias foi realizada (fatores: sexo e desafio) com teste *post hoc* de Tukey; Abreviações: (SAL) salina; (POLY I:C) Poly I:C.

Em relação a IL-6, não foram observados efeitos do sexo [$F(1, 26) = 1,600$, $p = 0,22$] e do tratamento [$F(1, 26) = 1,600$, $p = 0,22$], nem houve interação entre esses fatores [$F(1, 26) = 1,600$, $p = 0,22$]. Nas análises de comparações múltiplas não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados ($p > 0.05$) (Fig 39).

QUADRO 1 - Resumo dos resultados encontrados no presente trabalho. (↓) diminuição estatística quando comparado ao grupo salina; (↑) aumento estatístico quando comparado ao grupo salina; (Ø) sem alterações; (+) diminuição estatística quando comparado ao grupo Poly I:C

	PN	MACHO		FÊMEAS		ÁREAS CEREBRAIS
		SALINA	POLY I:C	SALINA	POLY I:C	
PESO	10	Ø	Ø	Ø	Ø	--
	15	Ø	↑	Ø	↑	
REFLEXO DE ENDIREITAMENTO	10	Ø	↑	Ø	↑	--
	15	Ø	↓	Ø	↓	
RESPOSTA AO ESTÍMULO À AUSCULTA	10	Ø	Ø	Ø	↑	--
	15	Ø	↓	Ø	↑	
ERUPÇÃO DOS INCISIVOS	10	Ø	Ø	Ø	Ø	--
	15	Ø	Ø	Ø	Ø	
ABERTURA DO CANAL AUDITIVO	10	Ø	Ø	Ø	Ø	--
	15	Ø	Ø	Ø	Ø	
ABERTURA DOS OLHOS	10	Ø	Ø	Ø	Ø	--
	15	Ø	Ø	Ø	Ø	
DESDROBAMENTOS DE ORELHAS	10	Ø	Ø	Ø	Ø	--
	15	Ø	Ø	Ø	Ø	
APARECIMENTO DE PELOS	10	Ø	Ø	Ø	Ø	--
	15	Ø	Ø	Ø	Ø	
IPP		Ø	Ø	Ø	↓	--
PREFERÊNCIA SOCIAL		Ø	Ø	Ø	Ø	--
INTERAÇÃO SOCIAL		↓	Ø	Ø	↓	--
LARIRINTO EM CRUZ ELEVADO		Ø	Ø	Ø	Ø	--
TEMPO NO CENTRO		Ø	Ø	Ø	Ø	
TEMPO NA PERIFERIA		Ø	Ø	Ø	Ø	
VELOCIDADE		Ø	Ø	Ø	Ø	
TEMPO DE IMOBILIDADE		Ø	Ø	Ø	Ø	
NÚMERO DE CROSSING		Ø	Ø	Ø	Ø	
NÚMERO DE REARING		Ø	Ø	Ø	↑	
GPER (qPCR)		Ø	Ø	Ø	Ø	HIPOCAMPO
RELA (qPCR)		↑	↑	↑	↑	
CREB (qPCR)		Ø	Ø		↑	HIPOCAMPO
IGF1 (qPCR)		Ø	↑	Ø	↑	HIPOCAMPO
		Ø	Ø	Ø	↑	HIPOCAMPO

TCF4 (qPCR)					
TLR4 (qPCR)	Ø	Ø	Ø	↑	HIPOCAMPO
IL-6 (qPCR)	Ø	Ø	Ø	Ø	HIPOCAMPO
TCF4 (qPCR)	Ø	Ø	Ø	Ø	HIPOCAMPO

8 DISCUSSÃO

A hipótese de que infecções e estimulação imune estão relacionados à esquizofrenia é apoiada pelo modelo de estimulação imune neonatal com Poly I:C. Nesse modelo, fatores genéticos combinados com insultos ambientais, como infecções virais pré-natais, desencadeiam manifestações comportamentais e fisiopatológicas parecidas com aquelas observadas em pacientes. O presente estudo demonstrou que camundongos expostos ao Poly I:C, em período precoce do seu desenvolvimento, apresentam alterações comportamentais, prejuízo em alguns reflexos fisiológicos naturais e alterações na expressão de genes associados à cascata inflamatória, de modo dependente do sexo.

O uso de modelos imunológicos com Poly I:C para estudar a esquizofrenia ganha relevância quando considera a capacidade desse modelo de mimetizar aspectos fundamentais da neurobiologia e dos sintomas da doença. Conforme, Macêdo, *et al* (2012) e Ribeiro (2013), esse modelo é capaz de reproduzir sintomas positivos quanto cognitivos, que são características da esquizofrenia. Esse estudo corrobora com a pesquisa realizada por (Giovanoli;Weber;Meyer, 2014), que destaca o valor preditivo do modelo, particularmente na compreensão dos processos neurobiológicos envolvidos na esquizofrenia. O fato de esse modelo mimetizar a etiologia da doença, ao induzir comportamentos que refletem déficits neurocognitivos e distúrbios psicológicos, o torna uma importante ferramenta, em estudos animais, para a identificação de novos alvos moleculares durante a vida pré-natal, adolescência e idade adulta, que pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas ou de tratamento desse transtorno mental em humanos.

Neste estudo, a exposição dos animais no período pós-natal de 5-7 dias induziu comportamentos semelhantes, na idade adulta, àqueles observados na esquizofrenia. Esses resultados estão de acordo com o estudo de Candeias (2020) que observou que eventos durante as fases iniciais do neurodesenvolvimento podem atrasar a maturação cerebral pós-natal e aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia, que geralmente se manifesta durante a adolescência e início da fase adulta (Candeias, 2020). Essa fase, comparável ao início do terceiro trimestre de gestação em humanos (Semple *et al.*, 2013), é crítica para o neurodesenvolvimento. Infecções virais nesse período gestacional estão associadas a um aumento no risco de psicose nos descendentes na vida adulta (Brown, 2006), sugerindo uma janela sensível de desenvolvimento onde insultos imunológicos podem ter consequências a longo prazo. Outro ponto importante, é a exposição tardia ao desafio imune com Poly I:C durante a gestação de ratas (equivalente ao segundo trimestre de gestação

em humanos), que foi associada ao surgimento de sintomas negativos/cognitivos na prole adulta (Macêdo *et al.*, 2012). Esses resultados reforçam a importância do momento da exposição imunológica nos desenvolvimentos de sintomas específicos da esquizofrenia e indicam que intervenções preventivas podem ser mais eficazes se aplicadas durante essas janelas críticas de desenvolvimentos.

Assim, o modelo animais na pesquisa sobre a esquizofrenia revelou-se essencial para o avanço da compreensão desta complexa desordem mental. Apesar das limitações inerentes à extrapolação direta dos resultados de estudos com animais para humanos, esses modelos animais oferecem vantagens significativas, como a possibilidade de estudar os mecanismos biológicos específicos da esquizofrenia, que são difíceis de investigar diretamente em humanos. Ademais, modelos animais permitem a exploração de alterações neuroquímicas, estruturais e funcionais por meio da manipulação genética e farmacológica (Ang *et al.*, 2021). Segundo Monte *et al.*, 2017 e 2019, estudos pré-clínicos reproduzem alterações comportamentais e neuroquímicas semelhantes às observadas clinicamente em pacientes com a doença.

O hipocampo é uma região particularmente relevante para a pesquisa sobre esquizofrenia devido ao seu papel na formação de memórias e integração sensorial, processos frequentemente comprometidos na doença. Indivíduos com esquizofrenia frequentemente apresentam uma redução no volume do hipocampo, o que está associado a déficits cognitivos e emocionais (Li; Long; Yang, 2015). A utilização de modelos animais permite investigar detalhadamente essas alterações estruturais e funcionais no hipocampo, fornecendo *insights* valiosos sobre os mecanismos subjacentes à esquizofrenia (Farsi *et al.*, 2023; Valvassori *et al.*, 2023).

Neste estudo, foi observado uma resposta diferenciada ao desafio imune Poly I:C entre os sexos, especialmente nas fêmeas, o que pode estar ligado às alterações no desenvolvimento do hipocampo e outras regiões cerebrais associadas à esquizofrenia. Além disso, os *marcos de desenvolvimento físico* dos filhotes de camundongos, como a abertura dos olhos, descolamento das orelhas, abertura do canal auditivo, erupção dos incisivos superiores e aparecimento de pelos foram monitorados para avaliar a maturidade física dos animais expostos ao Poly I:C em comparação ao grupo controle. Esses parâmetros não apresentaram diferenças significativas em termos de tempo de ocorrência, efeitos adversos ou alterações estruturais em diferentes faixas etárias, entre os grupos.

O estudo de Heyser (2004) demonstra que os testes de desenvolvimento são ferramentas cruciais para identificar marcadores precoces de comportamento, explorar sua neurobiologia e avaliar o impacto de insultos pré-natais ou pós-natais. Essas perturbações podem incluir intervenções farmacológicas, ambientais e genéticas que influenciam profundamente o

desenvolvimento neurológico. Camundongos recém-nascidos, por exemplo, realizam algumas atividades motoras, embora seus movimentos sejam descoordenados e aparentemente aleatórios. Durante esse período, sua sensibilidade tátil não está totalmente desenvolvida, os canais auditivos e olhos permanecem fechados por vários dias após o nascimento. O desenvolvimento pós-natal reflete a continuação de processos iniciados ainda no útero (Heyser, 2004).

De acordo com Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2020, o progresso desses parâmetros é impulsionado pela influência de fatores de crescimento, que desempenham papéis essenciais em diversos processos fisiológicos, como crescimento, reparação, diferenciação e desenvolvimento de populações celulares específicas. Entre os fatores que estão ligados ao desenvolvimento epidérmico, que aceleram o desdobramento das orelhas, o aparecimento de pelos, a erupção dos dentes incisivos e a abertura dos olhos, em ratos e camundongos. (Gerenutti *et al.*, 2008 ; Sugawara *et al.*, 2006 ; Haijima *et al.*, 2017). A abertura das pálpebras, em particular, é um indicativo de normalidade e maturação do sistema nervoso central em vertebrados e tem sido amplamente utilizada como marcador de saúde neurológica em pesquisas com animais. Esse evento reflete o amadurecimento das conexões neurais e a funcionalidade cerebral relacionada ao desenvolvimento sensorial e motor (Strömland; Pinazo-Durán, 2002).

Ao observarmos o desenvolvimento dos animais, foi possível constatar que, no décimo dia pós-natal (PN10), os camundongos de ambos os grupos não apresentaram alterações ao reflexo de ausculta. No entanto, no décimo quinto dia pós-natal (PN15), as fêmeas expostas ao desafio imune (Poly I:C) mostraram uma redução significativa na resposta ao estímulo auditivo em comparação com as fêmeas controle, indicando um prejuízo no processamento desse tipo de estímulo. A abertura do canal auditivo, que ocorre entre o décimo e o décimo quarto dia de vida (média 12 dias), é um marco importante no desenvolvimento da audição em camundongos, sendo diretamente relacionada à manifestação do reflexo de sobressalto é uma resposta defensiva essencial para a sobrevivência (Fons *et al.*, 2020). O reflexo de sobressalto é uma resposta de preservação automática a sons súbitos e intensos, mediada pelo sistema auditivo, e está associados a uma série de reações musculares que preparam o animal para enfrentar possíveis ameaça (Lobarinas; Hayes; Allman, 2013). Estudo sugere que, na esquizofrenia, as sinapses excitatórias e inibitórias no córtex são interrompidas, com os primeiros sintomas surgindo na adolescência, período crítico para poda das sináptica cortical. O desenvolvimentos dessas sinapses no córtex auditivo, região cerebral implicada na esquizofrenia, é pouco compreendido, especialmente em relação ao impacto que essas mudanças podem ter sobre a

função auditiva ao longo do desenvolvimento (Moyer *et al.*, 2016). Sendo assim, estudos que investiguem alterações específicas nessa região podem auxiliar na compreensão dos resultados aqui observados.

Todos os filhotes ganharam peso progressivamente ao longo do período inicial de desenvolvimento (PN5-PN15). Os filhotes Poly I:C não apresentaram qualquer diferença no peso corporal durante todo o período inicial de desenvolvimento em comparação com os filhotes controles. No entanto, houve uma clara diferença entre os sexos no ganho de peso corporal, com as fêmeas controle sendo mais leves que os machos a partir do PN15, resultado que corresponde à diferença corpórea observada entre os sexos. Nossos resultados estão em consonância com estudos anteriores que confirmam a ausência de alteração no peso induzida pelo Poly I:C (Servadio; Vanderschuren; Trezza, 2015 ; Feather-Schussler; Ferguson, 2016). Dessa forma, os resultados comportamentais aqui encontrados não foram afetados por diferenças no peso corporal entre os grupos.

Nas avaliações no reflexo de endireitamento postural de superfície, em PN10, os filhotes de ambos os grupos apresentaram uma postura de endireitamento mais lenta em comparação aos resultados observados nos grupos controles em PN15. De acordo com os estudos de Patin *et al.*, 2004, os animais recém-nascidos levam mais tempo para retornar à posição correta e à medida que vão crescendo, esse tempo diminui gradativamente (Patin *et al.*, 2004); esse comportamento pode ser associado à imaturidade do sistema visual que tem papel crucial na aquisição da postura, salientando que no período do PN10 os animais ainda não apresentaram abertura ocular (Altman; Sudarshan, 1975). Ao observarmos os mesmos animais em um período de vida mais tardio (PN15), o grupo de fêmeas expostas ao desafio imune (Poly I:C) apresentou um retardamento de endireitamento postural superior a 60 segundos, quando comparado ao grupo de fêmeas controle. Esse achado mostra que a resposta diferencial ao tratamento com o Poly I:C entre os sexos, tem efeito pronunciado nas fêmeas em relação aos machos.

Diversos padrões de comportamento social e de comunicação surgem de forma precoce em camundongos, exibindo uma trajetória distinta que pode ser observada ao longo de seu desenvolvimento. É possível observar os marcos do desenvolvimento e os comportamentos motores espontâneos desde o nascimento até as duas primeiras semanas de vida e os comportamentos sociais juvenis podem ser avaliados desde a terceira semana até a fase adulta. Esses marcos foram escolhidos como uma forma comparativa das primeiras duas semanas de vida em roedores em termos de desenvolvimento motor pós-natal, ao primeiro ano de vida humana (Fox, 1965; McFarlane *et al.*, 2008; Vinay *et al.*, 2005). Por exemplo, em comparação a idade dos animais, os reflexos de sobressalto em humanos podem ser observados entre 0 e 5

meses de idade (Futagi; Toribe; Suzuki, 2012). Nossos estudos estão em concordância com as conclusões de Anshu, *et al.*, 2023 que observou que Poly I:C afeta negativamente os parâmetros comportamentais do neurodesenvolvimento, o que pode estar relacionado ao déficit precoce observado no autismo e na esquizofrenia. (Anshu *et al.*, 2023).

O momento dos marcos do desenvolvimento, como a idade da primeira caminhada, está associado a diagnósticos posteriores de distúrbios do neurodesenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autismo (TEA), Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e a Esquizofrenia. Embora essa última não seja diagnosticada na primeira infância, estudos clínicos nessa fase mostram atrasos em marcos de desenvolvimento, incluindo aspectos cognitivos, motores e comportamentais. Esses atrasos podem indicar uma função cerebral anormal (Riglin *et al.*, 2017; Marengo; Weinberger, 2000; Birnbaum; Weinberger, 2017) e mais tarde esses indivíduos desenvolvem esquizofrenia (Filatova *et al.*, 2017; Dickson *et al.*, 2020; van Harten *et al.*, 2017). Estudos clínicos segundo a literatura, Sandini *et al.*, 2018, o retardamento no desenvolvimento desse reflexo pode sugerir um atraso no processo de mielinização dos neurônios (Sandini *et al.*, 2018; Sequeira; Martin; Vawter, 2012).

- Influência do sexo nas alterações comportamentais após desafio imune por Poly I:C

Segundo Armstrong, *et al.* (2020), analisar o comportamento ao longo de um período de desenvolvimento pode oferecer evidências de uma trajetória específica, sendo particularmente relevante na investigação de distúrbios do neurodesenvolvimento. Esse estudo possibilita a descoberta dos processos reais subjacentes a essas perturbações, em vez de tentar identificá-los após terem sido mascarados por processos biológicos ou comportamentais desencadeados em resposta a eventos primários.

O déficit de interação social é uma característica comportamental em humanos com esquizofrenia em que apresentam dificuldades, ou seja, possuem déficits em estabelecer contato com outras pessoas, reduzindo a interação social resultando em isolamento. Este comportamento é simulado em animais submetidos a modelos de esquizofrenia e transtorno do espectro autista (Custódio *et al.*, 2018; DiCicco-Bloom *et al.*, 2006; Moldin; Rubenstein; Hyman, 2006). Com o intuito de avaliar a preferência social, o presente estudo utilizou como parâmetros o número de entradas na câmara social e a porcentagem de interação social que foi dada pelo tempo de permanência do animal teste na câmara social. Verificou-se que fêmeas submetidas ao modelo Poly I:C apresentaram uma redução significativa do número de entradas na câmara social. De acordo com os trabalhos de Arakawa, 2023, os animais estão interagindo

menos com outros indivíduos em um ambiente social específico, essa redução pode indicar que o Poly I:C tenha impactado negativamente a sociabilidade do animal (Arakawa, 2023).

Quanto à porcentagem de interação social, observou-se que não houve alterações entre os animais de ambos os sexos e tratamentos expostos ao desafio imune neonatal, uma vez que não foram submetidos ao modelo de dois desafios como feito pelo pesquisador Monte *et al.* (2019).

Monte *et al.* (2019) constataram que a associação entre o desafio imune neonatal e o estresse pré-púbere causou, em machos, um déficit de interação social um déficit de interação social, enquanto as fêmeas submetidas ao modelo de dois desafios (dois hits), apresentaram um comprometimento da preferência social em comparação ao grupo salina com estresse. As fêmeas submetidas ao modelo de dois desafios, revelaram um comprometimento da preferência social, em comparação ao grupo salina com estresse. Dados foram publicados do nosso grupo de pesquisa mostram também que as fêmeas são mais dependentes do segundo hit para o desenvolvimento das alterações tipo-esquizofrenia, enquanto o primeiro desafio no macho já é suficiente para a apresentação dos sintomas da esquizofrenia na idade adulta (Monte *et al.*, (2019).

Resultados similares foram observados por McKibben, Reynolds, Jenkins, 2014, que relataram que os modelos animais de esquizofrenia apresentam isolamento social ou uma redução na interação social, além de alterações no desenvolvimento cerebral em ratos (McKibben; Reynolds; Jenkins, 2014). Essa disfunção na sociabilidade é um parâmetro que pode ser avaliado em roedores e possui relevância translacional para os sintomas negativos em humanos (Powell; Zhou; Geyer, 2009). Entre os principais sintomas “negativos” da esquizofrenia estão o embotamento do afeto, anedonia (incapacidade de sentir prazer) e a disfunção da socialização caracterizado pela antissociabilidade (Alphs *et al.*, 1989; Stahl; Buckley, 2007). Este sintoma é bastante relevante na doença, visto que muitos pacientes esquizofrênicos vivem isolados, têm poucos contatos sociais e geralmente evitam a interação social. O retraimento social frequentemente persiste mesmo durante os períodos de remissão da doença (Bellack *et al.*, 1990).

Os resultados do teste comportamental de labirinto em cruz elevado não revelaram diferenças significativas entre os sexos expostos ao desafio imune (Poly I:C) e comparado ao grupo Salina. Essa ausência de diferenças estatísticas sugere que a administração neonatal de Poly I:C não teve um impacto discernível significativo nos parâmetros comportamentais deste teste em específico. Não houve diferença significativa no número de entradas em cada tipo de braço não foi significativo, tal desfecho indica que os animais não apresentam comportamentos associados à ansiedade relacionada a espaços abertos e exploração. Embora a esquizofrenia seja

principalmente caracterizada por sintomas como alucinações, delírios, sintomas negativos e déficits cognitivos, a ansiedade também é frequentemente observada como um sintoma comórbido significativo. Estudos indicam que a ansiedade pode estar associada a sintomas específicos da esquizofrenia, como paranoia e evitação social (Öztürk; Çiçek; Eren, 2023; Bulbena-Cabre; Bulbena, 2018; Temmingh; Stein, 2015). Um estudo realizado em camundongos demonstrou que há diferenças entre a performance de machos e fêmeas no labirinto em cruz elevado, com fêmeas exibindo menos comportamentos do tipo-ansiedade comparado aos machos (Xiang; Hao; Kosten, 2011). Além disso, estima-se que até 65% dos pacientes com esquizofrenia apresentem sintomas de ansiedade (Zheng *et al.*, 2020).

Para determinar o efeito do Poly I:C no pós-natal, o teste de campo aberto foi utilizado neste estudo para avaliar comportamentos para avaliar as atividades exploratórias e locomotoras em machos e fêmeas expostos ao desafio imune, comparados aos seus respectivos controles. Os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sugerindo similaridades no comportamento exploratório. Não foram identificadas alterações expressivas na velocidade e no tempo de permanência no centro da arena, considerando os fatores de sexo e tratamento.

A atividade locomotora foi avaliada em termos de distância total percorrida e velocidade média durante a atividade em campo aberto. Anshu *et al* (2023) não encontraram efeitos significativos do tratamento na distância total percorrida ou na velocidade média em campo aberto (Anshu *et al.*, 2023; Smirnov; Sitnikova, 2019).

Observou-se que os animais na idade adulta não apresentaram alterações comportamentais induzidas, ao contrário dos animais púberes (Schiffelholz; Hinze-Selch; Aldenhoff, 2004).

Embora não específico para a esquizofrenia, o teste de campo aberto desempenha um papel importante na investigação pré-clínica de transtornos psiquiátricos, fornecendo insights comportamentais valiosos. Sua aplicação em modelos animais permite estudar como alterações neuroquímicas, genéticas ou ambientais podem influenciar comportamentos observados clinicamente em pacientes com esquizofrenia, contribuindo para o desenvolvimento de novas terapias e intervenções (Rodrigues *et al.*, 2023).

Os resultados positivos nesse teste comportamental em ambos os sexos sugerem que este modelo pode ser utilizado para a detecção de sintomas positivos em camundongos machos e fêmeas. Esses sintomas são avaliados com base em dois principais tipos de alterações comportamentais: hiperatividade locomotora e o aumento nos movimentos estereotipados (van den Buuse, 2010; Jones; Watson; Fone, 2011; Powell; Miyakawa, 2006).

Na avaliação da quantidade de eventos de *Rearing* realizados, a análise estatística demonstrou uma alteração significativa entre os sexos. Enquanto os machos não apresentaram alterações significativas, as fêmeas expostas ao Poly I:C mostraram um aumento significativo no comportamento de *Rearing* em comparação as fêmeas não expostas.

De acordo com Tanaka *et al.*, 2012, a frequência de *Rearing* depende não apenas da exploração, mas também com a quantidade de atividade locomotora do animal. Além disso, o número de *Rearings* representa a exploração, semelhante a inspecionar diversos lugares do ambiente (Tanaka *et al.*, 2012). Em discordância com nossos achados, uma pesquisa utilizando um teste de campo aberto automatizado revelou que os comportamentos de *Rearing* dependem do contexto e são sensíveis ao estresse agudo. Foi observada uma clara diferença entre os sexos, com as fêmeas exibindo menos *Rearing* que os machos (Sturman; Germain; Bohacek, 2018). Experiências estressantes afetam profundamente a função cerebral, resultando em mudanças no comportamento dos roedores tanto a curto quanto a longo prazo (McLaughlin; Baran; Conrad, 2009).

Outro teste realizado foi a inibição pré-pulso (IPP), que se refere à redução do reflexo de sobressalto quando precedido por um estímulo de menor intensidade. Esse fenômeno é relevante na esquizofrenia, onde déficits no processamento da atenção e da informação são comuns, contribuindo para déficits cognitivos. O teste de IPP é sugerido como uma medida neurofisiológica do bloqueio sensorio-motor nesse transtorno. Ludewig *et al.* (2002) destacam que pacientes esquizofrênicos crônicos demonstram déficits significativos de IPP em comparação com controles saudáveis.

O teste de IPP fornece um indicador operacional do filtro sensorio-motor, sendo utilizado para mensurar a relevância translacional dos modelos animais para humanos com doenças neuropsiquiátricas (Khan; Powell, 2018). As respostas de sobressalto são compostas por um conjunto de comportamentos de reflexo que preparam o organismo para enfrentar um potencial estímulo agressor (Braff; Grillon; Geyer, 1992). O IPP é deficitário em pacientes com esquizofrenia, podendo representar a interface entre “psicose e cognição”, pois parecem prever o prejuízo cognitivo nesses pacientes. (Braff; Geyer; Swerdlow, 2001; van den Buuse, 2010 ; Geyer, 2006)

No comportamento de Inibição Pré- Pulso entre as fêmeas tratadas com salina e fêmeas tratadas com Poly I:C I: C. As fêmeas Poly I:C apresentaram uma significância menor no PP70 em comparação com as fêmeas salina.

Em concordância com os resultados de Monte (2017), o desafio imune neonatal com Poly I:C (I:C), combinado ou não com estresse na adolescência, provocou alterações

comportamentais em animais machos e fêmeas machos e fêmeas quando expostos apenas ao primeiro desafio com Poly I:C (I:C) apresentaram déficits de inibição pré-pulso (fêmeas com maiores déficits que os machos). Essa comparação pode ser relevante para investigar os efeitos do tratamento com Poly I:C na resposta sensorial e na modulação da inibição de pré-pulsos em diferentes níveis de intensidade sonora. Esses dados fornecem insight sobre como os tratamentos afetam a sensibilidade sensorial e a integração sensório motora em modelos experimentais (Fortier; Luheshi; Boksa, 2007; Braff; Geyer; Swerdlow, 2001). Além disso,

- Influência do Sexo na Expressão Gênica (qPCR) após desafio imune com Poly I:C

GPER (G-protein coupled estrogen receptor) exerce efeitos neuroprotetores e influencia funções cognitivas e comportamentais mediadas pelo estrogênio. Estudos com modelos animais sugerem que a ativação de GPER pode beneficiar a função cognitiva e o comportamento, o que pode ser relevante para a esquizofrenia, caracterizada por déficits cognitivos e sintomas comportamentais. Este receptor é expresso em diversas regiões do cérebro, incluindo o hipocampo e o córtex pré-frontal, frequentemente afetados na esquizofrenia e pode desempenhar um papel em transtornos como a ansiedade (Zheng *et al.*, 2020) e a depressão (Wang *et al.*, 2021) (Prossnitz; Barton, 2023). Em um estudo anterior conduzido por nosso grupo, observamos que animais adultos expostos ao modelo de esquizofrenia em dois hits (exposição neonatal e estresse peripuberal) apresentaram diminuição da expressão de Gper no hipocampo, com uma redução particularmente marcante em animais machos (Monte *et al.*, 2020; Waters *et al.*, 2015). No entanto, polimorfismos no GPER associados à esquizofrenia ainda não foram identificados (Macêdo *et al.*, 2020).

No presente estudo, os resultados mostraram que a expressão do receptor *GPER* não foi significativamente influenciado pelo sexo dos animais ou pelo tratamento com Poly I:C, sem evidências de alterações na expressão. Esses achados estão em concordância com Prossnitz; Barton (2011), que também não observaram diferenças significativas na expressão do receptor GPER entre os animais machos e fêmeas, porém, em discordância com estudos realizados por Monte (2020). Uma possível explicação para essa divergência pode estar no tipo de insulto inflamatório utilizado, já que o Poly I:C desencadeia uma resposta imune viral simulada, enquanto o modelo de dois hits envolvendo ativação do sistema imune N-acetilcisteína na fase neonatal, seguido de um segundo desafio composto por eventos estressores na peripuberdade.

O aumento na expressão gênica de NF- κ B entre machos e fêmeas após exposição ao Poly I:C sugere que há diferenças biológicas na resposta imunológica e neurobiológica entre os sexos. Essa variação pode indicar que hormônios sexuais influenciam a regulação de NF- κ B, afetando a forma como cada sexo responde a estressores imunológicos. Isso pode ter implicações importantes para entender como os machos e fêmeas reagem a infecções ou inflamações.

A Poly I:C (I:C) induz um modelo de esquizofrenia por meio da neuroinflamação, ligando-se aos receptores Toll-Like 3 em células de defesa, como a micróglia. Isso ativa o fator de transcrição NF- κ B, que promove a transcrição de genes codificadores de mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL1, IL6, TNF α , IFN- α , NO, quimiocinas e proteínas do complemento (Harvey; Boksa, 2012).

Segundo Abbas, Lichtman e Pillai (2019), o RELA ou NF- κ B é um fator de transcrição chave encontrado em células de mamíferos, desempenhando um papel central na regulação de genes envolvidos em processos inflamatórios, imunológicos, de crescimento celular e de sobrevivência. NF- κ B também é responsável por regular as moléculas de adesão celular, as enzimas pró-inflamatórias (COX-2, iNOS) e é importante na resposta imune adaptativa e inata, controlando a diferenciação de linfócitos, a ativação de células fagocíticas e a produção de mediadores imunológicos. Além disso, é responsável por regular genes envolvidos na proliferação celular, sobrevivência e apoptose, promovendo a sobrevivência celular em condições de estresse.

A relação entre NF- κ B e esquizofrenia tem sido explorada devido ao papel central deste fator de transcrição na regulação da resposta inflamatória. Estudos indicam que pacientes com esquizofrenia frequentemente apresentam sinais de inflamação cerebral correlacionados com a ativação de NF- κ B. Esse fenômeno pode contribuir para os sintomas neurocomportamentais e cognitivos da doença, sugerindo que a modulação de NF- κ B poderia representar uma via terapêutica potencial para mitigar a inflamação neuroinflamatória associada à esquizofrenia (Murphy; Walker; Weickecom, 2021; Long et al., 2022).

Outro fator que desempenha um papel crucial na neurobiologia é o fator de transcrição CREB (cAMP Response Element-Binding Protein). Estudos em modelos animais demonstraram que déficits significativos em tarefas de aprendizagem e memória estão associados à disfunção do CREB. Esse fator de transcrição nuclear modula a neuroplasticidade, regulando positiva ou negativamente a expressão de dezenas de genes (Avgan *et al.*, 2017). A literatura mostra que a interrupção da expressão da isoforma do gene CREB pode causar degeneração neuronal no corpo estriado e no hipocampo (Kutlu; Kose; Akillioglu, 2023). Isso

pode resultar em doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, como a esquizofrenia (Fang *et al.*, 2017; Calsolaro; Edison, 2015).

Em nossos resultados observamos um aumento de expressão do gene IGF1 dos animais controles quando comparados ao desafiados com Poly I:C em ambos os sexos. Esses resultados têm implicações importantes para a compreensão das diferenças sexuais na resposta ao tratamento imunológico no desafio imune, que podem contribuir para a patogênese da esquizofrenia.

O gene IGF1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1) desempenha um papel crucial no desenvolvimento neural e na plasticidade sináptica, promovendo a sobrevivência, o crescimento e a diferenciação dos neurônios. Em pacientes com esquizofrenia, anomalias no desenvolvimento cerebral e déficits na plasticidade sináptica são frequentemente observados, e a disfunção do IGF1 pode contribuir para esses problemas, afetando negativamente o desenvolvimento e a conectividade neuronal protegendo os neurônios contra danos e promovendo a sobrevivência celular (Pejcic *et al.*, 2023).

A esquizofrenia tem sido associada a aumento da neurodegeneração e perda neuronal em determinadas áreas do cérebro. Níveis inadequados de IGF1 podem comprometer a capacidade de proteção e reparo neuronal, exacerbando os danos associados à esquizofrenia (Weissleder *et al.*, 2021). IGF1 também está envolvido na regulação de processos cognitivos, incluindo aprendizado e memória.

Com relação à expressão hipocampal do receptor TCF4, nossos resultados apresentaram aumento de expressão do gene entre os fatores sexo e tratamento. Segundo Jung *et al.*, 2018 o gene é amplamente expresso em estruturas corticais e subcorticais no desenvolvimento e na idade adulta, com expressão proeminente no córtex, hipocampo e em um subconjunto de núcleos hipotalâmicos e amigdalóides, corroborando os nossos resultados (Jung *et al.*, 2018).

O gene do TCF4 (Fator de Transcrição 4) codifica uma proteína importante no desenvolvimento inicial do cérebro e desempenha um papel importante na maturação de células progenitoras neuronais e, neurogênese e migração neuronal (QUEDNOW; BRZÓZKA; ROSSNER, 2014). Pesquisas sugerem que o TCF4 influencia a capacidade de processamento cerebral, sendo um fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia. A extensão dos déficits cognitivos sugere que a dosagem de TCF4 é crítica para o desenvolvimento de várias regiões cerebrais, embora ainda não se saiba exatamente quais populações neurais se desenvolvem de forma dependente de TCF4 (SARKAR *et al.*, 2021). A ausência de TCF4 pode resultar em um fenótipo comportamental semelhante da esquizofrenia em humanos, com

déficits cognitivos, alterações no comportamento social e anormalidades motoras (Kim et al., 2020).

Desta forma, observamos que vários genes associados à mielina e aos oligodendrócitos demonstraram estar alterados não apenas na esquizofrenia, mas também no transtorno depressivo maior e no tecido cerebral *post-mortem* de pacientes com transtorno bipolar. Conforme revisados por (Sokolov, 2007), essas alterações apontam para possíveis mecanismos comuns envolvidos em transtornos psiquiátricos ou condutores comuns de expressão que podem confundir estudos de transtornos psiquiátricos (Sequeira; Martin; Vawter, 2012; Chavarria-Siles *et al.*, 2016; Valdés-Tovar *et al.*, 2022). No entanto, é importante destacar que, na esquizofrenia, essas alterações genéticas podem desempenhar um papel particularmente significativo, contribuindo para os déficits cognitivos e comportamentais característicos desse transtorno. Assim, a compreensão dos mecanismos específicos pelos quais esses genes influenciam a esquizofrenia pode fornecer *insights* valiosos para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

9 CONCLUSÃO

Camundongos Balb/C machos e fêmeas submetidos ao desafio neonatal com Poly I:C apresentam diferentes resultados comportamentais e neuroquímicos em resposta ao modelo de neurodesenvolvimento. Esses achados podem estar associados às variações nos níveis hormonais de estrogênio entre os sexos, fornecendo evidências adicionais sobre a influência do sexo na esquizofrenia. Os resultados indicam uma forte interação entre o desafio imune e o desenvolvimento de alterações comportamentais semelhantes à esquizofrenia na idade adulta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Basic Immunology: Basic Immunology E-Book**. [S. l.]: Elsevier Health Sciences, 2019.
- ABEL, Kathryn M; DRAKE, Richard; GOLDSTEIN, Jill M. Sex differences in schizophrenia. **International review of psychiatry (Abingdon, England)**, England, v. 22, n. 5, p. 417–428, 2010.
- ACOSTA, Francisco J *et al.* Influence of antipsychotic treatment type and regimen on the functionality of patients with schizophrenia. **Nordic journal of psychiatry**, England, v. 68, n. 3, p. 180–188, 2014.
- ADRIANO, Fulvia; CALTAGIRONE, Carlo; SPALLETTA, Gianfranco. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, United States, v. 18, n. 2, p. 180–200, 2012.
- AFLOUK, Youssef *et al.* TLR4 Polymorphisms (T399I/D299G) Association with Schizophrenia and Bipolar Disorder in a Tunisian Population. **Biochemical genetics**, United States, v. 62, n. 4, p. 2418–2436, 2024.
- AKIRA, Shizuo; TAKEDA, Kiyoshi. Toll-like receptor signalling. **Nature reviews immunology**, [s. l.], v. 4, n. 7, p. 499–511, 2004.
- ALBANNA, Ammar *et al.* TCF4 gene polymorphism and cognitive performance in patients with first episode psychosis. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 152, n. 1, p. 124–129, 2014.
- ALEXOPOULOU, Lena *et al.* Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. **Nature**, [s. l.], v. 413, n. 6857, p. 732–738, 2001.
- ALMEIDA, José Miguel Caldas de. Política de saúde mental no Brasil: o que está em jogo nas mudanças em curso. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 35, p. e00129519, 2019.
- ALPHS, L D *et al.* The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. **Psychopharmacology bulletin**, United States, v. 25, n. 2, p. 159–163, 1989.
- ALTAR, C Anthony *et al.* Insulin, IGF-1, and muscarinic agonists modulate schizophrenia-associated genes in human neuroblastoma cells. **Biological psychiatry**, United States, v. 64, n. 12, p. 1077–1087, 2008.
- ALTMAN, Joseph; SUDARSHAN, Kiran. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. **Animal behaviour**, [s. l.], v. 23, p. 896–920, 1975.

- AMADO, Pedro Lopes. **GPR30: Funções do Recetor 1 de Estrogénio Acoplado à Proteína G**. [S. l.: s. n.], 2019.
- ANDERSEN, Susan L. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity?. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 27, n. 1–2, p. 3–18, 2003.
- ANG, Mary Jasmin *et al.* Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update. **Current neuropharmacology**, United Arab Emirates, v. 19, n. 5, p. 641–664, 2021.
- ANGRIST, B; VAN KAMMEN, Daniel P. CNS stimulants as tools in the study of schizophrenia. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. 388–390, 1984.
- ANSHU, Kumari *et al.* Altered Developmental Trajectory in Male and Female Rats in a Prenatal Valproic Acid Exposure Model of Autism Spectrum Disorder. **Journal of autism and developmental disorders**, United States, v. 53, n. 11, p. 4390–4411, 2023.
- ARAKAWA, Hiroyuki. Revisiting sociability: Factors facilitating approach and avoidance during the three-chamber test. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 272, p. 114373, 2023.
- ARARIPE NETO, Ary Gadelha de Alencar; BRESSAN, Rodrigo Affonseca; BUSATTO FILHO, Geraldo. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s. l.], v. 34, p. 198–203, 2007.
- ARICIOGLU, Feyza *et al.* Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future. **Klinik psikofarmakoloji bulteni-bulletin of clinical psychopharmacology**, [s. l.], v. 26, n. 4, 2016.
- ARYAL, Sameer *et al.* Deep proteomics identifies shared molecular pathway alterations in synapses of patients with schizophrenia and bipolar disorder and mouse model. **Cell reports**, United States, v. 42, n. 5, p. 112497, 2023.
- AVGAN, Nesli *et al.* A CREB1 Gene Polymorphism (rs2253206) Is Associated with Prospective Memory in a Healthy Cohort. **Frontiers in behavioral neuroscience**, Switzerland, v. 11, p. 86, 2017.
- AYARI, Fayza *et al.* Association between genetic variants of TLR2, TLR4, TLR9 and schizophrenia. **L'Encephale**, France, v. 50, n. 2, p. 178–184, 2024.
- BAEUERLE, P A. The inducible transcription activator NF-kappa B: regulation by distinct protein subunits. **Biochimica et biophysica acta**, Netherlands, v. 1072, n. 1, p. 63–80, 1991.
- BARTSCH, Julia C; SCHOTT, Björn H; BEHR, Joachim. Hippocampal Dysfunction in Schizophrenia and Aberrant Hippocampal Synaptic Plasticity in Rodent Model Psychosis: a Selective Review. **Pharmacopsychiatry**, Germany, v. 56, n. 2, p. 57–63, 2023.

BATINIC, Borjanka. Cognitive Models of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia and Implications for Treatment. **Psychiatria Danubina**, Croatia, v. 31, n. Suppl 2, p. 181–184, 2019.

BEAL, Sarah J *et al.* Childhood Adversity and Associated Psychosocial Function in Adolescents with Complex Trauma. **Child & youth care forum**, Netherlands, v. 48, n. 3, p. 305–322, 2019.

BEHL, Christian. Oestrogen as a neuroprotective hormone. **Nature reviews. Neuroscience**, England, v. 3, n. 6, p. 433–442, 2002.

BELLACK, Alan S *et al.* An analysis of social competence in schizophrenia. **British journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 156, n. 6, p. 809–818, 1990.

BERRIDGE, Michael J. Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia. **Cell and tissue research**, Germany, v. 357, n. 2, p. 477–492, 2014.

BESTEHER, Bianca; BRAMBILLA, Paolo; NENADIĆ, Igor. Twin studies of brain structure and cognition in schizophrenia. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 109, p. 103–113, 2020.

BETTELLI, Estelle *et al.* Induction and effector functions of T(H)17 cells. **Nature**, England, v. 453, n. 7198, p. 1051–1057, 2008.

BHALLA, Sonalika *et al.* Protective role of IGF-1 and GLP-1 signaling activation in neurological dysfunctions. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 142, p. 104896, 2022.

BIEDERMANN, Falko; FLEISCHHACKER, W Wolfgang. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. **CNS spectrums**, United States, v. 21, n. 4, p. 349–354, 2016.

BIRNBAUM, Rebecca; WEINBERGER, Daniel R. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. **Nature reviews. Neuroscience**, England, v. 18, n. 12, p. 727–740, 2017.

BOERRIGTER, Danny *et al.* Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. **Journal of neuroinflammation**, England, v. 14, n. 1, p. 188, 2017.

BOISVERT, Mélanie *et al.* Regional cerebral blood flow at rest in schizophrenia and major depressive disorder: A functional neuroimaging meta-analysis. **Psychiatry research. Neuroimaging**, Netherlands, v. 335, p. 111720, 2023.

BRAFF, D L; GEYER, M A; SWERDLOW, N R. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. **Psychopharmacology**, Germany, v. 156, n. 2–3, p. 234–258, 2001.

BRAFF, D L; GRILLON, C; GEYER, M A. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 49, n. 3, p. 206–215, 1992.

BRINKS, Vera *et al.* Emotion and cognition in high and low stress sensitive mouse strains: a combined neuroendocrine and behavioral study in BALB/c and C57BL/6J mice. **Frontiers in behavioral neuroscience**, [s. l.], v. 1, p. 169, 2007.

BROWN, Alan S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 200–2, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469941>.

BROWN, Alan S. The environment and susceptibility to schizophrenia. **Progress in neurobiology**, England, v. 93, n. 1, p. 23–58, 2011.

BROWN, Alan S; DERKITS, Elena J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 167, n. 3, p. 261–280, 2010.

BULBENA-CABRE, Andrea; BULBENA, Antonio. **Schizophrenia and anxiety: yes, they are relatives not just neighbours**. England: [s. n.], 2018.

CALSOLARO, Valeria; EDISON, Paul. Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. **CNS drugs**, [s. l.], v. 29, p. 1023–1039, 2015.

CAMPBELL, Philip D; GRANATO, Michael. Zebrafish as a tool to study schizophrenia-associated copy number variants. **Disease models & mechanisms**, England, v. 13, n. 4, 2020.

CANDEIAS, Raimunda das. Influência dos hormônios sexuais no modelo desenvolvimental de esquizofrenia induzido por desafio imune pós-natal. [s. l.], 2020.

CANETTA, Sarah *et al.* Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 171, n. 9, p. 960–968, 2014.

CARDNO, A G; GOTTESMAN, I I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. **American journal of medical genetics**, United States, v. 97, n. 1, p. 12–17, 2000.

CARLSSON, A; LINDQVIST, M. EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. **Acta pharmacologica et toxicologica**, Denmark, v. 20, p. 140–144, 1963.

CARSON, Monica J *et al.* CNS immune privilege: hiding in plain sight. **Immunological reviews**, England, v. 213, p. 48–65, 2006.

- CARTERI, Randhall Bruce *et al.* A closer look at the epidemiology of schizophrenia and common mental disorders in Brazil. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 14, p. 283–289, 2020.
- CARTERI, Randhall Bruce *et al.* Um olhar mais atento à epidemiologia da esquizofrenia e de transtornos mentais comuns no Brasil. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 14, p. 283–289, 2020.
- CASTLE, D; SHAM, P; MURRAY, R. Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 33, n. 3, p. 179–183, 1998.
- CÉLIA MOREIRA BORELLA, Vlândia *et al.* Gender and estrous cycle influences on behavioral and neurochemical alterations in adult rats neonatally administered ketamine. **Developmental Neurobiology**, [s. l.], v. 76, n. 5, p. 519–532, 2016.
- CÉLIA MOREIRA BORELLA, Vlândia *et al.* x. **Developmental Neurobiology**, [s. l.], v. 76, n. 5, p. 519–532, 2016.
- CERASO, Anna *et al.* Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. **The Cochrane database of systematic reviews**, England, v. 8, n. 8, p. CD008016, 2020.
- CHARLSON, Fiona J *et al.* Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 2018.
- CHARLSON, F J *et al.* Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. **Epidemiology and psychiatric sciences**, England, v. 24, n. 2, p. 121–140, 2015.
- CHAUDHURY, Abhijit; RAMANA, B V. Schizophrenia and bipolar disorders: The Toxoplasma connection. **Tropical parasitology**, India, v. 9, n. 2, p. 71–76, 2019.
- CHAVARRIA-SILES, Ivan *et al.* Myelination-related genes are associated with decreased white matter integrity in schizophrenia. **European journal of human genetics : EJHG**, England, v. 24, n. 3, p. 381–386, 2016.
- CHEN, Wen-Chien *et al.* Age, Dose, and Locomotion: Decoding Vulnerability to Ketamine in C57BL/6J and BALB/c Mice. **Biomedicines**, Switzerland, v. 11, n. 7, 2023.
- CHESLACK-POSTAVA, Keely; BROWN, Alan S. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 247, p. 7–15, 2022.
- CHEW, Li-Jin; FUSAR-POLI, Paolo; SCHMITZ, Thomas. Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. **Developmental neuroscience**, [s. l.], v. 35, n. 2–3, p. 102–129, 2013.

CHILMAN, Natasha *et al.* Understanding social and clinical associations with unemployment for people with schizophrenia and bipolar disorders: large-scale health records study. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, Germany, 2024.

CHOPRA, Sidhant *et al.* Network-Based Spreading of Gray Matter Changes Across Different Stages of Psychosis. **JAMA psychiatry**, United States, v. 80, n. 12, p. 1246–1257, 2023.

COLZATO, Lorenza S; HOMMEL, Bernhard. Effects of estrogen on higher-order cognitive functions in unstressed human females may depend on individual variation in dopamine baseline levels. **Frontiers in neuroscience**, Switzerland, v. 8, p. 65, 2014.

CORDEIRO, Rafaela Carneiro. Influência do sexo na resposta inflamatória ao LPS de células micróglia-símile derivadas de monócitos de pacientes com esquizofrenia. [s. l.], 2021.

CORREA, Julieta *et al.* Activation of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) Increases Neurogenesis and Ameliorates Neuroinflammation in the Hippocampus of Male Spontaneously Hypertensive Rats. **Cellular and molecular neurobiology**, United States, v. 40, n. 5, p. 711–723, 2020.

CORRELL, Christoph U *et al.* Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, Netherlands, v. 82, p. 57–71, 2024.

CORRELL, Christoph U; HOWES, Oliver D. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 82, n. 5, 2021.

COSTAS-CARRERA, Ana *et al.* Obstetric Complications and Brain Imaging in Schizophrenia: A Systematic Review. **Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging**, United States, v. 5, n. 12, p. 1077–1084, 2020.

CRAFT, Suzanne *et al.* Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. **Archives of neurology**, United States, v. 69, n. 1, p. 29–38, 2012.

CRAWFORD, Paul; GO, Kendrick V. Schizophrenia. **American family physician**, United States, v. 106, n. 4, p. 388–396, 2022.

CROSSLEY, Nicolas A *et al.* Structural brain abnormalities in schizophrenia in adverse environments: examining the effect of poverty and violence in six Latin American cities. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, England, v. 218, n. 2, p. 112–118, 2021.

CUI, Jie; SHEN, Yong; LI, Rena. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. **Trends in molecular medicine**, England, v. 19, n. 3, p. 197–209,

2013.

CUSTÓDIO, Charllyany Sabino *et al.* Neonatal Immune Challenge with Lipopolysaccharide Triggers Long-lasting Sex- and Age-related Behavioral and Immune/Neurotrophic Alterations in Mice: Relevance to Autism Spectrum Disorders. **Molecular neurobiology**, United States, v. 55, n. 5, p. 3775–3788, 2018.

DA SILVA, Francisco Eliclécio Rodrigues *et al.* Sex and the Estrous-Cycle Phase Influence the Expression of G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) in Schizophrenia: Translational Evidence for a New Target. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 60, n. 7, p. 3650–3663, 2023.

DANTZER, Robert *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature reviews. Neuroscience**, England, v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008.

DAWIDOWSKI, Bartosz *et al.* The role of cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 17, p. 3849, 2021.

DAWSON, Ted M; GINTY, David D. **CREB family transcription factors inhibit neuronal suicide**. United States: [s. n.], 2002.

DE FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz *et al.* Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia: uma revisão integrativa de literatura. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. e207101220343–e207101220343, 2021.

DE SOUZA, Renato Lion Machado; DA SILVA RAIMUNDO, Thais; JUVELANE, Michelangelo. O papel do sistema imune na neurogênese da esquizofrenia com enfoque na neuroinflamação. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 18387–18423, 2020.

DE SOUZA MARTINS, Verônica *et al.* 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. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 399–413, 2023.

DEAN, Laura. Schizophrenia. In: PRATT, Victoria M *et al.* (org.). Bethesda (MD): [s. n.], 2012.

DEBNATH, Monojit; BERK, Michael. Functional Implications of the IL-23/IL-17 Immune Axis in Schizophrenia. **Molecular neurobiology**, United States, v. 54, n. 10, p. 8170–8178, 2017.

DEBNATH, Monojit; BERK, Michael. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 40,

n. 6, p. 1412–1421, 2014.

DELVES, Peter J; ROITT, Ivan M. The immune system. **New England journal of medicine**, [s. l.], v. 343, n. 1, p. 37–49, 2000.

DEVI, Fiona *et al.* The prevalence of childhood trauma in psychiatric outpatients. **Annals of general psychiatry**, England, v. 18, p. 15, 2019.

DICICCO-BLOOM, Emanuel *et al.* The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 26, n. 26, p. 6897–6906, 2006.

DICKSON, Hannah *et al.* Adolescent trajectories of fine motor and coordination skills and risk for schizophrenia. **Schizophrenia research**, [s. l.], v. 215, p. 263–269, 2020.

DIETSCHE, Bruno; KIRCHER, Tilo; FALKENBERG, Irina. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, England, v. 51, n. 5, p. 500–508, 2017.

DINARELLO, Charles A. Proinflammatory cytokines. **Chest**, [s. l.], v. 118, n. 2, p. 503–508, 2000.

DING, Shuang *et al.* Age-related changes in neuroinflammation and prepulse inhibition in offspring of rats treated with Poly I:C in early gestation. **Behavioral and brain functions : BBF**, England, v. 15, n. 1, p. 3, 2019.

DORCE, Ana Leticia Coronado *et al.* Effects of prenatal exposure to Tityus bahiensis scorpion venom on rat offspring development. **Reproductive Toxicology**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 365–370, 2009.

DYER, Adam H *et al.* The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. **Neuroscience**, United States, v. 325, p. 89–99, 2016.

EATON, William W *et al.* Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 163, n. 3, p. 521–528, 2006.

ELGUETA, Daniela *et al.* Consequences of Viral Infection and Cytokine Production During Pregnancy on Brain Development in Offspring. **Frontiers in immunology**, Switzerland, v. 13, p. 816619, 2022.

ELKIS, Helio; DO AMARAL, José Reinaldo. Mitos e verdades sobre a esquizofrenia.

Publicações ABP documentos e vídeos= ABP Publications documents and videos, [s. l.], v. 10, 2023.

- ERMAKOV, Evgeny A *et al.* Immune system abnormalities in schizophrenia: an integrative view and translational perspectives. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 13, p. 880568, 2022.
- FAGNANI, Corrado; STAZI, Maria Antonietta. **The twin model: A silent success story in brain, cognition and behaviour research**. United States: [s. n.], 2020.
- FANG, Mao-sheng *et al.* ω -3PUFAs prevent MK-801-induced cognitive impairment in schizophrenic rats via the CREB/BDNF/TrkB pathway. **Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]**, [s. l.], v. 37, p. 491–495, 2017.
- FARSI, Zohreh *et al.* Brain-region-specific changes in neurons and glia and dysregulation of dopamine signaling in Grin2a mutant mice. **Neuron**, United States, v. 111, n. 21, p. 3378–3396.e9, 2023.
- FATEMI, S Hossein; FOLSOM, Timothy D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 35, n. 3, p. 528–548, 2009.
- FEATHER-SCHUSSLER, Danielle N; FERGUSON, Tanya S. A Battery of Motor Tests in a Neonatal Mouse Model of Cerebral Palsy. **Journal of visualized experiments : JoVE**, United States, n. 117, 2016.
- FEINBERG, Irwin. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?. **Journal of psychiatric research**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 319–334, 1982.
- FERNANDEZ-EGEA, Emilio *et al.* **A new era for the negative symptoms of schizophrenia**. England: [s. n.], 2023.
- FILARDO, E J *et al.* Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. **Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)**, United States, v. 14, n. 10, p. 1649–1660, 2000.
- FILATOVA, S *et al.* Early motor developmental milestones and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 188, p. 13–20, 2017.
- FILLMAN, S G *et al.* Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. **Molecular psychiatry**, England, v. 21, n. 8, p. 1090–1098, 2016.
- FINDLAY, J K *et al.* Estrogen signaling in the regulation of female reproductive functions. **Handbook of experimental pharmacology**, Germany, n. 198, p. 29–35, 2010.
- FISCHER, Bruno *et al.* E-proteins orchestrate the progression of neural stem cell differentiation in the postnatal forebrain. **Neural development**, [s. l.], v. 9, p. 1–14, 2014.
- FISCHER, Bernard A; BUCHANAN, Robert W. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. **Waltham, MA: Wolters Kluwer**, [s. l.], 2020.

- FISCHER, Barbara; GLEASON, Carey; ASTHANA, Sanjay. Effects of hormone therapy on cognition and mood. **Fertility and sterility**, United States, v. 101, n. 4, p. 898–904, 2014.
- FLORES-DORANTES, María Teresa; DÍAZ-LÓPEZ, Yael Efren; GUTIÉRREZ-AGUILAR, Ruth. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. **Frontiers in neuroscience**, Switzerland, v. 14, p. 863, 2020.
- FOLSOM, David P *et al.* Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 162, n. 2, p. 370–376, 2005.
- FOND, Guillaume *et al.* The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. **Frontiers in psychiatry**, [s. l.], v. 11, p. 160, 2020.
- FONS, Juan M *et al.* Epithelial dynamics shed light on the mechanisms underlying ear canal defects. **Development (Cambridge, England)**, England, v. 147, n. 23, 2020.
- FORSTHUBER, T; YIP, H C; LEHMANN, P V. Induction of TH1 and TH2 immunity in neonatal mice. **Science (New York, N.Y.)**, United States, v. 271, n. 5256, p. 1728–1730, 1996.
- FORTIER, Marie-Eve; LUHESHI, Giamal N; BOKSA, Patricia. Effects of prenatal infection on prepulse inhibition in the rat depend on the nature of the infectious agent and the stage of pregnancy. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 181, n. 2, p. 270–277, 2007.
- FOX, W M. Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. **Animal behaviour**, England, v. 13, n. 2, p. 234–241, 1965.
- FRAJERMAN, Ariel *et al.* Shared Biological Pathways between Antipsychotics and Omega-3 Fatty Acids: A Key Feature for Schizophrenia Preventive Treatment?. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, v. 22, n. 13, 2021.
- FRYDECKA, Dorota *et al.* Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. **Brain, behavior, and immunity**, Netherlands, v. 71, p. 28–36, 2018.
- FUSAR-POLI, Paolo *et al.* Diagnosis, prognosis, and treatment of brief psychotic episodes: a review and research agenda. **The lancet. Psychiatry**, England, v. 9, n. 1, p. 72–83, 2022.
- FUTAGI, Yasuyuki; TORIBE, Yasuhisa; SUZUKI, Yasuhiro. The grasp reflex and moro reflex in infants: hierarchy of primitive reflex responses. **International journal of pediatrics**, Egypt, v. 2012, p. 191562, 2012.
- GABOR, Christopher *et al.* Rapid effects of the G-protein coupled oestrogen receptor (GPER)

- on learning and dorsal hippocampus dendritic spines in female mice. **Physiology & behavior**, United States, v. 149, p. 53–60, 2015.
- GABOR, Christopher *et al.* x'x. **Physiology & behavior**, United States, v. 149, p. 53–60, 2015.
- GAEBEL, Wolfgang. **Schizophrenia: Current science and clinical practice**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2011.
- GANGADIN, S S *et al.* Immune Dysfunction in Schizophrenia Spectrum Disorders. **Annual Review of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 229–257, 2024.
- GANGULI, Sourav; CHAVALI, Pavithra L. Intrauterine Viral Infections: Impact of Inflammation on Fetal Neurodevelopment. **Frontiers in neuroscience**, Switzerland, v. 15, p. 771557, 2021.
- GAO, Jia-Yang *et al.* Association between a TCF4 Polymorphism and Susceptibility to Schizophrenia. **BioMed research international**, United States, v. 2020, p. 1216303, 2020.
- GARCÍA BUENO, B *et al.* Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 64, p. 134–147, 2016.
- GEDDES, Amy E; HUANG, Xu-Feng; NEWELL, Kelly A. GluN2B protein deficits in the left, but not the right, hippocampus in schizophrenia. **BMC psychiatry**, England, v. 14, p. 274, 2014.
- GERENUTTI, M *et al.* The effect of Cecropia glazoui SNETHLAGE on the physical and neurobehavioral development of rats. **Die Pharmazie**, Germany, v. 63, n. 5, p. 398–404, 2008.
- GEYER, Mark A. Are cross-species measures of sensorimotor gating useful for the discovery of procognitive cotreatments for schizophrenia?. **Dialogues in clinical neuroscience**, England, v. 8, n. 1, p. 9–16, 2006.
- GHIMIRE, Anjali; HOWLETT, Susan E. An acute estrogen receptor agonist enhances protective effects of cardioplegia in hearts from aging male and female mice. **Experimental gerontology**, England, v. 141, p. 111093, 2020.
- GIONGO, Franciele Kich. Efeitos da taurina em modelos pré-clínicos de esquizofrenia. [s. l.], 2022.
- GIOVANOLI, Sandra *et al.* Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. **Science (New York, N.Y.)**, United States, v. 339, n. 6123, p. 1095–1099, 2013.
- GIOVANOLI, Sandra; WEBER, Liz; MEYER, Urs. Single and combined effects of prenatal

immune activation and peripubertal stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation. **Brain, behavior, and immunity**, [s. l.], v. 40, p. 48–54, 2014.

GOFF, Donald C; COYLE, Joseph T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. **American Journal of psychiatry**, [s. l.], v. 158, n. 9, p. 1367–1377, 2001.

GOGOS, Andrea *et al.* A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. **International journal of endocrinology**, Egypt, v. 2015, p. 615356, 2015.

GOLDMAN-RAKIC, P S; SELEMON, L D. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 23, n. 3, p. 437–458, 1997.

GOLIMBET, Vera *et al.* A study of the association between polymorphisms in the genes for interleukins IL-6 and IL-10 and negative symptoms subdomains in schizophrenia. **Indian journal of psychiatry**, India, v. 64, n. 5, p. 484–488, 2022.

GONZÁLEZ-BLANCH, C *et al.* Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. **Psychological medicine**, England, v. 40, n. 6, p. 935–944, 2010.

GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA, Aleksandra; SZMAJDA-KRYGIER, Dagmara; KOZŁOWSKA, Elżbieta. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, v. 23, n. 19, 2022.

GREENE, Chris; HANLEY, Nicole; CAMPBELL, Matthew. Blood-brain barrier associated tight junction disruption is a hallmark feature of major psychiatric disorders. **Translational psychiatry**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 373, 2020.

GUIMOND, Synthia; HAWCO, Colin; LEPAGE, Martin. Prefrontal activity and impaired memory encoding strategies in schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, England, v. 91, p. 64–73, 2017.

GUNNELL, D *et al.* IGF1, growth pathway polymorphisms and schizophrenia: a pooling study. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, United States, v. 144B, n. 1, p. 117–120, 2007.

GUO, J Y; RAGLAND, J D; CARTER, C S. Memory and cognition in schizophrenia. **Molecular psychiatry**, England, v. 24, n. 5, p. 633–642, 2019.

HÄFNER, Heinz. From onset and prodromal stage to a life-long course of schizophrenia and its symptom dimensions: how sex, age, and other risk factors influence incidence and course of illness. **Psychiatry journal**, [s. l.], v. 2019, 2019.

- HÄFNER, H. Gender differences in schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, England, v. 28 Suppl 2, p. 17–54, 2003.
- HÄFNER, Heinz *et al.* The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. **The British journal of psychiatry**, [s. l.], v. 162, n. 1, p. 80–86, 1993.
- HAIJIMA, Asahi *et al.* Differential neurotoxic effects of in utero and lactational exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyl (OH-PCB 106) on spontaneous locomotor activity and motor coordination in young adult male mice. **The Journal of toxicological sciences**, Japan, v. 42, n. 4, p. 407–416, 2017.
- HALL, Jeremy. **Schizophrenia - an anxiety disorder?**. England: [s. n.], 2017.
- HALLONQUIST, J D *et al.* Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. **Biological psychiatry**, United States, v. 33, n. 3, p. 207–209, 1993.
- HALSTEAD, Sean *et al.* Alteration patterns of peripheral concentrations of cytokines and associated inflammatory proteins in acute and chronic stages of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 260–271, 2023.
- HAMMOND, R *et al.* Chronic treatment with a GPR30 antagonist impairs acquisition of a spatial learning task in young female rats. **Hormones and behavior**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 367–374, 2012.
- HANISCH, Uwe-Karsten; KETTENMANN, Helmut. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. **Nature neuroscience**, United States, v. 10, n. 11, p. 1387–1394, 2007.
- HARRISON, Paul J. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. **Psychopharmacology**, Germany, v. 174, n. 1, p. 151–162, 2004.
- HASHIMOTO, Ryota *et al.* Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, England, v. 36, n. 9, p. 1921–1931, 2011.
- HASTRUP, Lene Halling *et al.* Societal costs of schizophrenia in Denmark: a nationwide matched controlled study of patients and spouses before and after initial diagnosis. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 68–77, 2020.
- HAWLEY, Wayne R *et al.* Activation of G-protein-coupled receptor 30 is sufficient to enhance spatial recognition memory in ovariectomized rats. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 262, p. 68–73, 2014.
- HAZELL, Georgina G J *et al.* Localisation of GPR30, a novel G protein-coupled oestrogen

- receptor, suggests multiple functions in rodent brain and peripheral tissues. **The Journal of endocrinology**, England, v. 202, n. 2, p. 223–236, 2009.
- HERNIMAN, Sarah E *et al.* Network analysis of inflammation and symptoms in recent onset schizophrenia and the influence of minocycline during a clinical trial. **Translational psychiatry**, United States, v. 13, n. 1, p. 297, 2023.
- HEYSER, Charles J. Assessment of developmental milestones in rodents. **Current protocols in neuroscience**, United States, v. Chapter 8, p. Unit 8.18, 2004.
- HILL, Rachel Anne. Sex differences in animal models of schizophrenia shed light on the underlying pathophysiology. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 67, p. 41–56, 2016.
- HOFMAN, Gil D; LEWIS, David A. Postnatal developmental trajectories of neural circuits in the primate prefrontal cortex: identifying sensitive periods for vulnerability to schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 37, n. 3, p. 493–503, 2011.
- HOPE, Sigrun *et al.* Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 165, n. 2–3, p. 188–194, 2015.
- HÖSCH, Natália Gabriele. **Avaliação da participação da via de sinalização Wnt no efeito analgésico da crotalina in vivo e in vitro**. [S. l.]: Universidade de São Paulo, 2022.
- HOWES, Oliver D; KAPUR, Shitij. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 35, n. 3, p. 549–562, 2009.
- HOWES, Oliver D; MURRAY, Robin M. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. **Lancet (London, England)**, England, v. 383, n. 9929, p. 1677–1687, 2014.
- HU, Mei *et al.* Negative regulation of neurogenesis and spatial memory by NR2B-containing NMDA receptors. **Journal of neurochemistry**, England, v. 106, n. 4, p. 1900–1913, 2008.
- HUTSON, Dillion D *et al.* Estrogen receptor profiles across tissues from male and female *Rattus norvegicus*. **Biology of sex differences**, England, v. 10, n. 1, p. 4, 2019.
- HUTTENLOCHER, P R; DABHOLKAR, A S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. **The Journal of comparative neurology**, United States, v. 387, n. 2, p. 167–178, 1997.
- HWANG, Wu Jeong *et al.* The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, v. 22, n. 1, 2020.
- INSEL, Thomas R. Rethinking schizophrenia. **Nature**, [s. l.], v. 468, n. 7321, p. 187–193,

2010.

INYANG, Bithaiah *et al.* The Role of Childhood Trauma in Psychosis and Schizophrenia: A Systematic Review. **Cureus**, United States, v. 14, n. 1, p. e21466, 2022.

JAYAWICKRAMA, Gayan S *et al.* Inhibition of human kynurenine aminotransferase isozymes by estrogen and its derivatives. **Scientific reports**, England, v. 7, n. 1, p. 17559, 2017.

JONES, C A; WATSON, D J G; FONE, K C F. Animal models of schizophrenia. **British journal of pharmacology**, England, v. 164, n. 4, p. 1162–1194, 2011.

JUNG, Matthias *et al.* Analysis of the expression pattern of the schizophrenia-risk and intellectual disability gene TCF4 in the developing and adult brain suggests a role in development and plasticity of cortical and hippocampal neurons. **Molecular autism**, England, v. 9, p. 20, 2018.

JUTLA, Amandeep; FOSS-FEIG, Jennifer; VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy. Autism spectrum disorder and schizophrenia: An updated conceptual review. **Autism research : official journal of the International Society for Autism Research**, United States, v. 15, n. 3, p. 384–412, 2022.

KAKHRAMONOVICH, Turdiev Pakhlavon. Epidemiology of Psychiatric Disorders. **Texas Journal of Medical Science**, [s. l.], v. 12, p. 102–105, 2022.

KANCHANATAWAN, Buranee *et al.* Affective symptoms in schizophrenia are strongly associated with neurocognitive deficits indicating disorders in executive functions, visual memory, attention and social cognition. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, England, v. 80, n. Pt C, p. 168–176, 2018.

KANG, Won Sub *et al.* Association between genetic polymorphisms of Toll-like receptor 2 (TLR2) and schizophrenia in the Korean population. **Gene**, Netherlands, v. 526, n. 2, p. 182–186, 2013.

KEBIR, Hania *et al.* Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. **Nature medicine**, United States, v. 13, n. 10, p. 1173–1175, 2007.

KEEFE, Richard S E. The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 75 Suppl 2, p. 8–13, 2014.

KELLY, Conor W; MCEVOY, Joseph P; MILLER, Brian J. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and incident metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. **Schizophrenia**

Research, [s. l.], v. 209, p. 193–197, 2019.

KENNEDY, Andrew J *et al.* Tcf4 Regulates Synaptic Plasticity, DNA Methylation, and Memory Function. **Cell reports**, United States, v. 16, n. 10, p. 2666–2685, 2016.

KESHAVAN, Matcheri S *et al.* Neuroimaging in Schizophrenia. **Neuroimaging clinics of North America**, United States, v. 30, n. 1, p. 73–83, 2020.

KHAN, Asma; POWELL, Susan B. Sensorimotor gating deficits in “two-hit” models of schizophrenia risk factors. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 198, p. 68–83, 2018.

KHANDAKER, Golam M *et al.* Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 139, n. 1–3, p. 161–168, 2012.

KHANDAKER, Golam M *et al.* Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. **The lancet. Psychiatry**, England, v. 2, n. 3, p. 258–270, 2015.

KHANDAKER, G M *et al.* Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. **Psychological medicine**, England, v. 43, n. 2, p. 239–257, 2013.

KIM, Hyojin *et al.* Region and Cell Type Distribution of TCF4 in the Postnatal Mouse Brain. **Frontiers in neuroanatomy**, Switzerland, v. 14, p. 42, 2020.

KIM, Yong-Ku; NA, Kyoung-Sae. Neuroprotection in Schizophrenia and Its Therapeutic Implications. **Psychiatry investigation**, Korea (South), v. 14, n. 4, p. 383–391, 2017.

KINKEAD, Becky *et al.* Algorithmically designed peptides ameliorate behavioral defects in animal model of ADHD by an allosteric mechanism. **Journal of neuroscience methods**, Netherlands, v. 151, n. 1, p. 68–81, 2006.

KITAGAWA, Hironobu *et al.* Activity-Dependent Dynamics of the Transcription Factor of cAMP-Response Element Binding Protein in Cortical Neurons Revealed by Single-Molecule Imaging. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 37, n. 1, p. 1–10, 2017.

KOSS, Wendy A; FRICK, Karyn M. Sex differences in hippocampal function. **Journal of neuroscience research**, United States, v. 95, n. 1–2, p. 539–562, 2017.

KOSTYUK, G P *et al.* [Questions of primary diagnosis of schizophrenia in middle-aged and older patients]. **Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova**, Russia (Federation), v. 122, n. 1. Vyp. 2, p. 65–72, 2022.

KOVÁCS, Márton Áron *et al.* Elevated Osteopontin and Interferon Gamma Serum Levels and Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With the Severity of

- Symptoms in Schizophrenia. **Frontiers in psychiatry**, Switzerland, v. 10, p. 996, 2019.
- KRAUSE, Daniela *et al.* The association of infectious agents and schizophrenia. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, England, v. 11, n. 5, p. 739–743, 2010.
- KRYSTA, Krzysztof *et al.* Influence of sex hormones and inflammatory processes on cognition in schizophrenia. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 31, n. suppl 3, p. 517–519, 2019.
- KULKARNI, Jayashri; BUTLER, Surina; RIECHER-RÖSSLER, Anita. Estrogens and SERMS as adjunctive treatments for schizophrenia. **Frontiers in neuroendocrinology**, United States, v. 53, p. 100743, 2019.
- KUTLU, Meltem Donmez; KOSE, Seda; AKILLIOGLU, Kubra. GLP-1 agonist Liraglutide prevents MK-801-induced schizophrenia-like behaviors and BDNF, CREB, p-CREB, Trk-B expressions in the hippocampus and prefrontal cortex in Balb/c mice. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 445, p. 114386, 2023.
- LANDEIRA, Bruna Soares *et al.* Activity-Independent Effects of CREB on Neuronal Survival and Differentiation during Mouse Cerebral Cortex Development. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, United States, v. 28, n. 2, p. 538–548, 2018.
- LAURSEN, Thomas Munk; NORDENTOFT, Merete; MORTENSEN, Preben Bo. Excess early mortality in schizophrenia. **Annual review of clinical psychology**, United States, v. 10, p. 425–448, 2014.
- LEE, S Hong *et al.* Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. **Nature genetics**, United States, v. 45, n. 9, p. 984–994, 2013.
- LENROOT, Rhoshel K; GIEDD, Jay N. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 30, n. 6, p. 718–729, 2006.
- LEVIN, Raquel *et al.* Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) present deficits in prepulse inhibition of startle specifically reverted by clozapine. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, England, v. 35, n. 7, p. 1748–1752, 2011.
- LI, Yuanzhang *et al.* Association between antibodies to multiple infectious and food antigens and new onset schizophrenia among US military personnel. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 151, n. 1–3, p. 36–42, 2013.
- LI, Rena *et al.* Why sex differences in schizophrenia?. **Journal of translational neuroscience**, China, v. 1, n. 1, p. 37–42, 2016.
- LI, Hua; KÉRI, Szabolcs. TLR4 (Toll-like receptor-4) expression and frontal-cingulate volumes in schizophrenia. **Ideggyogyaszati szemle**, Hungary, v. 73, n. 9–10, p. 303–308,

2020.

LI, Ming; LONG, Cheng; YANG, Li. Hippocampal-prefrontal circuit and disrupted functional connectivity in psychiatric and neurodegenerative disorders. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2015, n. 11, 2015.

LIN, Claire; ZHANG, Xiaoyu; JIN, Huajie. **The Societal Cost of Schizophrenia: An Updated Systematic Review of Cost-of-Illness Studies**. New Zealand: [s. n.], 2023.

LINDENMAYER, J P; NATHAN, A M; SMITH, R C. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 62 Suppl 2, p. 30–38, 2001.

LIPNER, Emily; MURPHY, Shannon K; ELLMAN, Lauren M. Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring. **Current psychiatry reports**, United States, v. 21, n. 10, p. 99, 2019.

LIPSKA, B K; WEINBERGER, D R. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, England, v. 23, n. 3, p. 223–239, 2000.

LIU, Shui-bing *et al.* G-protein-coupled receptor 30 mediates rapid neuroprotective effects of estrogen via depression of NR2B-containing NMDA receptors. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 32, n. 14, p. 4887–4900, 2012.

LOBARINAS, Edward; HAYES, Sarah H; ALLMAN, Brian L. The gap-startle paradigm for tinnitus screening in animal models: limitations and optimization. **Hearing research**, Netherlands, v. 295, n. 1–2, p. 150–160, 2013.

LONDERO, Maria Dalla Borba *et al.* Neurobiologia da esquizofrenia. **Antônio Egídio Narde, João Quevedo, Antônio Geraldo da Silva. Esquizofrenia. Porto Alegre: Artmed**, [s. l.], p. 45–51, 2015.

LUPTÁK, Matej *et al.* Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. **World journal of psychiatry**, United States, v. 11, n. 7, p. 277–296, 2021.

LYMAN, Monty *et al.* Neuroinflammation: the role and consequences. **Neuroscience research**, Ireland, v. 79, p. 1–12, 2014.

MACÊDO, D S *et al.* Animal models of prenatal immune challenge and their contribution to the study of schizophrenia: a systematic review. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas**, Brazil, v. 45, n. 3, p. 179–186, 2012.

- MACÊDO, Danielle S *et al.* G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) as a Novel Target for Schizophrenia Drug Treatment. **Schizophrenia Bulletin Open**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. sgaa062, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa062>.
- MACIEIRA, Daniela Alexandra Novalio. **Esquizofrenia**. [S. l.: s. n.], 2022.
- MAGGIOLINI, Marcello; PICARD, Didier. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor. **The Journal of endocrinology**, England, v. 204, n. 2, p. 105–114, 2010.
- MARDER, Stephen R; UMBRIGHT, Daniel. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 258, p. 71–77, 2023.
- MARENCO, S; WEINBERGER, D R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. **Development and psychopathology**, United States, v. 12, n. 3, p. 501–527, 2000.
- MARKHAM, Julie A. Sex steroids and schizophrenia. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, Germany, v. 13, n. 3, p. 187–207, 2012.
- MARTINS-DE-SOUZA, Daniel *et al.* Proteomic analysis of dorsolateral prefrontal cortex indicates the involvement of cytoskeleton, oligodendrocyte, energy metabolism and new potential markers in schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, England, v. 43, n. 11, p. 978–986, 2009.
- MATTSON, M P *et al.* Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity. **Journal of neurochemistry**, England, v. 74, n. 2, p. 443–456, 2000.
- MAYNARD, Thomas M *et al.* Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 457–476, 2001.
- MCCARTHY, Margaret M; NUGENT, Bridget M; LENZ, Kathryn M. Neuroimmunology and neuroepigenetics in the establishment of sex differences in the brain. **Nature reviews. Neuroscience**, England, v. 18, n. 8, p. 471–484, 2017.
- MCCOMB, Scott *et al.* Introduction to the Immune System. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, United States, v. 2024, p. 1–24, 2019.
- MCCUTCHEON, Robert A; REIS MARQUES, Tiago; HOWES, Oliver D. Schizophrenia-An Overview. **JAMA psychiatry**, United States, v. 77, n. 2, p. 201–210, 2020.
- MCFARLANE, H G *et al.* Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. **Genes, brain, and behavior**, England, v. 7, n. 2, p. 152–163, 2008.
- MCGIRR, Alexander *et al.* Specific Inhibition of Phosphodiesterase-4B Results in Anxiolysis and Facilitates Memory Acquisition. **Neuropsychopharmacology : official publication of**

the American College of Neuropsychopharmacology, England, v. 41, n. 4, p. 1080–1092, 2016.

MCGRATH, John *et al.* Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiologic reviews**, United States, v. 30, p. 67–76, 2008.

MCKIBBEN, Claire E; REYNOLDS, Gavin P; JENKINS, Trisha A. Analysis of sociability and preference for social novelty in the acute and subchronic phencyclidine rat. **Journal of psychopharmacology**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 955–963, 2014.

MCKINNEY, William T; BUNNEY, William E. Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. **Archives of general psychiatry**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 240–248, 1969.

MCLAUGHLIN, Katie J; BARAN, Sarah E; CONRAD, Cheryl D. Chronic stress- and sex-specific neuromorphological and functional changes in limbic structures. **Molecular neurobiology**, United States, v. 40, n. 2, p. 166–182, 2009.

MENDREK, Adrianna; MANCINI-MARIË, Adham. Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 67, p. 57–78, 2016.

MESMAN, Simone; BAKKER, Reinier; SMIDT, Marten P. Tcf4 is required for correct brain development during embryogenesis. **Molecular and cellular neurosciences**, United States, v. 106, p. 103502, 2020.

MEYER, Urs. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, England, v. 42, p. 20–34, 2013.

MEYER, Urs *et al.* Evaluating early preventive antipsychotic and antidepressant drug treatment in an infection-based neurodevelopmental mouse model of schizophrenia.

Schizophrenia bulletin, United States, v. 36, n. 3, p. 607–623, 2010.

MEYER, Urs; FELDON, Joram. To poly (I: C) or not to poly (I: C): advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models.

Neuropharmacology, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 1308–1321, 2012.

MEYER, Urs; SCHWARZ, Markus J; MÜLLER, Norbert. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. **Pharmacology & therapeutics**, England, v. 132, n. 1, p. 96–110, 2011.

MILLER, Brian J *et al.* Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. **Biological psychiatry**, [s. l.], v. 70, n. 7, p. 663–671, 2011.

MILLER, Brian J; GOLDSMITH, David R. Towards an immunophenotype of schizophrenia:

progress, potential mechanisms, and future directions. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 299–317, 2017.

MILLER, Andrew H; MALETIC, Vladimir; RAISON, Charles L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biological psychiatry**, United States, v. 65, n. 9, p. 732–741, 2009.

MILLIER, A *et al.* Humanistic burden in schizophrenia: a literature review. **Journal of psychiatric research**, England, v. 54, p. 85–93, 2014.

MISSAULT, S *et al.* The risk for behavioural deficits is determined by the maternal immune response to prenatal immune challenge in a neurodevelopmental model. **Brain, behavior, and immunity**, Netherlands, v. 42, p. 138–146, 2014.

MOLDIN, Steven O; RUBENSTEIN, John L R; HYMAN, Steven E. Can autism speak to neuroscience?. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 26, n. 26, p. 6893–6896, 2006.

MOMTAZMANESH, Sara; ZARE-SHAHABADI, Ameneh; REZAEI, Nima. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. **Frontiers in psychiatry**, [s. l.], v. 10, p. 892, 2019.

MONJI, Akira *et al.* Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, England, v. 42, p. 115–121, 2013.

MONTE, Aline Santos. Estudo da influência do sexo e do efeito preventivo da N-acetilcisteína em ratos submetidos ao modelo de esquizofrenia induzido por desafio imune neonatal combinado a estresse na adolescência. [s. l.], 2017.

MONTE, Aline Santos *et al.* Sex influences in the preventive effects of N-acetylcysteine in a two-hit animal model of schizophrenia. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, United States, v. 34, n. 1, p. 125–136, 2020.

MONTE, Aline Santos *et al.* Two-hit model of schizophrenia induced by neonatal immune activation and peripubertal stress in rats: Study of sex differences and brain oxidative alterations. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 331, p. 30–37, 2017.

MOSMANN, T R *et al.* Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, United States, v. 136, n. 7, p. 2348–2357, 1986.

MOYER, Caitlin E *et al.* Developmental Trajectories of Auditory Cortex Synaptic Structures and Gap-Prepulse Inhibition of Acoustic Startle Between Early Adolescence and Young Adulthood in Mice. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, United States, v. 26, n. 5, p.

2115–2126, 2016.

MU, Eveline; GURVICH, Caroline; KULKARNI, Jayashri. Estrogen and psychosis - a review and future directions. **Archives of women's mental health**, Austria, 2024.

MUESER, Kim T; MCGURK, Susan R. Schizophrenia. **Lancet (London, England)**, England, v. 363, n. 9426, p. 2063–2072, 2004.

MÜLLER, Norbert. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. **Schizophrenia bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 973–982, 2018.

MÜLLER, Norbert *et al.* The role of inflammation in schizophrenia. **Frontiers in neuroscience**, Switzerland, v. 9, p. 372, 2015.

MURRAY, Robin M *et al.* 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis.

Schizophrenia bulletin, United States, v. 43, n. 6, p. 1190–1196, 2017.

MUTLUAY, Sevgi Uğur; KARATAŞ, Hülya. A Review of Glutamate and Its Receptors: Their Roles in Brain Physiology and Pathology. **Acta Medica**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 99–109, 2022.

NEILL, Erica *et al.* Examining which factors influence age of onset in males and females with schizophrenia. **Schizophrenia research**, [s. l.], v. 223, p. 265–270, 2020.

NESTLER, Eric J; HYMAN, Steven E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature neuroscience**, United States, v. 13, n. 10, p. 1161–1169, 2010.

NOEL, Sekoni D *et al.* Involvement of G protein-coupled receptor 30 (GPR30) in rapid action of estrogen in primate LHRH neurons. **Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)**, United States, v. 23, n. 3, p. 349–359, 2009.

NUCIFORA, Frederick C Jr *et al.* Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. **Neurobiology of disease**, United States, v. 131, p. 104257, 2019.

O'KUSKY, John; YE, Ping. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. **Frontiers in neuroendocrinology**, United States, v. 33, n. 3, p. 230–251, 2012.

O'NEILL, Luke A J; GOLENBOCK, Douglas; BOWIE, Andrew G. The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 453–460, 2013.

OHAYON, Shay; YITZHAKY, Assif; HERTZBERG, Libi. Gene expression meta-analysis reveals the up-regulation of CREB1 and CREBBP in Brodmann Area 10 of patients with schizophrenia. **Psychiatry research**, [s. l.], v. 292, p. 113311, 2020.

OKAMOTO, Naomichi *et al.* Association Between Serum Insulin-Like Growth Factor 1 Levels and the Clinical Symptoms of Chronic Schizophrenia: Preliminary Findings.

Frontiers in psychiatry, Switzerland, v. 12, p. 653802, 2021.

OLABI, Bayanne *et al.* Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. **Biological psychiatry**, United States, v. 70, n. 1, p. 88–96, 2011.

OLFSON, Mark *et al.* Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. **JAMA psychiatry**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1172–1181, 2015.

OWEN, Michael J; SAWA, Akira; MORTENSEN, Preben B. Schizophrenia. **Lancet (London, England)**, England, v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016.

OZAWA, Kimiyoshi *et al.* Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. **Biological psychiatry**, United States, v. 59, n. 6, p. 546–554, 2006.

ÖZTÜRK, Seher Serez; ÇIÇEK, İsmet Esra; EREN, İbrahim. Death Anxiety and Related Factors in Schizophrenia Patients: Controlled Study. **Omega**, United States, v. 87, n. 4, p. 1048–1062, 2023.

PACHECO, Gabriel Faria Estivallet; SAAD, Flávia Maria de Oliveira Borges; TREVIZAN, Luciano. Aspectos éticos no uso de animais de produção em experimentação científica. **Acta Veterinaria Brasilica**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 260–266, 2012.

PALANIYAPPAN, Lena *et al.* Regional contraction of brain surface area involves three large-scale networks in schizophrenia. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 129, n. 2–3, p. 163–168, 2011.

PARKIN, J; COHEN, B. An overview of the immune system. **Lancet (London, England)**, England, v. 357, n. 9270, p. 1777–1789, 2001.

PASTERNAK, Ofer; KUBICKI, Marek; SHENTON, Martha E. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 173, n. 3, p. 200–212, 2016.

PATEL, Krishna R *et al.* Schizophrenia: overview and treatment options. **P & T : a peer-reviewed journal for formulary management**, United States, v. 39, n. 9, p. 638–645, 2014.

PATEL, Vikram. Universal health coverage for schizophrenia: a global mental health priority. **Schizophrenia bulletin**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 885–890, 2016.

PATIN, V *et al.* Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups?. **Brain research. Developmental brain research**, Netherlands, v. 149, n. 2, p. 85–92, 2004.

PATLOLA, Saahithh Redddi; DONOHOE, Gary; MCKERNAN, Declan P. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia:

A systematic review and meta-analysis. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, England, v. 121, p. 110668, 2023.

PATTERSON, Paul H. Maternal effects on schizophrenia risk. **Science**, [s. l.], v. 318, n. 5850, p. 576–577, 2007.

PEJCIC, Ana V *et al.* Meta-analysis of peripheral insulin-like growth factor 1 levels in schizophrenia. **Brain and Behavior**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. e2819, 2023.

PENG, Shiyong *et al.* BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. **Discovery medicine**, United States, v. 26, n. 143, p. 127–136, 2018.

PEPERMANS, Richard A; SHARMA, Geetanjali; PROSSNITZ, Eric R. G protein-coupled estrogen receptor in cancer and stromal cells: functions and novel therapeutic perspectives. **Cells**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 672, 2021.

PERCELAY, Solenn *et al.* The 3-hit animal models of schizophrenia: Improving strategy to decipher and treat the disease?. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 157, p. 105526, 2024.

PETRIKIS, Petros *et al.* Elevated levels of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in drug-naïve patients with psychosis. **Psychiatry research**, Ireland, v. 246, p. 348–352, 2016.

PFAFFL, M W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic acids research**, England, v. 29, n. 9, p. e45, 2001.

POLLAK, Thomas A *et al.* The blood–brain barrier in psychosis. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 79–92, 2018.

POTVIN, Stéphane *et al.* Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. **Biological psychiatry**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 801–808, 2008.

POWELL, Craig M; MIYAKAWA, Tsuyoshi. Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder?. **Biological psychiatry**, United States, v. 59, n. 12, p. 1198–1207, 2006.

POWELL, Susan B; ZHOU, Xianjin; GEYER, Mark A. Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 204, n. 2, p. 282–294, 2009.

PRADO, Daniel Barbosa de Almeida. **Efeitos de doses repetidas do nitroprussiato de sódio ou do canabidiol no período de maturação cerebral em um modelo animal de esquizofrenia**. [S. l.]: Universidade de São Paulo, 2020.

PRATT, Judith A; MORRIS, Brian; DAWSON, Neil. Deconstructing schizophrenia: advances in preclinical models for biomarker identification. **Biomarkers in Psychiatry**, [s.

l.], p. 295–323, 2018.

PROSSNITZ, Eric R; ARTERBURN, Jeffrey B. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVII. G Protein-Coupled Estrogen Receptor and Its Pharmacologic Modulators. **Pharmacological reviews**, United States, v. 67, n. 3, p. 505–540, 2015.

PROSSNITZ, Eric R; BARTON, Matthias. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: an update. **Nature reviews. Endocrinology**, England, v. 19, n. 7, p. 407–424, 2023.

QUEDNOW, Boris B; BRZÓZKA, Magdalena M; ROSSNER, Moritz J. Transcription factor 4 (TCF4) and schizophrenia: integrating the animal and the human perspective. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, Switzerland, v. 71, n. 15, p. 2815–2835, 2014.

RADYUSHKIN, K *et al.* Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. **Genes Brain Behav**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 416–425, 2009.

RAJALINGHAM, Kalyani. Schizophrenia is associated with severe consequences. **Psiquiatria Biológica**, [s. l.], p. 100413, 2023.

RAMÍREZ-JIRANO, Luis Javier *et al.* Citocinas y sistema nervioso: relación con la esquizofrenia. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 107–112, 2019.

RANDALL, P L. Schizophrenia, abnormal connection, and brain evolution. **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 247–280, 1983.

RANG, Humphrey P. **Farmacología: Rang y Dale**. [S. l.]: Barcelona: Elsevier, 2016.

REALE, Marcella; COSTANTINI, Erica; GREIG, Nigel H. Cytokine imbalance in schizophrenia. from research to clinic: potential implications for treatment. **Frontiers in psychiatry**, [s. l.], v. 12, p. 536257, 2021.

RECTOR, Neil A; STOLAR, Neal; GRANT, Paul. **Schizophrenia: Cognitive theory, research, and therapy**. [S. l.]: Guilford Press, 2011.

REILLY, Thomas J *et al.* Exacerbation of psychosis during the perimenstrual phase of the menstrual cycle: systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 78–90, 2020.

RÉUS, Gislaine Z *et al.* The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. **Neuroscience**, [s. l.], v. 300, p. 141–154, 2015.

RIBEIRO, Bruna Mara Machado. Determinação de alterações comportamentais e mecanismos neuroinflamatórios no modelo neurodesenvolvimental de esquizofrenia induzida por desafio imune em ratos neonatos. [s. l.], 2013.

RICE, D; BARONE, S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system:

evidence from humans and animal models. **Environmental health perspectives**, United States, v. 108 Suppl, n. Suppl 3, p. 511–533, 2000.

RIGLIN, Lucy *et al.* Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. **The lancet. Psychiatry**, England, v. 4, n. 1, p. 57–62, 2017.

RIPKE, S *et al.* Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. **Nat. Genet.**, [s. l.], v. 43, p. 969–976, 2011.

ROBILLARD, Rébecca *et al.* Are cardiometabolic and endocrine abnormalities linked to sleep difficulties in schizophrenia? A hypothesis driven review. **Clinical psychopharmacology and neuroscience**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1, 2012.

RODRIGUES, Talita *et al.* Influence of the dose of ketamine used on schizophrenia-like symptoms in mice: A correlation study with TH, GAD(67), and PPAR- γ . **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, United States, v. 233, p. 173658, 2023.

RODRÍGUEZ, Pedro. **Salud Mental e Intestino: El Sistema digestivo en psiquiatría**. [S. l.]: Pedro Rodríguez, 2024.

RÖSSLER, Wulf *et al.* Sex differences in sub-clinical psychosis--results from a community study over 30 years. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 139, n. 1–3, p. 176–182, 2012.

ROUSSOS, Panos *et al.* Convergent findings for abnormalities of the NF- κ B signaling pathway in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, England, v. 38, n. 3, p. 533–539, 2013.

RUJESCU, D. Genetics in schizophrenia. **Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 76–79, 2019.

SABE, Michel *et al.* Thirty years of research on negative symptoms of schizophrenia: A scientometric analysis of hotspots, bursts, and research trends. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 144, p. 104979, 2023.

SAKAMOTO, Kensuke; KARELINA, Kate; OBRIETAN, Karl. CREB: a multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection. **Journal of neurochemistry**, England, v. 116, n. 1, p. 1–9, 2011.

SALES, Paulo Alex Bezerra *et al.* Receptores de estrógeno e seus ligantes: uma breve revisão. **Pubvet**, [s. l.], v. 8, p. 1822–1939, 2014.

SALGADO, João Vinícius; HETEM, Luiz Alberto; SANDNER, Guy. Modelos experimentais de esquizofrenia: uma revisão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 28, p. 135–141, 2006.

- SANAI, Nader *et al.* Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. **Nature**, England, v. 478, n. 7369, p. 382–386, 2011.
- SANDINI, Marta *et al.* Association Between Changes in Body Composition and Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. **JAMA surgery**, United States, v. 153, n. 9, p. 809–815, 2018.
- SANDINI, Thaísa M *et al.* Prenatal exposure to integerrimine N-oxide impaired the maternal care and the physical and behavioral development of offspring rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [s. l.], v. 36, p. 53–63, 2014.
- SANKOORIKAL, Geena Mary V *et al.* A mouse model system for genetic analysis of sociability: C57BL/6J versus BALB/cJ inbred mouse strains. **Biological psychiatry**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 415–423, 2006.
- SARKAR, Ambalika *et al.* In utero exposure to protease inhibitor-based antiretroviral regimens delays growth and developmental milestones in mice. **PloS one**, United States, v. 15, n. 11, p. e0242513, 2020.
- SATTLER, Susanne. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. **Advances in experimental medicine and biology**, United States, v. 1003, p. 3–14, 2017.
- SBISA, Alyssa; VAN DEN BUUSE, Maarten; GOGOS, Andrea. The effect of estrogenic compounds on psychosis-like behaviour in female rats. **PloS one**, United States, v. 13, n. 3, p. e0193853, 2018.
- SCHIFFELHOLZ, Thomas; HINZE-SELCH, Dunja; ALDENHOFF, Josef B. Perinatal MK-801 treatment affects age-related changes in locomotor activity from childhood to later adulthood in rats. **Neuroscience letters**, Ireland, v. 360, n. 3, p. 157–160, 2004.
- SCHMACK, K *et al.* Striatal dopamine mediates hallucination-like perception in mice. **Science**, [s. l.], v. 372, n. 6537, p. eabf4740, 2021.
- SCHMITT, Andrea *et al.* The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. **Frontiers in neuroscience**, Switzerland, v. 8, p. 19, 2014.
- SEARLES, Sienna; MAKAREWICZ, Jenna A; DUMAS, Julie A. The role of estradiol in schizophrenia diagnosis and symptoms in postmenopausal women. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 196, p. 35–38, 2018.
- SEEMAN, M V. Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. **Acta psychiatrica scandinavica**, [s. l.], v. 125, n. 5, p. 363–371, 2012.
- SEEMAN, M V. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. **The American journal of psychiatry**, United States, v. 154, n. 12, p. 1641–1647, 1997.
- SELVENDRA, Ajit *et al.* Age of onset by sex in schizophrenia: Proximal and distal

- characteristics. **Journal of psychiatric research**, England, v. 151, p. 454–460, 2022.
- SEMPLE, Bridgette D *et al.* Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. **Progress in neurobiology**, England, v. 106–107, p. 1–16, 2013.
- SEPPÄLÄ, Annika *et al.* Predictors of response to pharmacological treatments in treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 236, p. 123–134, 2021.
- SEQUEIRA, P Adolfo; MARTIN, Maureen V; VAWTER, Marquis P. The first decade and beyond of transcriptional profiling in schizophrenia. **Neurobiology of disease**, United States, v. 45, n. 1, p. 23–36, 2012.
- SERVADIO, Michela; VANDERSCHUREN, Louk J M J; TREZZA, Viviana. Modeling autism-relevant behavioral phenotypes in rats and mice: Do “autistic” rodents exist? **Behavioural pharmacology**, England, v. 26, n. 6, p. 522–540, 2015.
- SHARMA, Isar *et al.* Association of toll-like receptor 2 gene polymorphism (rs3804099) with susceptibility to Schizophrenia risk in the Dogra population of Jammu region, North India. **The European Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 106–113, 2022.
- SHARMA, Geetanjali; PROSSNITZ, Eric R. Targeting the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in obesity and diabetes. **Endocrine and metabolic science**, [s. l.], v. 2, p. 100080, 2021.
- SHER, Leo; KAHN, René S. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, Switzerland, v. 55, n. 7, 2019.
- SIEGEL, Daniel J. **The developing mind: How relationships and the brain interact to shape who we are**. [S. l.]: Guilford Publications, 2020.
- SILVA, Francisco Eliclécio Rodrigues da. Avaliação das alterações comportamentais e neuroquímicas em camundongos submetidos ao modelo neurodesenvolvimental de esquizofrenia induzido por dois desafios: estudo da influência do sexo. [s. l.], 2021.
- SIMON, Gregory E *et al.* Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults. **JAMA psychiatry**, United States, v. 75, n. 3, p. 254–260, 2018.
- SINICHI, Farideh *et al.* Pentoxifylline as adjunctive therapy in cognitive deficits and symptoms of schizophrenia: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, United States, v. 37, n. 10, p. 1003–1010, 2023.
- SMIRNOV, Kirill; SITNIKOVA, Evgenia. Developmental milestones and behavior of infant

rats: The role of sensory input from whiskers. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 374, p. 112143, 2019.

SOKOLOV, Boris P. Oligodendroglial abnormalities in schizophrenia, mood disorders and substance abuse. Comorbidity, shared traits, or molecular phenocopies?. **The international journal of neuropsychopharmacology**, England, v. 10, n. 4, p. 547–555, 2007.

SOLMI, Marco *et al.* Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia-data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. **Molecular psychiatry**, [s. l.], p. 1–9, 2023.

SONNENSCHNEIN, Susan F; GRACE, A. Emerging therapeutic targets for schizophrenia: a framework for novel treatment strategies for psychosis. **Expert opinion on therapeutic targets**, England, v. 25, n. 1, p. 15–26, 2021.

SOWELL, E R *et al.* Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 21, n. 22, p. 8819–8829, 2001.

STAHL, Stephen M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. **CNS spectrums**, United States, v. 23, n. 3, p. 187–191, 2018.

STAHL, Stephen M. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. **CNS spectrums**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 265–268, 2007.

STAHL, S M; BUCKLEY, P F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. **Acta psychiatrica Scandinavica**, United States, v. 115, n. 1, p. 4–11, 2007.

STEINER, Johann *et al.* Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. **Acta neuropathologica**, Germany, v. 112, n. 3, p. 305–316, 2006.

STĘPNICKI, Piotr; KONDEJ, Magda; KACZOR, Agnieszka A. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. **Molecules (Basel, Switzerland)**, Switzerland, v. 23, n. 8, 2018.

STRÖMLAND, Kerstin; PINAZO-DURÁN, M Dolores. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. **Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, England, v. 37, n. 1, p. 2–8, 2002.

STURMAN, Oliver; GERMAIN, Pierre-Luc; BOHACEK, Johannes. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, England, v. 21, n. 5, p. 443–452, 2018.

- SUGAWARA, Norio *et al.* Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls in mice. **Archives of toxicology**, Germany, v. 80, n. 5, p. 286–292, 2006.
- SULLIVAN, Patrick F; KENDLER, Kenneth S; NEALE, Michael C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. **Archives of general psychiatry**, United States, v. 60, n. 12, p. 1187–1192, 2003.
- SUN, Xiaoxiao *et al.* The relationship between inflammatory markers, clinical characteristics, and cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, Germany, 2023.
- TANAKA, Shoji *et al.* Four factors underlying mouse behavior in an open field. **Behavioural brain research**, Netherlands, v. 233, n. 1, p. 55–61, 2012.
- TEMMINGH, Henk; STEIN, Dan J. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. **CNS drugs**, New Zealand, v. 29, n. 10, p. 819–832, 2015.
- TENENBAUM, Meytal; AZAB, Abed N; KAPLANSKI, Jacob. Effects of estrogen against LPS-induced inflammation and toxicity in primary rat glial and neuronal cultures. **Journal of endotoxin research**, United States, v. 13, n. 3, p. 158–166, 2007.
- TEO, Jonathan D; MORRIS, Margaret J; JONES, Nicole M. Maternal obesity increases inflammation and exacerbates damage following neonatal hypoxic-ischaemic brain injury in rats. **Brain, behavior, and immunity**, Netherlands, v. 63, p. 186–196, 2017.
- TESFAW, Getachew; KIBRU, Boki; AYANO, Getinet. Structural brain abnormalities in schizophrenia in adverse environments: examining the effect of poverty and violence in six Latin American cities. **International journal of mental health systems**, England, v. 14, p. 19, 2020.
- THAXTON, Courtney *et al.* Common Pathophysiology in Multiple Mouse Models of Pitt-Hopkins Syndrome. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 38, n. 4, p. 918–936, 2018.
- THOMAS, P *et al.* Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. **Endocrinology**, United States, v. 146, n. 2, p. 624–632, 2005.
- TRUEBA-SÁIZ, A *et al.* Loss of serum IGF-I input to the brain as an early biomarker of disease onset in Alzheimer mice. **Translational psychiatry**, United States, v. 3, n. 12, p. e330, 2013.
- UPTHEGROVE, Rachel; KHANDAKER, Golam M. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. **Current topics in behavioral neurosciences**, Germany, v. 44, p. 49–66, 2020.

- VALDÉS-TOVAR, Marcela *et al.* Insights into myelin dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. **World journal of psychiatry**, United States, v. 12, n. 2, p. 264–285, 2022.
- VALVASSORI, Samira S *et al.* Haloperidol alters neurotrophic factors and epigenetic parameters in an animal model of schizophrenia induced by ketamine. **International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience**, United States, v. 83, n. 8, p. 691–702, 2023.
- VAN DEN BUUSE, Maarten. Modeling the positive symptoms of schizophrenia in genetically modified mice: pharmacology and methodology aspects. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 36, n. 2, p. 246–270, 2010.
- VAN DEN HEUVEL, Martijn P; FORNITO, Alex. Brain networks in schizophrenia. **Neuropsychology review**, United States, v. 24, n. 1, p. 32–48, 2014.
- VAN HARTEN, Peter N *et al.* The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis, and the importance of instrumental assessment. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 80, p. 476–487, 2017.
- VASCONCELOS, Germana Silva *et al.* Low-dose candesartan prevents schizophrenia-like behavioral alterations in a neurodevelopmental two-hit model of schizophrenia. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, England, v. 111, p. 110348, 2021.
- VELLIGAN, Dawn I; RAO, Sanjai. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 84, n. 1, 2023.
- VINAY, Laurent *et al.* Perinatal development of the motor systems involved in postural control. **Neural plasticity**, United States, v. 12, n. 2–3, p. 131–172, 2005.
- VITA, A *et al.* Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. **Translational psychiatry**, United States, v. 2, n. 11, p. e190, 2012.
- WAHBEH, Marah H; AVRAMOPOULOS, Dimitrios. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. **Genes**, Switzerland, v. 12, n. 12, 2021.
- WANG, Yang *et al.* Altered structural connectivity and cytokine levels in Schizophrenia and Genetic high-risk individuals: Associations with disease states and vulnerability. **Schizophrenia research**, [s. l.], v. 223, p. 158–165, 2020.
- WANG, Yucheng *et al.* Exploring the interplay between core and mood symptoms in schizophrenia: A network analysis. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 269, p. 28–35, 2024.
- WANG, Haitao *et al.* Forkhead box O transcription factors as possible mediators in the development of major depression. **Neuropharmacology**, England, v. 99, p. 527–537, 2015.

- WANG, Jing *et al.* The antidepressant and anxiolytic effect of GPER on translocator protein (TSPO) via protein kinase a (PKA) signaling in menopausal female rats. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, England, v. 207, p. 105807, 2021.
- WANG, Yu *et al.* The association between inflammation and kynurenine pathway metabolites in electroconvulsive therapy for schizophrenia: Implications for clinical efficacy. **Brain, behavior, and immunity**, Netherlands, v. 113, p. 1–11, 2023.
- WANG, Alexandre K; MILLER, Brian J. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. **Schizophrenia bulletin**, United States, v. 44, n. 1, p. 75–83, 2018.
- WARREN, Nicola *et al.* Inflammatory cerebrospinal fluid markers in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis of 69 studies with 5710 participants. **Schizophrenia research**, Netherlands, v. 266, p. 24–31, 2024.
- WARRIER, Varun *et al.* Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach. **The lancet. Psychiatry**, England, v. 8, n. 5, p. 373–386, 2021.
- WATANABE, Tokiko *et al.* Exploitation of nucleic acid packaging signals to generate a novel influenza virus-based vector stably expressing two foreign genes. **Journal of virology**, [s. l.], v. 77, n. 19, p. 10575–10583, 2003.
- WATERS, Elizabeth M *et al.* G-protein-coupled estrogen receptor 1 is anatomically positioned to modulate synaptic plasticity in the mouse hippocampus. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 35, n. 6, p. 2384–2397, 2015.
- WEAVER, Casey T *et al.* The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. **Annual review of pathology**, United States, v. 8, p. 477–512, 2013.
- WEINBERGER, Daniel R. From neuropathology to neurodevelopment. **The Lancet**, [s. l.], v. 346, n. 8974, p. 552–557, 1995.
- WEINBERGER, Daniel R. Future of days past: neurodevelopment and schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 1164–1168, 2017.
- WEINBERGER, D R. On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, England, v. 14, n. 3 Suppl, p. 1S-11S, 1996.
- WEISSLEDER, Christin *et al.* Reduced insulin-like growth factor family member expression predicts neurogenesis marker expression in the subependymal zone in schizophrenia and

- bipolar disorder. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 1168–1178, 2021.
- WIELAND, Lara *et al.* **Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies**. Switzerland: [s. n.], 2021.
- WILLIAMS, John A *et al.* Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. **JAMA psychiatry**, United States, v. 79, n. 5, p. 498–507, 2022.
- WILLIAMS, Hywel J *et al.* Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries. **Human molecular genetics**, England, v. 20, n. 2, p. 387–391, 2011.
- WIRGENES, K V *et al.* TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders. **Translational psychiatry**, United States, v. 2, n. 5, p. e112, 2012.
- WÓJCIAK, Paweł; REMLINGER-MOLENDA, Agnieszka; RYBAKOWSKI, Janusz.). **Psychiatria polska**, Poland, v. 50, n. 4, p. 717–730, 2016.
- WOOD, Stephen J *et al.* Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. **Biological psychiatry**, United States, v. 70, n. 7, p. 619–625, 2011.
- XIANG, Xiaojun; HAO, Wei; KOSTEN, Therese A. [Sex difference in performance in elevated plus maze and hippocampal GluR1 level]. **Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences**, China, v. 36, n. 8, p. 750–753, 2011.
- YANG, Albert C; TSAI, Shih-Jen. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. **International journal of molecular sciences**, Switzerland, v. 18, n. 8, 2017.
- YIN, Yi *et al.* Suicidal ideation, suicide attempts, and neurocognitive dysfunctions among patients with first-episode schizophrenia. **Suicide & life-threatening behavior**, England, v. 50, n. 6, p. 1181–1188, 2020.
- ZACCARELLI-MAGALHÃES, Julia *et al.* Neurotoxicidade do nascimento à puberdade em roedores: revisão dos principais agentes tóxicos e suas implicações. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 10–63, 2020.
- ZÁRATE, Sandra *et al.* Estrogens induce expression of membrane-associated estrogen receptor α isoforms in lactotropes. **PloS one**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. e41299, 2012.
- ZEISS, Caroline J. Comparative Milestones in Rodent and Human Postnatal Central Nervous System Development. **Toxicologic pathology**, United States, v. 49, n. 8, p. 1368–1373,

2021.

ZHANG, Yan *et al.* Estrogen facilitates spinal cord synaptic transmission via membrane-bound estrogen receptors: implications for pain hypersensitivity. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 287, n. 40, p. 33268–33281, 2012.

ZHANG, Chun *et al.* G protein-coupled estrogen receptor 1 deficiency impairs adult hippocampal neurogenesis in mice with schizophrenia. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, [s. l.], p. 102319, 2023.

ZHANG, Jian *et al.* Maternal C-reactive protein and cytokine levels during pregnancy and the risk of selected neuropsychiatric disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. **Journal of psychiatric research**, [s. l.], v. 105, p. 86–94, 2018.

ZHENG, Yi *et al.* GPER-Deficient Rats Exhibit Lower Serum Corticosterone Level and Increased Anxiety-Like Behavior. **Neural plasticity**, United States, v. 2020, p. 8866187, 2020.

ZHOU, Xin; TIAN, Bo; HAN, Hai-Bin. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. **Cytokine**, England, v. 141, p. 155441, 2021.

ZIMMERMAN, Margaret A *et al.* GPER-novel membrane estrogen receptor. **Clinical science (London, England: 1979)**, [s. l.], v. 130, n. 12, p. 1005, 2016.

QUADRO 2 – Acompanhamento dos Marcos de Desenvolvimento Físico

PARÂMETROS ASSOCIADOS	DIAS PÓS – NATAL
-----------------------	------------------

	PN5	PN6	PN7	PN8	PN9	PN10	PN11	PN12	PN13	PN14	PN15
PESO											
ERUPÇÃO DOS INCISIVOS											
ABERTURA DO CANAL AUDITIVO											
ABERTURA DOS OLHOS											
DESDOBRAMENTOS DE ORELHAS											
APARECIMENTO DE PELOS											
REFLEXO DE ENDIREITAMENTO											
REFLEXO DE SOBRESSALTO AUDITIVO											

Adaptado de (Sarkar *et al.*, 2020)