

Esquizofrenia: uma doença inflamatória?

Schizophrenia: an inflammatory disease?

Carlos Clayton Torres Aguiar¹, Claudênio Diógenes Alves², Felipe Augusto Rocha Rodrigues², Francisco Washington Araújo Barros², Francisca Cléa Florenço de Sousa², Silvânia Maria Mendes Vasconcelos², Danielle Silveira Macedo²

RESUMO

Objetivo: Neste estudo, o objetivo foi revisar o papel de um possível processo inflamatório na gênese da esquizofrenia. **Método:** Foram selecionados os trabalhos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Lilacs e MedLine, sob os unitermos “esquizofrenia”, “inflamação” e “estresse oxidativo”, nos últimos 10 anos até dezembro de 2009, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos que tratavam de aspectos fisiopatológicos da doença fora do interesse da psiquiatria. **Resultados:** Sessenta e um artigos foram selecionados. Doze abordavam o envolvimento do estresse oxidativo na esquizofrenia, nove tratavam de alterações no sistema imunológico de pacientes esquizofrênicos, dezesseis da infecção pré-natal como desencadeador da doença e sete mostravam a ação antioxidante e anti-inflamatória de fármacos antipsicóticos. **Conclusão:** Os estudos enfatizam o envolvimento do sistema imunológico (isto é, interleucinas e ação anti-inflamatória dos antipsicóticos), das infecções, do estresse oxidativo e da função mitocondrial na fisiopatologia da esquizofrenia. Portanto, esses novos achados são importantes para a melhor compreensão e, conseqüentemente, a elaboração de terapias mais específicas e eficazes no combate dessa doença mental.

Palavras-chave

Esquizofrenia, inflamação, estresse oxidativo, infecção viral.

ABSTRACT

Objective: We aimed at reviewing about the influence of the inflammatory process in the genesis of schizophrenia. **Method:** A search for papers published in Lilacs and MedLine databases during the last 10 years until December 2009 was made using the terms “schizophrenia”, “inflammation” and “oxidative stress”. The papers concerning other pathophysiologic aspects of schizophrenia not exclusively related to psychiatry were excluded. **Results:** Sixty-one articles were selected: twelve were involved the role of oxidative stress, nine dealt with changes in the immune system, and sixteen referred to prenatal infection as the trigger of schizophrenia. Seven articles showed the anti-inflammatory and antioxidant action of antipsychotic drugs. **Conclusion:** The studies emphasized the importance of the mitochondrial function, oxidative stress, immunological system (interleukin, anti-inflammatory action of the antipsychotics) and infections in the pathophysiology of schizophrenia. These findings are important for a better understanding and consequently the development of more specific and effective therapies for schizophrenia.

Keywords

Schizophrenia, inflammation, oxidative stress, viral infection.

1 Universidade de Fortaleza (Unifor), Faculdade de Medicina.

2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

Recebido em
13/11/2009
Aprovado em
4/2/2010

Endereço para correspondência: Danielle Silveira Macedo
Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Laboratório de Neurofarmacologia, UFC
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 – 60431-270 – Fortaleza, CE
Telefone: (85) 3366-8337 – Fax: (85) 3366-8333
E-mail: daniellesm2000@yahoo.com

INTRODUÇÃO

Apesar do progresso da ciência e da introdução da terapia com medicamentos antipsicóticos para a esquizofrenia, os resultados clínicos ainda não são satisfatórios. Existe uma elevada percentagem de pacientes que são refratários ao tratamento, e a evolução da doença é desfavorável em muitos dos indivíduos afetados¹. Além disso, a etiologia da esquizofrenia continua desconhecida e, apesar da existência de várias teorias, ainda não existe um consenso.

A principal teoria seria a do funcionamento anormal de sistemas neurotransmissores, em especial o sistema dopaminérgico. Após a introdução dos antipsicóticos atípicos, outros sistemas passaram a ser considerados nas alterações provocadas pela esquizofrenia, como o sistema serotoninérgico e o glutamatérgico. Nos últimos anos, as pesquisas nos campos da neurofisiologia, neuroendocrinologia, psicofarmacologia, genética e na psiconeuroimunologia demonstraram uma série de marcadores biológicos para esquizofrenia².

OBJETIVO

Pelo fato de as últimas publicações darem ênfase ao papel do processo inflamatório e seus mediadores, bem como do estresse oxidativo na fisiopatologia da esquizofrenia, o objetivo desta revisão é descrever os principais achados envolvendo essas temáticas e seu papel na patogênese dessa doença mental.

MÉTODO

Foram consultados os trabalhos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Lilacs e PubMed, sob os unitermos "esquizofrenia", "inflamação" e "estresse oxidativo", ou seus correspondentes em língua inglesa: "*schizophrenia*", "*inflammation*", "*oxidative stress*", publicados nos últimos 10 anos nos idiomas inglês e português. Os artigos que tratavam de aspectos da doença fora da área de interesse da psiquiatria foram excluídos.

Estresse oxidativo e esquizofrenia

Radical livre se refere a um átomo ou molécula altamente reativa que contém um número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica³. É esse não emparelhamento do orbital mais externo que confere alta reatividade a esses átomos e moléculas.

Nos mamíferos são produzidos radicais livres (RL) de diferentes átomos, mas os que ganham destaque em razão de sua reatividade e dos danos que podem causar são os radicais derivados do oxigênio. O termo espécies reativas de oxigênio (ERO) não se refere apenas a radicais livres, mas tam-

bém a espécies não radicais derivadas do oxigênio como: hidroxila ($\text{HO}\cdot$), superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peroxila ($\text{ROO}\cdot$) e alcoxila ($\text{RO}\cdot$); e os não radicais: oxigênio, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso⁴.

Os RL são produzidos naturalmente ou por alguma disfunção biológica. No organismo, sua formação ocorre por reações relacionadas à produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas importantes. No entanto, o excesso de RL apresenta efeitos prejudiciais, tais como a peroxidação dos lipídios de membrana e agressão às proteínas dos tecidos e membranas, enzimas, carboidratos e ao DNA⁴.

Em condições normais, os níveis de RL produzidos pelas reações celulares são controlados pelos antioxidantes produzidos endogenamente com ação enzimática, a exemplo da glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD), ou não enzimática, a exemplo da glutathione reduzida (GSH), peptídeos da histidina, proteínas ligadas ao ferro (transferrina e ferritina), ácido dihidrolipoico e ubiquinona⁴.

O estresse oxidativo acontece quando existe desequilíbrio entre os processos antioxidantes e pró-oxidantes, com aumento da formação de RL, ou pela ineficiência das defesas antioxidantes ou, ainda, pela combinação de ambas, podendo levar a processos fisiopatológicos que resultam em toxicidade celular e culminar em morte celular⁵.

Todos os tecidos são vulneráveis ao estresse oxidativo, porém o sistema nervoso central (SNC) é particularmente sensível⁶ por causa da alta taxa de consumo de oxigênio, dos elevados níveis de lipídios poli-insaturados capazes de sofrer peroxidação lipídica e da auto-oxidação de alguns neurotransmissores que pode levar à formação de ERO⁷.

Evidências sugerem que o estresse oxidativo tem papel importante na fisiopatologia da esquizofrenia⁸, fato esse comprovado pelos 180 trabalhos publicados a respeito dessa temática. Alguns desses estudos relatam problemas com a defesa antioxidante e aumento da peroxidação lipídica em pacientes esquizofrênicos virgens de tratamento⁹⁻¹⁰ e naqueles tratados cronicamente com neurolépticos típicos¹¹.

Esses achados parecem ainda controversos, visto que alguns estudos mostram níveis reduzidos das principais enzimas antioxidantes – SOD, CAT e GSH¹² – em pacientes esquizofrênicos; outros trabalhos relatam níveis inalterados dessas três enzimas¹³, ou alterações apenas na concentração de enzimas individuais¹⁴.

Um estudo feito por Young *et al.*¹⁵ não identificou alterações em marcadores de estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos, embora a pesquisa tenha tido limitações, como uma pequena população estudada e tratada com grande diversidade de medicações antipsicóticas, o que pode ter influenciado nos resultados.

Abordagens usando modelos animais de esquizofrenia como o da administração perinatal de fenciclidina (antagonista glutamatérgico NMDA) em ratos mostram modifica-

ções em regiões cerebrais específicas, tais como: redução da GSH e da atividade da SOD no córtex frontal dorsolateral e no hipocampo, enquanto no tálamo o principal achado foi aumento da peroxidação lipídica, demonstrando dano oxidativo nessa área, o que pode explicar até certo ponto a disfunção nas conexões cortical-cortical e cortical-subcortical que dão suporte à "hipótese de desconexão" da esquizofrenia¹⁶.

Estudo *post mortem* examinou diversas áreas corticais e subcorticais de pacientes com esquizofrenia e controles e encontrou níveis elevados de duas isoenzimas da SOD no córtex frontal e substância inominata¹⁷. Além disso, na avaliação do córtex pré-frontal foi encontrada grande proporção de alterações de transcrição, níveis de proteínas e metabólitos associados com o funcionamento mitocondrial, metabolismo energético e oxidativo¹⁸, dentre os quais se pode mencionar redução de 11 subunidades nucleares codificadoras do complexo I da cadeia transportadora de elétrons (CTE), quatro do complexo III da CTE e onze do complexo IV da CTE, bem como aumento da taurina, via da glutathiona, via da tiorredoxina, que são ativadas em condições em que ocorre grande formação de ERO, como no caso da hipóxia.

O estresse oxidativo faz parte não somente da fisiopatologia da esquizofrenia, mas também do distúrbio bipolar. Kuns *et al.*¹⁹ mostraram aumento na atividade da SOD em pacientes esquizofrênicos e bipolares deprimidos, mas não em bipolares eutímicos, enquanto houve aumento de peroxidação lipídica em esquizofrênicos e, principalmente, em bipolares na fase de mania.

Portanto, existem fortes indícios de que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo estejam intrinsecamente envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia, apesar de a natureza exata do seu papel em particular, se primário ou secundário, ainda não estar totalmente esclarecida.

Abordagem imunológica na esquizofrenia

A psiconeuroimunologia é a ciência que estuda as interações entre o comportamento, as funções neurais e endócrinas e os processos imunes. Essa área tem se preocupado em investigar e decifrar os mecanismos pelos quais esses sistemas trocam informações, influenciando-se mutuamente, com evidentes implicações fisiológicas e patológicas^{20,21}. Nesse sentido, muitos estudos mostram uma relação direta e recíproca entre o SNC e o sistema imune^{22,23}.

Em se tratando de esquizofrenia, tem-se observado um crescente número de dados que mostram modificações do sistema imune em pacientes com essa doença. Entretanto, antes de abordar as mudanças do sistema imune em relação à esquizofrenia, é importante conhecer, em linhas gerais, os componentes principais desse sistema no corpo humano. A defesa do corpo ante os microrganismos envolve a participação de componentes celulares e humorais. Nesse aspecto, existem as defesas inatas e a adaptativas. A defesa inata, que é a primeira linha de defesa, compreende monócitos/

macrófagos, granulócitos, células *natural killers*, proteínas de fase aguda e sistema do complemento. Já a defesa adaptativa compreende linfócitos T e B e os produtos destes últimos, os anticorpos. Também fazem parte da defesa adaptativa os linfócitos T auxiliares Th1 e Th2, que estão diretamente relacionados com a produção de interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon- γ ²⁴⁻²⁶.

A esquizofrenia parece estar relacionada com um desequilíbrio nos níveis de citocinas, provocando supressão de alguns fatores e ativação de outros. Nesse sentido, existem evidências de aumento de células Th1 e Th2, bem como dos níveis de citocinas em pacientes esquizofrênicos. Já a proteína C reativa, um marcador de inflamação crônica associado a infecções crônicas e condições inflamatórias, apresentou aumento associado a prejuízos cognitivos, e não sintomas psiquiátricos, em pacientes esquizofrênicos²⁷. Ao contrário, também existem evidências de níveis diminuídos de IL-2 e IL-6 e de redução na resposta imune mediada por células T²⁸⁻³⁰.

Atualmente, pesquisas abordando o papel da neuroinflamação na esquizofrenia estão ganhando muita evidência. Considera-se neuroinflamação a ativação de células da micróglia, as células inflamatórias residentes no cérebro, podendo também envolver outras células linfoides que se infiltram no cérebro. Foram encontrados 140 trabalhos abordando inflamação ou neuroinflamação e esquizofrenia. Doorduyn *et al.*³¹ mostraram que um processo neuroinflamatório foi encontrado no hipocampo de sete pacientes em fase de recuperação de um surto psicótico, utilizando para essa determinação a técnica de PET scan. Esse dado sugere que a neuroinflamação tem um papel importante na esquizofrenia, principalmente durante a psicose.

Existem fortes indícios de que a esquizofrenia pode ser uma doença autoimune. Ganzinelli *et al.*³² evidenciaram que anticorpos circulantes de pacientes esquizofrênicos interagem com receptores colinérgicos muscarínicos M₁, induzindo a produção de óxido nítrico, prostaglandina E2 e metaloproteinase de matriz-3, agindo como indutores da expressão de RNAm para ciclo-oxigenase 1 e óxido nítrico sintase induzível no córtex frontal de ratos. A hipótese de autoimunidade é fortalecida pelo fato de parentes de esquizofrênicos apresentarem mais casos de doenças autoimunes³³ e por uma relação inversa entre esquizofrenia e artrite reumatoide³⁴; embora essa última relação pareça contraintuitiva, foi hipotetizado que a esquizofrenia e a artrite reumatoide compartilham uma etiologia imune comum e que, uma vez que o indivíduo é afetado por uma das doenças, ele se torna relativamente imune à outra³⁵.

Sendo assim, apesar do conflito de informações, é fato que certas alterações no sistema imunológico fazem parte da fisiopatologia da esquizofrenia e que estudos mais específicos tornam-se necessários no sentido de fundamentar uma possível imunoterapia para pacientes esquizofrênicos.

Infecção: fator de risco pré-natal para o desenvolvimento da esquizofrenia

Vários estudos tentam demonstrar a relação existente entre quadros infecciosos no período gestacional e o desenvolvimento da esquizofrenia, visto que muitas evidências sugerem que essa desordem mental é de origem neurodesenvolvimental. Até o presente momento, em torno de 375 trabalhos foram publicados a esse respeito nos últimos 10 anos. Uma doença neurodesenvolvimental é caracterizada por alterações durante o desenvolvimento fetal do cérebro que possam desencadear manifestações clínicas da doença apenas tardiamente, como no caso da esquizofrenia, em que os primeiros sintomas ocorrem na adolescência³⁶.

De acordo com Vallada Filho e Samaia³⁷, a primeira investigação a relatar essa associação foi conduzida na Finlândia³⁸. Esses pesquisadores observaram que fetos expostos durante o segundo trimestre de gestação ao vírus da influenza A2, na epidemia de 1957, apresentaram risco mais elevado para esquizofrenia na vida adulta do que os não expostos.

Além do já reconhecido componente hereditário da esquizofrenia (estima-se que ele represente de 70% a 80% da suscetibilidade total para desenvolver a doença), muitos fatores ambientais contribuem como fatores de risco para o surgimento da doença. Um desses fatores são as infecções maternas durante a gestação, que podem aumentar significativamente o risco de esquizofrenia³⁹⁻⁴².

Evidências epidemiológicas mostram o aumento do risco da esquizofrenia depois da exposição pré-natal a infecções por vários patógenos, que incluem: influenza^{38,43}, rubéola⁴⁴, *Toxoplasma gondii*⁴⁵ e herpes simples⁴⁶. Essa variedade de agentes infecciosos envolvidos sugere que um fator comum da resposta imune a esses patógenos pode ser um mediador crítico da associação entre infecção pré-natal e aumento do risco da esquizofrenia^{47,48}.

Zhu⁴⁹ defende em seu trabalho a hipótese de que a infecção por *Toxoplasma gondii* pode ser um agente etiológico de psicoses em alguns pacientes. Segundo esse autor, o SNC é o tecido mais comumente afetado pelo estado latente da toxoplasmose, podendo exercer, em certo grau, alterações no desenvolvimento das faculdades mentais. Ainda de acordo com o referido estudo, pacientes com toxoplasmose latente apresentam alterações específicas no desempenho psicomotor; sua capacidade de aprendizado e memória diminui; e o tempo de reações simples é significativamente prolongado. Os resultados deste estudo mostraram, ainda, que a prevalência de anticorpos contra *T. gondii* em pacientes com psicose era significativamente maior do que em pessoas normais, que a soropositividade a esse patógeno em crianças está associada com retardamento mental e déficit de atenção e que a incidência de infecção por *T. gondii* em pacientes psiquiátricos internados era três a cinco vezes maior que em pessoas normais, sugerindo que alguns sintomas psiquiátricos podem ser causados por essa infecção.

A utilização de modelos experimentais *in vivo* de ativação imune pré-natal são ferramentas indispensáveis para confirmar a hipótese de associação entre exposição à infecção e aumento do risco à esquizofrenia. Nesse contexto, Borrell *et al.*⁵⁰ mostraram que a ativação crônica do sistema imune de ratas durante a gestação por exposição a lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) aumenta a atividade da enzima tirosina hidroxilase (TH) no núcleo *accumbens* da prole adulta. A TH é a enzima limitante da síntese *in vivo* de dopamina (DA) (e noradrenalina) e pode ser usada como um marcador pré-sináptico dopaminérgico. O aumento da atividade da TH no núcleo *accumbens* de ratos adultos pré-natalmente expostos ao LPS é acompanhado pelo aumento dos níveis basais de DA nessa área cerebral, bem como pelo aumento dos níveis do metabólito ácido diidroxifenilacético (DOPAC) nas áreas mais dorsais do corpo estriado^{51,52}. Esses experimentos dão consideráveis evidências de que a ativação imune pré-natal por infecção pode afetar negativamente o desenvolvimento do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico.

Também foi descrita uma associação entre níveis maternos de interleucina-8 (IL-8) durante o segundo trimestre de gravidez e risco de esquizofrenia no neonato⁵³. Juntos, esses achados dão suporte ao substantivo papel das infecções intraútero ou inflamação na etiologia da esquizofrenia.

Ação antioxidante e anti-inflamatória dos antipsicóticos

Os efeitos imunológicos das medicações antipsicóticas têm sido reportados desde 1960⁵⁴. A partir dessa data, então, vem sendo proposto que agentes antipsicóticos podem modular a imunidade mediada por células⁵⁵. Conforme descrito anteriormente neste artigo, a esquizofrenia ocorre, em parte, por causa de um desequilíbrio entre os processos pró-oxidantes e antioxidantes. Com base nessa abordagem imunológica/pró-oxidante da esquizofrenia, foi demonstrado⁵⁶ que os níveis plasmáticos de SOD, IL-2 e IL-6 encontram-se elevados em pacientes com esquizofrenia crônica e que essa elevação na SOD e IL-2 pode ser relevante para a resposta ao tratamento medicamentoso, pois está correlacionada à severidade dos sintomas. Os autores concluíram com o estudo que a melhora dos sintomas dos pacientes após tratamento com risperidona e haloperidol foi associada a reduções na atividade da SOD e níveis de IL-2, mas não IL-6.

Sugino *et al.*⁵⁷ determinaram que os antipsicóticos atípicos, como a clozapina, olanzapina e risperidona suprimem o TNF- α e IL-6, enquanto aumentam IL-10, uma citocina anti-inflamatória, contudo o haloperidol, um antipsicótico típico, não produziu esses efeitos. Hou *et al.*⁵⁸ mostraram que a olanzapina inibe a liberação de óxido nítrico regulada por LPS, enquanto o haloperidol e a clozapina não. Outros autores⁵⁹ reportaram que a clozapina e o haloperidol em doses terapêuticas *in vitro* teriam ação imunossupressora pela produção aumentada de um antagonista do receptor de IL-1.

Já a risperidona parece inibir significativamente a liberação de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias pela micróglia ativada⁶⁰. Dessa forma, esses estudos mostram que os antipsicóticos são capazes de modular a função imune.

Com base nessa abordagem inflamatória da esquizofrenia, uma nova droga tem ganho destaque, a minociclina. A minociclina é um antibiótico da família das tetraciclina que tem mostrado atividade neuroprotetora em doenças neurodegenerativas como doença de Huntington e Parkinson, particularmente por causa de seus efeitos de retardo nas alterações motoras, inflamação e apoptose. Essa substância está se mostrando segura e eficaz como terapia adjuvante da esquizofrenia, melhorando a eficácia dos antipsicóticos e retardando os efeitos colaterais desses fármacos⁶¹.

CONCLUSÃO

A inflamação apresenta papel importante na psicopatologia da esquizofrenia. Estudos futuros devem avaliar mais profundamente o papel das citocinas pró-inflamatórias e da autoimunidade na fisiopatologia dessa doença mental, o que poderá conduzir a estratégias de intervenções farmacológicas mais específicas e eficazes para o tratamento desse transtorno mental que provoca grande comprometimento na qualidade de vida do paciente e de sua família.

REFERÊNCIAS

- Muller N. Inflammation and the glutamate system in schizophrenia: implications for therapeutic targets and drug development. *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(12):1497-507.
- Muller N, Schwarz MJ. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:97-106.
- Halliwel B. The antioxidant paradox. *Lancet*. 2000;355(9210):1179-80.
- Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova*. 2006;29:113-23.
- Halliwel B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. 2007;35:1147-50.
- Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(3):463-93.
- Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation. *J Neural Transm*. 2002;109(9):1159-80.
- Chittiprol S, Venkatasubramanian G, Neelakantachar N, Babu SV, Reddy NA, Shetty KT, et al. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: a longitudinal study. *J Psychiatr Res*. 2009; in press doi:10.1016/j.jpsychires.2009.09.002.
- Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, et al. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2003;53(1):56-64.
- Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62(3):205-12.
- Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virrit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):66-73.
- Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):155-9.
- Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Srimal RC, et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(2):140-5.
- Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2006;81(2-3):291-300.
- Young J, McKinney SB, Ross BM, Wahle KW, Boyle SP. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;76(2):73-85.
- Radonjić NV, Knežević ID, Viliimanovich U, Kravić-Stevović T, Marina LV, Nikolić T, et al. Decreased glutathione levels and altered antioxidant defense in an animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration. *Neuropharmacology*. 2009; in press doi:10.1016/j.neuropharm.2009.12.009.
- Michel TM, Thome J, Martin D, Nara K, Zwerina S, Tatschner T, et al. Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J Neural Transm*. 2004;111(9):1191-201.
- Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004;9(7):684-97.
- Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(7):1677-81.
- Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol*. 2000;405(1-3):167-76.
- Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimmunomodulation: the cross-talk between nervous and immune systems. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):363-9.
- Alves GJ, Vismari L, Florio JC, Palermo-Neto J. Cohabitation with a sick cage mate: effects on noradrenaline turnover and neutrophil activity. *Neurosci Res*. 2006;56(2):172-9.
- Brasil Neto JP. Uma interação promissora entre a neurociência básica e a terapêutica em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23:61.
- Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun*. 2006;27(2):71-80.
- Morgulis MS, Stankevicius D, Sá-Rocha LC, Palermo-Neto J. Cohabitation with a sick cage mate: consequences on behavior and on Ehrlich tumor growth. *Neuroimmunomodulation*. 2004;11(1):49-57.
- Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249:62-8.
- 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(1-3):261-5.
- Singh B, Bera NK, Nayak CR, Chaudhuri TK. Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. *Cytokine*. 2009;47(1):1-5.
- Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun*. 2006;27(2):71-80.
- Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res*. 2009;204(2):313-21.
- Doorduyn J, De Vries EF, Willemsen AT, De Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1801-7.
- Ganzinelli S, Borda E, Sterin-Borda L. Autoantibodies from schizophrenia patients induce cerebral cox-1/iNOS mRNA expression with NO/PGE2/MMP-3 production. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;19:1-11.
- Gilvarry CM, Sham PC, Jones PB, Cannon M, Wright P, Lewis SW. Family history of autoimmune diseases in psychosis. *Schizophr Res*. 1996;19:33-40.
- Gorwood P, Pouchot J, Vinceneux P, Puéchal X, Flipo RM, De Bandt M, et al. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. *Schizophr Res*. 2004;66:21-9.

35. Torrey EF, Yolken RH. The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? *Brain Behav Immun*. 2001;15:401-10.
36. Pombero A, Valdes L, Vieira C, Martinez S. Developmental mechanisms and experimental models to understand forebrain malformative diseases. *Genes Brain Behav*. 2007;6:45-52.
37. Vallada Filho HP, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:2-4.
38. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):189-92.
39. Patterson PH. Neuroscience. Maternal effects on schizophrenia risk. *Science*. 2007;318:576-7.
40. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):200-2.
41. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1528-33.
42. Boksa P. Maternal infection during pregnancy and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(3):183-5.
43. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):774-80.
44. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, et al. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;49:473-86.
45. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Liu Jr L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):767-73.
46. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(11):1032-7.
47. Meyer U, Yee BK, Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist*. 2007;13(3):241-56.
48. Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):959-72.
49. Zhu S. Psychosis may be associated with toxoplasmosis. *Med Hypotheses*. 2009;73(5):799-801.
50. Borrell J, Vela JM, Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Guaza C. Prenatal immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats. Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(2):204-15.
51. Romero E, Ali C, Molina-Holgado E, Castellano B, Guaza C, Borrell J. Neurobehavioral and immunological consequences of prenatal immune activation in rats. Influence of antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1791-804.
52. Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008; doi: 10.1038/mp.2008.44.
53. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2004;161(5):889-95.
54. Saunders JC, Muchmore E. Phenothiazine effect on human antibody synthesis. *Br J Psychiatry*. 1964;110:84-9.
55. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*. 1998;32:9-15.
56. Zhang XY, Zhou DF, Qi LY, Chen S, Cao LY, Chen Da C, et al. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(1):177-84.
57. Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, Maeda K, Marunaka Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):303-7.
58. Hou Y, Wu CF, Yang JY, He X, Bi XL, Yu L, et al. Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(8):1523-8.
59. Song C, Lin A, Kenis G, Bosmans E, Maes M. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res*. 2000;42(2):157-64.
60. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*. 2007;92(1-3):108-15.
61. Miyaoka T. Clinical potential of minocycline for schizophrenia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;7(4):376-81.