

IMUNOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA: EVIDÊNCIAS, PERSPECTIVAS E DESAFIOS

IMMUNOLOGY OF SCHIZOPHRENIA: EVIDENCE, PERSPECTIVES, AND CHALLENGES

Resumo

A etiopatogênese da esquizofrenia é complexa e envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais. Alterações no sistema imune vêm sendo apontadas como possíveis participantes na fisiopatologia da esquizofrenia. Neste artigo, apresentamos uma revisão narrativa sobre as alterações imunes na fisiopatologia da esquizofrenia e o potencial de moléculas e/ou mecanismos do sistema imune serem biomarcadores e/ou alvos terapêuticos. Enquanto alguns estudos observam maior participação de citocinas da resposta imune do tipo células T auxiliares (Th1), interferon-gama (IFN- γ), interleucina 2 (IL-2) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), outros observam maior participação das citocinas IL-4, IL-6 e IL-10, pertencentes à resposta imune tipo Th2. A infecção pelo protozoário *Toxoplasma gondii* tem sido apontada como fator de risco para esquizofrenia, e uma possível explicação seria o desvio no metabolismo do triptofano, com consequente aumento de quinureninas, causado pela resposta inflamatória frente à presença do parasita. Ensaios clínicos têm sido realizados utilizando anti-inflamatórios como adjuvantes ao tratamento antipsicótico. Resultados promissores, como redução da sintomatologia negativa e melhora cognitiva, foram observados. O uso de anti-inflamatórios com consequente melhora clínica reforçam a ideia da participação de componentes imunes/inflamatórios na fisiopatologia da esquizofrenia.

Palavras-chave: Sistema imune, esquizofrenia, tratamento.

Abstract

The etiopathogenesis of schizophrenia is complex and involves the interaction between genetic and

environmental factors. Changes in the immune system have been identified as possible participants in the pathophysiology of schizophrenia. In this paper, we present a narrative review on immune changes in the pathophysiology of schizophrenia and the potential of molecules and/or mechanisms of the immune system to work as biomarkers and/or therapeutic targets. While some studies show greater participation of cytokines such as T helper cells (Th1), interferon gamma (IFN- γ), interleukin 2 (IL-2), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), others have observed increased participation of the Th2-type cytokines IL-4, IL-6, and IL-10. Infection by the protozoan *Toxoplasma gondii* has been identified as a risk factor for schizophrenia, and a possible explanation could be the shift in the balance of tryptophan metabolism, with consequent increase in kynurenines caused by the inflammatory response against the parasite. Clinical trials have been conducted using anti-inflammatory drugs as adjunct strategies to antipsychotic treatment. Promising results, such as reduced negative symptoms and cognitive improvement, have been observed. The use of anti-inflammatory drugs with consequent clinical improvement reinforces the hypothesis of the participation of immune/inflammatory mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia.

Keywords: Immune system, schizophrenia, therapy.

INTRODUÇÃO

A etiopatogênese da esquizofrenia é complexa, envolvendo possivelmente a interação entre fatores genéticos e ambientais. Estudos epidemiológicos mostram que indivíduos que possuem parentes de primeiro grau com esquizofrenia possuem risco aumentado



¹ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Divisão de Neurociências, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. ² Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

de desenvolver a doença. Gêmeos monozigóticos apresentam risco de 50%, enquanto gêmeos dizigóticos, risco de 15%. O risco de 50% para gêmeos monozigóticos reforça o componente genético da doença, mas também assinala a presença de um componente ambiental¹. Em relação a fatores ambientais, citam-se complicações obstétricas, idade paterna avançada², uso crônico de *cannabis*, exposição pré-natal a infecções pelos vírus da rubéola, *influenza* e citomegalovírus^{3,4}.

Há várias teorias sobre a fisiopatologia da esquizofrenia, ou seja, sobre quais alterações fisiopatológicas levariam à constelação de sintomas característicos do transtorno. A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia foi postulada a partir da resposta clínica a fármacos antipsicóticos que bloqueiam os receptores D2, mas explica apenas o desenvolvimento dos sintomas positivos, isto é, alucinações e delírios⁵.

O papel do sistema imune na fisiopatologia da esquizofrenia tem sido investigado⁶⁻⁸. Alterações nos níveis de citocinas, anticorpos e linfócitos apontam para um desequilíbrio da resposta imune nesses pacientes^{9,10}. Além disso, uma metanálise envolvendo 8.008 pacientes com esquizofrenia e 19.077 controles mostrou associação significativa entre o transtorno e alterações no cromossomo 6p22.1, região que inclui vários genes envolvidos com a resposta imune, por exemplo, o complexo HLA (antígeno leucocitário humano), apresentação de antígenos e mediadores inflamatórios¹¹.

Este artigo apresenta uma breve revisão narrativa sobre o papel das alterações imunes na fisiopatologia da esquizofrenia e sobre o potencial de moléculas e/ou mecanismos do sistema imune serem biomarcadores e/ou alvos terapêuticos.

FISIOLOGIA DO SISTEMA IMUNE

Inflamação é o processo pelo qual as células das imunidades inata e adaptativa e proteínas plasmáticas circulantes alcançam sítios de lesão (secundária ou não a processos infecciosos) para restaurar a homeostase tecidual. A imunidade inata é exercida por células como neutrófilos, macrófagos e células *natural killer* (NK), e por mecanismos que envolvem fagocitose, liberação

de citocinas e quimiocinas, e ativação do sistema complemento. A imunidade adaptativa é composta principalmente por células B, que produzem anticorpos responsáveis pela resposta imune adaptativa humoral, e por células T, que desempenham a resposta imune adaptativa celular, ativando outras células da imunidade a desempenharem uma determinada ação, ou eliminando diretamente o micro-organismo/agente de lesão¹².

Mecanismos imunomoduladores que regulam o tipo, a extensão e o resultado de qualquer resposta inflamatória existem tanto na periferia do organismo quanto no sistema nervoso central (SNC) e envolvem a regulação de citocinas pró e/ou anti-inflamatórias¹³. As citocinas são proteínas que podem atuar de forma autócrina, parácrina e também como hormônios. Por exercerem ação pleiotrópica (várias células-alvo), antagonística ou sinérgica, a exposição simultânea a diferentes citocinas pode resultar em respostas qualitativamente diferentes nas células-alvo¹⁴.

As células TCD4/auxiliares constituem um interessante exemplo desse mecanismo. Sob o estímulo das citocinas interferon-gama (IFN- γ) e interleucina 12 (IL-12), elas se diferenciam para um perfil de célula T auxiliar Th1, produzindo as citocinas IFN- γ , IL-2 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Quando estimuladas por IL-4 e IL-2, as células T CD4/auxiliares irão se diferenciar em células com perfil Th2, responsáveis por produzir as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. As células TCD4/auxiliares podem também se diferenciar para um perfil Th17 quando estimuladas por fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β) e IL-6. As células de perfil Th17 são responsáveis por produzir citocinas como IL-17 e IL-21¹⁵.

O papel das células Th1 é promover resposta imune direcionada a patógenos intracelulares, como bactérias e vírus. As células Th2 ativam a resposta imune humoral, por exemplo, frente a parasitas extracelulares. Esses dois tipos de resposta têm, na maioria das vezes, funções antagônicas no sistema imune, ou seja, uma resposta leva à supressão da outra. Já as células Th17 estão envolvidas em processos pró-inflamatórios, participando da defesa contra micro-organismos extracelulares e autoimunidade¹⁶ (Figura 1).

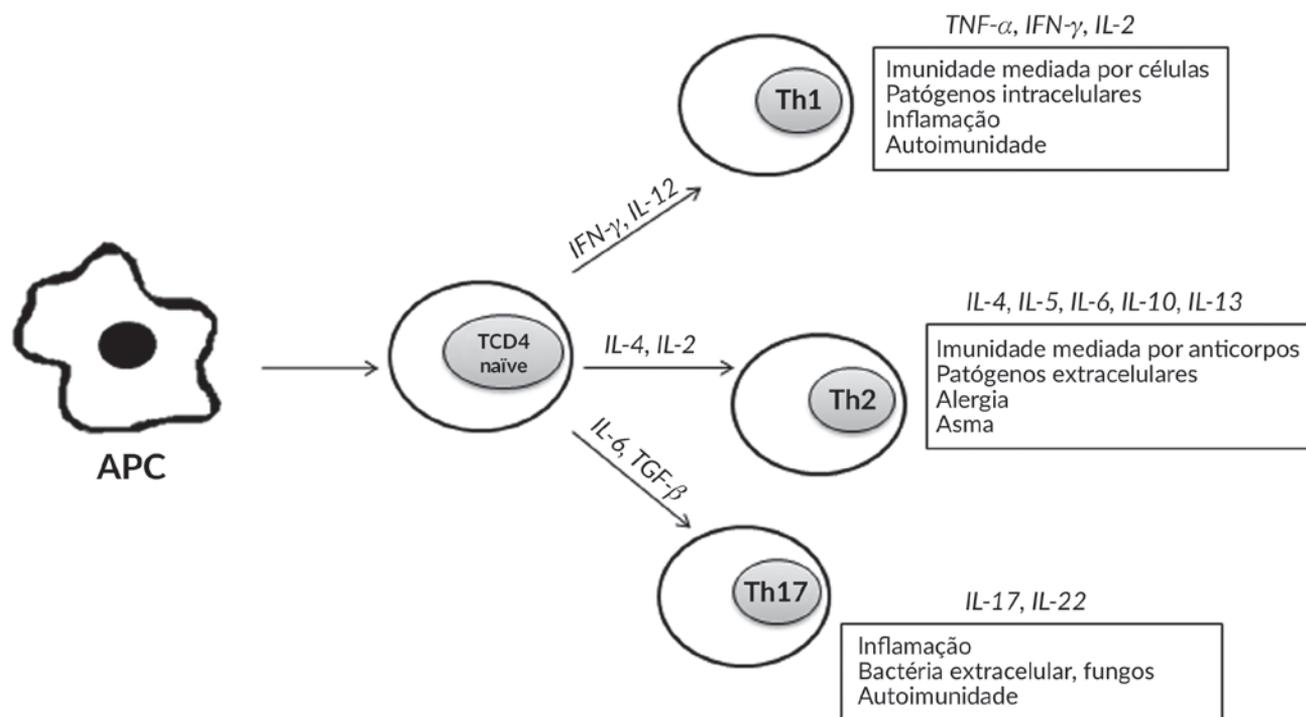


Figura 1 - Esquema de diferenciação de linfócitos T auxiliares: uma APC ativa a célula TCD4, que pode se diferenciar nos perfis Th1, Th2 ou Th17, com padrões específicos de produção de citocinas e de atividade imune. APC = célula apresentadora de antígeno; $IFN-\gamma$ = interferon-gama; IL = interleucina; $TGF-\beta$ = fator de transformação do crescimento-beta; Th = célula T auxiliar; $TNF-\alpha$ = fator de necrose tumoral-alfa.

Além de exercerem importante papel na periferia do organismo, as citocinas permitem a comunicação entre o SNC e o sistema imune, regulando a diferenciação e a migração neuronal, a maturação sináptica e a liberação de neurotransmissores. Não está completamente elucidado como citocinas produzidas na periferia atravessam a barreira hematoencefálica, mas há alguns caminhos propostos: a) via humoral: as citocinas alcançariam o SNC por meio de regiões específicas, como plexo coroide e órgãos circunventriculares. No SNC, essas citocinas atuariam a liberação de outros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e óxido nítrico, pelas células endoteliais; b) via neural: citocinas estimulariam fibras do nervo vago. Essas fibras transmitiriam informações para o cérebro através da ativação do núcleo do trato solitário e área postrema; c) via celular: citocinas estimulariam

a micróglia a produzir proteínas quimiotáticas, que recrutariam monócitos da periferia para o SNC¹⁷. Outra via recentemente identificada consiste em estruturas contendo células imunes similares a vasos linfáticos e interligadas a seios venosos durais. Apesar de mais estudos serem necessários para comprovar a interação direta entre SNC e sistema imune nessas estruturas, esta seria a mais provável via de entrada de citocinas e células imunes no SNC¹⁸.

A presença de citocinas no SNC pode ser benéfica, desde que mecanismos pró e anti-inflamatórios estejam equilibrados. A resposta inflamatória desencadeada por essas citocinas deve ser rápida, o mais específica possível e autolimitada, permitindo a eliminação do micro-organismo/agente de lesão e o retorno à homeostasia após sua eliminação. Quando o equilíbrio entre as



¹ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Divisão de Neurociências, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. ² Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

citocinas é interrompido, elas podem induzir hiperativação microglial, dano e degeneração neuronal¹⁹.

ALTERAÇÕES IMUNES NA ESQUIZOFRENIA

Alterações celulares, de citocinas e quimiocinas são relatadas em pacientes com esquizofrenia há várias décadas, porém com resultados contraditórios⁶. Entre os mecanismos imunes sugeridos como participantes da fisiopatologia da esquizofrenia, destacam-se a hipótese do macrófago-linfócito T e a hipótese microglial. Segundo a primeira hipótese, a ativação crônica de macrófagos e linfócitos T, com consequente aumento da secreção de citocinas, como IL-1, IL-2, TNF- α , IFN- α e IFN- β , modificaria a liberação de neurotransmissores, ocasionando o surgimento dos sintomas do transtorno²⁰.

Já a hipótese microglial sugere que eventos estressores do ambiente levariam à hiperativação da micróglia, gerando estado neuroinflamatório persistente com efeitos negativos sobre o SNC. A micróglia é formada por macrófagos residentes e células apresentadoras de antígenos (APC) no SNC e está envolvida na eliminação de infecção ou de restos celulares, desempenhando papel crucial na reparação e proteção neuronal. As APCs são as principais fontes de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IFN- γ e TNF- α , no SNC. Sua hiperativação levaria à liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, à diminuição na liberação de neurotrofinas com consequente degeneração neuronal e manifestação dos sintomas na esquizofrenia²¹.

De acordo com esta última hipótese, alguns estudos sugerem associação entre infecções, processos autoimunes e esquizofrenia. Por exemplo, estudos epidemiológicos mostram que infecções no período pré-natal ou histórico de hospitalizações para o tratamento de doenças infecciosas e/ou doenças autoimunes aumentam o risco de desenvolvimento da esquizofrenia. A explicação para essa associação seria um desequilíbrio nos níveis de citocinas causado pela resposta imunológica frente aos micro-organismos ou pela ação de células imunes autorreativas, acarretando alterações neurodesenvolvimentais e a manifestação dos sintomas psicóticos³.

Nesse contexto, a infecção pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular, tem sido

recentemente associada com a esquizofrenia. Estudos epidemiológicos observaram associação significativa entre infecção crônica por *Toxoplasma gondii* e probabilidade de desenvolver esquizofrenia^{22,23}. Segundo estudos experimentais, a presença do protozoário no tecido cerebral leva a ativação de células gliais, em especial astrócitos e micróglia, e produção de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ , que aumentam a atividade da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). A enzima IDO degrada o triptofano a ácido quinurênico e a outras quinureninas^{24,25}. O ácido quinurênico age como antagonista do receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), determinando hipofunção glutamatérgica e possivelmente contribuindo para a fisiopatologia da esquizofrenia²⁶. Recente estudo comparou dados provenientes de modelo experimental com infecção crônica pelo *Toxoplasma gondii* com amostras de cérebro *post-mortem* de 35 pacientes com esquizofrenia e 33 controles saudáveis. Observou-se que a infecção por *Toxoplasma gondii* estava associada a significativa ativação imune, determinando dano neuronal e concomitante processo de reparação de tecido, tanto no modelo animal quanto no cérebro de pacientes com esquizofrenia. A principal alteração foi aumento de proteína C reativa (PCR), IL-1 β , IFN- γ e molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1)²⁷.

A maior parte das evidências sobre a participação do sistema imune na fisiopatologia da esquizofrenia diz respeito a alterações nos níveis de citocinas. Enquanto alguns estudos apontam maior produção de citocinas de perfil Th1 na esquizofrenia⁷, outros mostram níveis elevados de IL-10²⁸. A contradição dos dados indica, pelo menos em parte, o desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 nesses pacientes^{6,29}. A hipótese de ativação Th1 na esquizofrenia propõe que ocorreria maior liberação de TNF- α , IL-2 e IFN- γ , com consequente ativação da micróglia no SNC. A hipótese de ativação Th2 na esquizofrenia propõe que infecções mal resolvidas no período intrauterino devido a uma resposta Th1 deficiente levariam à ativação crônica da resposta Th2²⁹. Outra recente hipótese inflamatória sugere que a ativação imune materna causada por infecções durante a gestação levaria a maior geração de células Th17 e consequente neuroinflamação na esquizofrenia¹⁵ (Tabela 1).

Tabela 1 - Evidências da participação de mecanismos inflamatórios na fisiopatologia da esquizofrenia

Alterações imunogenéticas	Associação de genes relacionados ao complexo HLA e mediadores inflamatórios com esquizofrenia
Alteração nos níveis de marcadores inflamatórios	IL-1 β , IL-6, TGF- β (estado) IL-12, IFN- γ , TNF- α , sIL-2r (traço)
Mudança no perfil de resposta imune	Desequilíbrio Th1 <i>versus</i> Th2 Hiperativação microglial
Uso de anti-inflamatórios como terapia adjuvante	Melhora de parâmetros clínicos, inclusive déficits cognitivos

HLA = antígeno leucocitário humano; IFN- γ = interferon-gama; IL = interleucina; TGF- β = fator de transformação do crescimento-beta; Th = célula T auxiliar; TNF- α = fator de necrose tumoral-alfa.

Diante dos resultados por vezes contraditórios de marcadores imunes na esquizofrenia, recomenda-se cautela em sua interpretação. Algumas questões devem ser consideradas. Primeiramente, alterações imunes já são observadas em pacientes em primeiro surto psicótico e virgens de tratamento, sugerindo que podem ser independentes do efeito de fármacos antipsicóticos. As concentrações das moléculas imunes podem variar de acordo com o estado clínico do paciente, indicando que possivelmente há um grupo de marcadores de traço e um grupo de marcadores de estado. As citocinas IL-1 β , IL-6 e TGF- β vêm sendo descritas como marcadores de estado, pois apresentam elevação em fases de exacerbação dos sintomas, e 'normalizam' após tratamento antipsicótico. As citocinas consideradas marcadores de traço da esquizofrenia seriam IL-12, IFN- γ , TNF- α e receptor solúvel de IL-2, que estão aumentadas em pacientes em primeiro surto psicótico, ainda não tratados, e em pacientes com doença crônica nos períodos de agravamento sintomático⁶. Variáveis como idade, sexo,

índice de massa corporal (IMC), uso de tabaco e outras drogas também poderiam influenciar os níveis de biomarcadores. Por exemplo, os níveis de TNF- α estão elevados em pacientes obesos quando comparados a não obesos³⁰. Deve ser considerado também o efeito anti-inflamatório dos antipsicóticos. Por exemplo, o uso de risperidona e haloperidol reduziu os níveis de IL-2, superóxido dismutase e IFN- γ em pacientes com esquizofrenia³¹. Em metanálise envolvendo 23 estudos com um total de 762 indivíduos, observou-se que o tratamento antipsicótico aumentou significativamente os níveis plasmáticos de receptor solúvel de IL-2 e reduziu os níveis plasmáticos de IL-1 β e IFN- γ , sugerindo que antipsicóticos produzem efeitos anti-inflamatórios na esquizofrenia³². Além de os antipsicóticos possuírem efeitos anti-inflamatórios sobre marcadores periféricos, também podem reduzir a ativação microglial no SNC³³. Essa ação anti-inflamatória dos antipsicóticos poderia contribuir para a eficácia clínica no tratamento de sintomas psicóticos³⁴ (Figura 2).

¹ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Divisão de Neurociências, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. ² Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

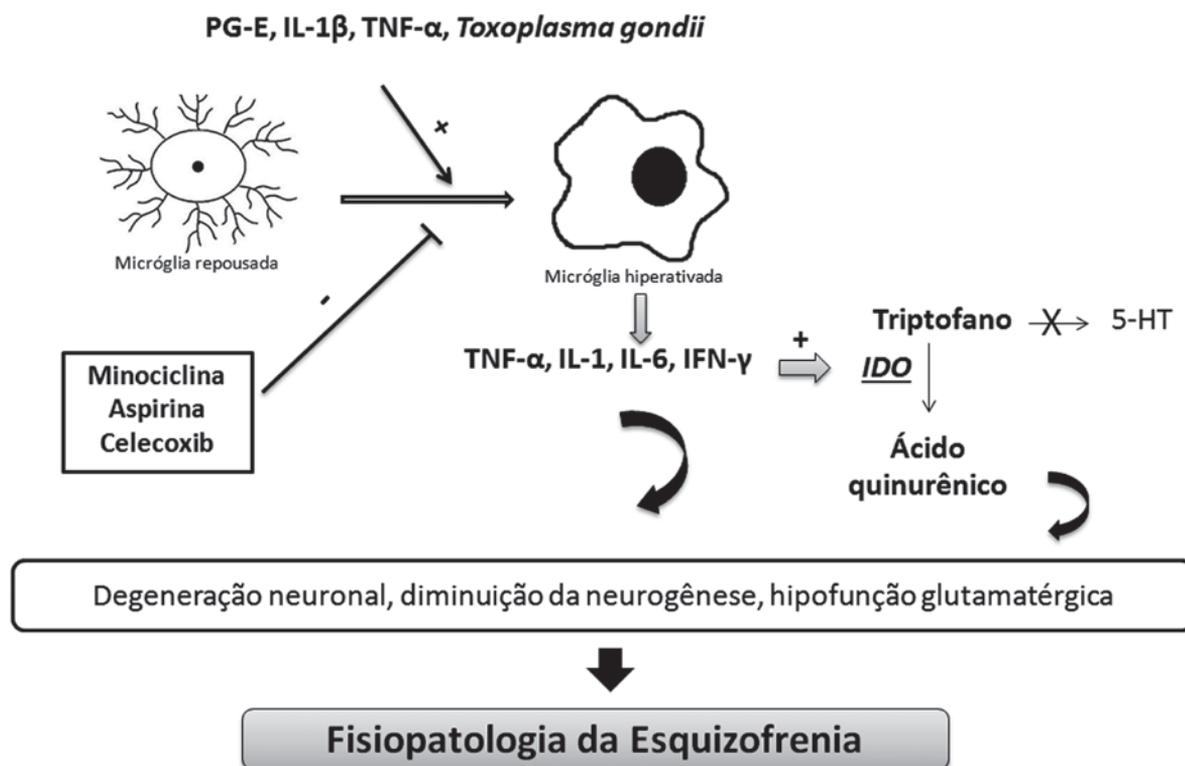


Figura 2 - Esquema da hiperativação microglial decorrente da ação de citocinas pró-inflamatórias, PG-E e do parasita *Toxoplasma gondii*. A micróglia hiperativada secreta citocinas pró-inflamatórias que, por via direta, levam a alterações neuronais e do sistema glutamatérgico, e por via indireta, ativam a enzima IDO, desviando o metabolismo do triptofano e causando maior produção do ácido quinurênico. Esse conjunto de alterações possivelmente contribui para a fisiopatologia da esquizofrenia. Anti-inflamatórios como minociclina, ácido acetil-salicílico e celecoxib inibem a ativação microglial. 5-HT = serotonina; IDO = indoleamina 2,3-dioxigenase; IFN- γ = interferon-gama; IL = interleucina; PG-E = prostaglandina E; TNF- α = fator de necrose tumoral-alfa.

Estabelecer possíveis biomarcadores imunes específicos para esquizofrenia é uma questão complexa, visto que citocinas estão alteradas em várias condições e sofrem influência de muitos fatores, como mencionado. Os estudos atuais buscam biomarcadores que auxiliem na compreensão da interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos que explicam as manifestações clínicas da esquizofrenia e que possam identificar novos alvos terapêuticos.

IMUNOMODULAÇÃO COMO PERSPECTIVA TERAPÊUTICA NA ESQUIZOFRENIA

Os sintomas ou déficits cognitivos relacionados à esquizofrenia geralmente são pouco responsivos aos tratamentos convencionais. Estudos recentes também têm buscado investigar associação entre alterações imunes e déficits cognitivos na esquizofrenia⁸. Por exemplo, maior prejuízo cognitivo avaliado pela Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)

se associou a níveis elevados de PCR³⁵. Níveis da proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) foram negativamente associados a desempenho em tarefas de memória e aprendizagem³⁶.

Nesse contexto, alguns ensaios clínicos têm sido realizados utilizando anti-inflamatórios como adjuvantes ao tratamento antipsicótico. A minociclina, um antibiótico de amplo espectro com propriedades neuroprotetoras, tem sido avaliada como tratamento adjuvante em pacientes com esquizofrenia. Um estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado investigou a adição de 50-200 mg de minociclina ao tratamento antipsicótico durante 1 ano em 144 pacientes em primeiro surto psicótico. Foi observada melhora significativa dos sintomas negativos avaliados pela Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS)³⁷. Outro estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado também investigou o efeito do tratamento adjuvante com 200 mg/dia de minociclina em 70 pacientes com esquizofrenia por 6 meses. Foi observada melhora em funções executivas, como memória de trabalho e planejamento e flexibilidade cognitiva, além de atenuação dos sintomas negativos avaliados pela Escala de Avaliação de Sintomas Negativos (SANS)³⁸.

Uma das explicações propostas para esses resultados clínicos seria a ação anti-inflamatória da minociclina, que age na micróglia e reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias. As vantagens apontadas no uso da minociclina são sua baixa toxicidade, baixo custo, além da possibilidade de reduzir a dose de fármacos antipsicóticos necessários para estabilizar o estado do paciente, limitando os efeitos secundários associados com a terapia antipsicótica^{37,38}.

Inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) também têm sido considerados promissores no tratamento adjuvante da esquizofrenia. Um dos mecanismos de ação no SNC proposto para essas drogas seria a diminuição dos níveis de metabólitos de ácido quinurênico, o que explicaria os efeitos terapêuticos em pacientes com esquizofrenia³⁹. Entretanto, os benefícios dessas drogas parecem depender do tempo de doença e do intervalo de sua administração. Laan et al. conduziram um ensaio clínico utilizando 100 mg de ácido acetilsalicílico (Aspirina) por 3 semanas como adjuvante ao tratamento antipsicótico e observaram redução da sintomatologia positiva avaliada pela PANSS. O efeito clínico foi maior em pacientes que

apresentaram desequilíbrio entre as respostas Th1/Th2 (IFN- γ /IL-4) avaliado antes e durante o tratamento com ácido acetilsalicílico. Não houve, no entanto, alteração na cognição, o que poderia ser explicado pela curta duração do estudo⁴⁰. Em outros dois ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e placebo-controlados, foram utilizados 400 mg de celecoxib em conjunto com risperidona ou olanzapina. No primeiro estudo, envolvendo pacientes em primeiro episódio, foi observada redução significativa dos sintomas positivos avaliados pela PANSS⁴¹, mas nenhum benefício foi encontrado ao se avaliar pacientes crônicos⁴². Em outro ensaio clínico, o celecoxib foi utilizado com amissulprida por 6 semanas em pacientes em estágios iniciais da doença, e foi observada significativa melhora na PANSS total, assim como nos escores negativos. Segundo os autores, o efeito positivo sobre os escores da PANSS reflete, em parte, ação terapêutica sobre o déficit cognitivo apresentado pelos pacientes.

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas aos antipsicóticos é um avanço no tratamento da esquizofrenia, considerando que os antipsicóticos disponíveis possuem efeitos limitados sobre sintomas negativos e déficits cognitivos.

CONCLUSÕES

Evidências apontam para um desequilíbrio imune na esquizofrenia. Os achados a respeito da ação das citocinas pró-inflamatórias sobre o metabolismo do triptofano e, conseqüentemente, sobre a transmissão glutamatérgica, aliados ao efeito terapêutico dos anti-inflamatórios em estágios iniciais da doença, reforçam a ideia da participação de mecanismos imunes/inflamatórios na fisiopatologia da esquizofrenia.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

O trabalho foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Correspondência: Antônio Lúcio Teixeira, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Sala 281, Faculdade de Medicina, UFMG, Av. Alfredo Balena, 190, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: altexr@gmail.com



¹ Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Divisão de Neurociências, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. ² Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Referências

1. Vallada Filho HP, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:2-4.
2. Ross CA, Margolis RL, Reading, SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron.* 2006;52:139-53.
3. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32:200-2.
4. Cohen M, Solowij N, Carr V. Cannabis, cannabinoids, and schizophrenia: integration of the evidence. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42:357-68.
5. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009;110:1-23.
6. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70:663-71.
7. Potvin S, Stip E, Sepehery AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 2008;63:801-8.
8. Ribeiro-Santos R, Lucio Teixeira A, Salgado JV. Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12:273-80.
9. Muller N, Schwarz MJ. Immune system and schizophrenia. *Curr Immunol Rev.* 2010;6:213-20.
10. Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21:109-16.
11. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature.* 2009;460:753-7.
12. Na KS1, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;48:277-86.
13. Smyth AM, Lawrie SM. The neuroimmunology of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013;11:107-17.
14. Vilcek J. The cytokines: an overview. In: Thompson MT, editor. *The cytokines handbook.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2003. p. 3.
15. Debnath M, Berk M. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. *Schizophr Bull.* 2014;40:1412-21.
16. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol.* 2010;28:445-89.
17. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011;130:226-38.
18. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337-41.
19. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 2005;6:1191-7.
20. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med Hypotheses.* 1995;45:135-41.
21. Monji A, Kato, T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63:257-65.
22. Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. *Toxoplasma gondii* in individuals with schizophrenia: association with clinical and demographic factors and with mortality. *Schizophr Bull.* 2007;33:737-40.
23. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 2012;38:642-7.
24. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:5-19.
25. Notarangelo FM, Wilson EH, Horning KJ, Thomas MA, Harris TH, Fang Q, et al. Evaluation of kynurenine pathway metabolism in *Toxoplasma gondii*-infected mice: Implications for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;152:261-7.

26. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull.* 2007;33:652-3.
27. Tomasik J, Schultz TL, Kluge W, Yolken RH, Bahn S, Carruthers VB. Shared immune and repair markers during experimental toxoplasma chronic brain infection and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42:386-95.
28. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F, et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res.* 2002;54:281-91.
29. Schwarz MJ, Muller N, Riedel M, Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses.* 2001;56:483-6.
30. Sirota P, Hadi E, Djaldetti M, Bessler H. Difference in inflammatory cytokine production by mononuclear cells from obese and non-obese schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132:301-5.
31. Matsumoto A, Ohta N, Goto Y, Kashiwa Y, Yamamoto S, Fujino Y. Haloperidol suppresses murine dendritic cell maturation and priming of the T helper 1-type immune response. *Anesth Analg.* 2015;120:895-902.
32. Tourjman V, Kouassi E, Koué ME, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2013;151:43-7.
33. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, et al. Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem.* 2011;11:565-74.
34. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther.* 2011;132:96-110.
35. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;93:261-5.
36. Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, Mico JA, Fernandez M, Echevarria E, et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2012;137:66-72.
37. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* 2012;26:85-93.
38. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:138-49.
39. Schwieler L, Erhardt S, Erhardt C, Engberg G. Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis--opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *J Neural Transm (Vienna).* 2005;112:863-72.
40. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:520-7.
41. Zhang Y, Chen DC, Tan YL, Zhou DF. A double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib added to risperidone in first-episode and drug-naive patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:50.
42. Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, Ahmadpour O, Dolnak D. Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1594-6.