

## Interações dos sistemas nervoso, endócrino e imune na fisiopatologia da esquizofrenia

Nervous, endocrine, and immune system interactions in pathophysiology of schizophrenia

Arão Nogueira de Araújo<sup>1</sup>, Eduardo Pondé de Sena<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestrando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia; <sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a fisiopatologia da esquizofrenia, considerando os inúmeros mecanismos homeostáticos que envolvem os sistemas nervoso, endócrino e imune. **Método:** Foram selecionados artigos, envolvendo seres humanos, publicados entre maio de 2006 e abril de 2011, em revistas indexadas na base de dados PUBMED/MEDLINE, nos idiomas inglês, português e espanhol, contendo os unitermos “homeostase”, “neuroendocrinologia”, “imunologia” e “neuroglia”, combinados um a um com os unitermos “esquizofrenia” e “fisiopatologia”. **Resultados:** Vinte e oito artigos foram selecionados: cinco apresentaram investigações etiológicas da esquizofrenia, seis pontuaram sobre efeitos de respostas endócrinas na esquizofrenia, dez trataram de evidências imunológicas na esquizofrenia e sete discorreram sobre alterações funcionais das células gliais na esquizofrenia. **Conclusão:** Os estudos selecionados enfatizaram fatores de risco e vulnerabilidade, assim como, alterações estruturais e funcionais da doença, envolvendo a ação de neurotransmissores, citocinas e glicocorticóides. **Palavras-chave:** Esquizofrenia - Fisiopatologia. Esquizofrenia - Imunologia. Homeostase. Neuroendocrinologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the pathophysiology of schizophrenia, considering countless homeostatic mechanisms that involve the nervous, endocrine and immune systems. **Method:** We selected articles involving human beings published between May 2006 and April 2011 in journals indexed in the database PUBMED / MEDLINE, in English, Portuguese and Spanish, containing the keywords “homeostasis,” “neuroendocrinology” “immunology” and “neuroglia” and we combined one by one with the keywords “schizophrenia” and “pathophysiology”. **Results:** Twenty eight papers were selected: five presented etiologic investigations of schizophrenia, six punctuated on the effects of endocrine answers in schizophrenia, ten dealt with immunologic evidences in schizophrenia, and seven talked over functional alterations of glial cells in schizophrenia. **Conclusion:** The select studies emphasized risk factors and vulnerability, as well as structural and functional alterations of the disease, involving the action of neurotransmitters, cytokines, and glucocorticoids. **Keywords:** Schizophrenia - Pathophysiology. Schizophrenia - Immunology. Homeostasis. Neuroendocrinology.

### INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica complexa, heterogênea, debilitante, que atinge cerca de 1% da população mundial e apresenta influência mútua de fatores genéticos e ambientais. É concebida como um transtorno mental grave, que pode acometer tanto homens quanto mulheres e cuja sintomatologia se manifesta, prevalentemente, por volta da adolescência ou no princípio da idade adulta, em decorrência do funcionamento anormal de certos neurotransmissores, dentre os quais, classicamente, se destaca a dopamina. Além disso, é uma doença que tende a impor altos custos à sociedade, prejudicando a vida de pacientes e de seus familiares, implicando em desemprego, suicídios, baixa

produtividade laboral e extensivos gastos com tratamentos e hospitalizações (RĂDULESCU, 2009; RIEDEL et al., 2007; KOENIG, 2006).

Múltiplas possibilidades etiológicas da esquizofrenia, baseadas em achados inerentes a sua caracterização, sugerem hipóteses combinantes de diversas interações disfuncionais, das quais participam, principalmente, os sistemas nervoso, endócrino e imune (RĂDULESCU, 2009). Assim sendo, investidas na delineação fisiopatológica da doença tendem a insuflar a elaboração de modelos de tratamento mais diretivos e abrangentes, que levem em conta a expressiva explicação de uma gama de sinais e sintomas psicóticos, incluindo alucinações, delírios, embotamentos e desorganizações, que envolvem aspectos deletérios do comportamento e do relacionamento social, bem como, comprometimentos cognitivos, emocionais e motivacionais (KOENIG, 2006).

Recebido: 30 de setembro de 2011; revisado: 20 de dezembro de 2011.  
Correspondência / Correspondence: Arão Nogueira de Araújo. Rua Visconde de Itaborahy, nº 110, Galeria Vieira Mello, Sala 4A, Amaralina. 41900-000. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (71) 8847-3855.  
E-mail: araoaraujo@oi.com.br

Crescentes evidências funcionais e estruturais destacam, na caracterização da fisiopatologia da esquizofrenia, o envolvimento de agentes comprometedores da formação e disposição sináptica, indicações de vulnerabilidades ao estresse induzido e repercussões de desequilíbrios de caráter imunológico (RĂDULESCU, 2009). Neste ínterim, a concepção clínica da esquizofrenia, ainda que, tradicionalmente, atrelada a observações de disfunções neuronais e a ação comprometida de neurotransmissores, tende a pressupor, também, o desempenho anormal de células da glia e a contínua implicação de citocinas e glicocorticóides em mecanismos de desregulação homeostática (SCHMITZ; CHEW, 2008).

## OBJETIVO

Investigar as possíveis evidências de interações fisiopatológicas da esquizofrenia, considerando os inúmeros mecanismos homeostáticos que envolvem os sistemas nervoso, endócrino e imune, com o intuito de contribuir para o delineamento clínico e etiológico da doença.

## MÉTODO

Foram consultadas apenas publicações completas, envolvendo seres humanos, editadas entre maio de 2006 e abril de 2011, em revistas indexadas na base de dados PUBMED/MEDLINE, nos idiomas inglês, português e espanhol. Para tanto, os unitermos “homeostase”, “neuroendocrinologia”, “imunologia” e “neuroglia” foram combinados um a um com os unitermos “esquizofrenia” e “fisiopatologia”. Dessa seleção foram excluídos aqueles que versavam pouco sobre a conjuntura clínica geral da esquizofrenia.

Os artigos selecionados para este estudo foram classificados de acordo com as temáticas: investigações etiológicas da esquizofrenia; efeitos de respostas endócrinas na esquizofrenia; evidências imunológicas na esquizofrenia; e alterações funcionais das células gliais na esquizofrenia.

## INVESTIGAÇÕES ETIOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA

A causa da esquizofrenia frequentemente é referida como desconhecida e investidas de tratamento ainda oferecem limitada ação sobre aspectos expressivos da doença, que afetam a estrutura e a funcionalidade de várias regiões corticais e subcorticais. Não obstante, um número significativo de pacientes, frente a medidas terapêuticas convencionais, tende a apresentar respostas refratárias ou características de evolução desfavorável (RĂDULESCU, 2009).

Progressos têm sido feitos mediante a compreensão da ação de antipsicóticos sobre vários sistemas de neurotransmissão observadamente comprometidos na esquizofrenia. Há, inclusive, direcionamentos, envolvendo a utilização de

associações genéticas com a doença, que podem ser estrategicamente empreendidos para avaliar ou orientar tratamentos medicamentosos. Mesmo assim, alguns efeitos desses medicamentos podem ser de difícil descrição, uma vez que podem incidir ou não sobre configurações ainda pouco definidas da própria doença, que incluem fatores outros, de caráter endócrino, autonômico e até autoimune (HORVÁTH & MIRNICS, 2009; RĂDULESCU, 2009).

Recentes contribuições da literatura científica são de extrema relevância para avaliar riscos neurobiológicos, aspectos de gravidade sintomática e possíveis delineações etiológicas, ao proferir uma investigação mais apurada de certos substratos fisiopatológicos e clínicos da doença. Alguns destes substratos tendem a incluir prejuízos na regulação do hormônio do crescimento; anormalidades da prolactina (especialmente relatadas com o uso de medicações antipsicóticas); várias mudanças do hormônio adrenocorticotrófico e do cortisol; efeitos na vasopressina e na ocitocina; e possíveis papéis neuroprotetores do estrógeno e progesterona (BROWN, 2009).

## Fatores de risco genético e ambiental

O risco para o desenvolvimento da esquizofrenia é comumente evidenciado por fatores genéticos, sendo sua hereditariedade de caráter não mendeliano, com alelos em múltiplos genes, que predispõe de moderados a pequenos efeitos para a doença. Estes são sugestivos da produção de certas moléculas que interagem de maneira complexa entre si, de modo a repercutir em múltiplos caminhos de sinalização neuronal. A questão, no entanto, é como esses polimorfismos interagem com a ampla gama de fatores ambientais durante a expressão e progressão da doença, de modo a caracterizar a sua disposição etiológica e fisiopatológica (HORVÁTH; MIRNICS, 2009).

A observação de fatores de risco para a esquizofrenia se mostra bastante condizente com a proposta etiológica desenvolvimental da doença, sendo que as evidências biológicas que comumente lhe são atribuídas parecem ocorrer muito antes do início das disposições clínicas que lhe são peculiares. Conseqüente, é referido que complicações ocorridas na gravidez, tais como, sangramentos, diabetes, incompatibilidade de fator Rh, aspectos de crescimento e desenvolvimento anormais do feto, assim como, complicações no parto, tendem a contribuir para o aumento de incidência de esquizofrenia na prole (PALMER et al., 2006).

O estresse pré-natal, durante os primeiros meses de gravidez, por exemplo, pode afetar o desenvolvimento do sistema nervoso do feto, mudando a maneira pela qual os glicocorticóides e os hormônios sexuais regulam a neurogênese. Assim, a exposição de mães a estressores graves, como privações e exposição a desastres, durante o primeiro ou segundo trimestre da

gravidez, tende a apresentar visível associação com o aumento do risco de esquizofrenia na prole, fortalecendo a idéia de que fatores ambientais apresentam influência significativa na relação interativa entre a mãe, a placenta e o feto. Também, a exposição da mãe, durante a gravidez, a diferentes patógenos, incluído os da gripe, da rubéola, do herpes e da toxoplasmose, tem sido associada com o aumento de suscetibilidade da prole a esquizofrenia ou a outros transtornos psicóticos, o que evidencia, mais ainda, a implicação de mecanismos neuroimunológicos nesses processos (ELLMAN; SUSSER, 2009).

#### EFEITOS DE RESPOSTAS ENDÓCRINAS NA ESQUIZOFRENIA

A incidência de esquizofrenia em homens e mulheres é igual, mas o primeiro episódio psicótico, frequentemente, ocorre mais cedo nos homens do que nas mulheres. Tipicamente, estas respondem mais rápido ao tratamento com drogas antipsicóticas do que aqueles. Também, grupos específicos de mulheres tendem a desenvolver manifestações psicóticas ou delirantes por volta do período de menopausa, referendando que o hormônio estrógeno, por influenciar no aumento da função dopaminérgica em neurônios mesocorticais, que se mostram hipofuncionais na esquizofrenia, tem um papel protetor frente à doença (KOENIG, 2006).

Em geral, as diferenças de gênero fundamentadas pela ação dos hormônios esteróides gonadais têm sido reportadas na esquizofrenia como envolvendo várias dimensões da doença. A sinalização de que os níveis de estrógeno e de testosterona parecem afetar o humor e a cognição, por exemplo, tem sido essencial para fornecer subsídios para a associação entre idade reprodutiva e prevalência de manifestação da esquizofrenia. Não obstante, evidências neuroendocrinológicas sugerem, ainda, que disfunções nos eixos hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) e/ou hipotálamo-pituitário-gonadotrofina (HPG) tenham importante contribuição para a fisiopatologia da esquizofrenia (AKHONDZADEH et al., 2006).

Do ponto de vista endocrinológico, mecanismos como os do estresse exercem um expressivo papel no desenvolvimento e curso de muitas doenças físicas e mentais. Evidências de estresse crônico, por exemplo, têm efeitos significativos sobre a estrutura e função do sistema nervoso central, assim como, sobre todos os outros sistemas corporais (BRADLEY; DINAN, 2010). Em suas muitas formas, o estresse é associado com a etiologia e o curso da esquizofrenia, conferindo aos sujeitos portadores dessa doença, padrões de mortalidade prematura e reduzida saúde física (ANDERSON, 2011; BRADLEY; DINAN, 2010). Tal disposição de sujeitos com esquizofrenia deriva de uma desregulação homeostática que pode ser sugestiva tanto de uma hiperfunção quanto de uma hipofunção do eixo HPA. Uma hiperfunção ou uma elevada exposição a

efeitos de glicocorticóides, por exemplo, pode ocasionar o aumento de incidência de distúrbios cardiovasculares e metabólicos. Por outro lado, uma hipofunção ou a ausência de uma resposta apropriada de estresse pode permitir uma vulnerabilidade da função imune e antiinflamatória estimulada pelo sistema nervoso sensorial (BRADLEY; DINAN, 2010).

#### Mecanismos do estresse

A resposta a um estressor representa um desafio homeostático que é reconhecido por seus caminhos sensoriais: somático e visceral. É um mecanismo que causa marcadas mudanças na disposição cardiovascular e respiratória, assim como, na sensibilidade visceral ou somática a dor. Além disso, a resposta a um estressor lidera a liberação de fatores como citocinas, que são sinalizadores de infecção ou inflamação, e induzem a migração de leucócitos pró-inflamatórios por mecanismos dependentes de glicocorticóides (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008).

O eixo HPA rotineiramente traduz estímulos em sinais hormonais que são transmitidos por todo o corpo de modo a facilitar a adaptação às mudanças que incidem sobre o organismo (KOENIG, 2006). Assim sendo, o mecanismo de estresse se inicia quando um estímulo de origem externa ou interna ao organismo ativa o eixo HPA e o sistema nervoso simpático. Esta ativação resulta em uma mudança fisiológica compensatória ou adaptativa que o organismo pode tratar como uma ameaça (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008). No caso de sujeitos com esquizofrenia, eventos de forte tensão parecem culminar com o desencadeamento do primeiro episódio psicótico ou com recaídas durante o tratamento (RĂDULESCU; MUJICA-PARODI, 2008).

A resposta ao estresse decorre, então, da generalização da atividade cortical neuronal a partir da captação de estímulos ambientais pelo sistema sensorial ou devido à recordação de uma experiência estressora. Estes estímulos se estendem ao sistema límbico, promovendo a liberação de neurotransmissores como a noradrenalina, a serotonina e a acetilcolina (GARCÍA-BUENO, CASO; LEZA, 2008). Não obstante, sujeitos com esquizofrenia apresentam sugestiva desregulação de respostas em regiões límbicas (RĂDULESCU; MUJICA-PARODI, 2008).

A ativação de células do dorso medial da zona parvocelular do núcleo paraventricular do hipotálamo, feita pela acetilcolina, promove a produção de fator liberador de corticotrofina (CRF) que é o principal coordenador da resposta estressora no eixo HPA. O CRF é secretado da eminência medial do hipotálamo para dentro do sistema venoso com o intento de alcançar as células corticotróficas da glândula pituitária anterior que, quando estimuladas, tendem a produzir pró-opiomelanocortina, o qual é um precursor macropéptideo, que é convertido em hormônio adrenocorticotrófico, beta-endorfina e hormônio-alfa

melanócito estimulatório (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008; KOENIG, 2006).

Seguindo a sequência de resposta a estímulos estressores, neurônios parvocelulares libertam arginina-vasopressina para exercer um positivo efeito sinérgico na liberação do hormônio adrenocorticotrófico, estimulando a atividade do CRF, sem afetar sua síntese. Por sua vez, o CRF, também, estimula os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus*, localizados no tronco cerebral, promovendo a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas distribuídas por todo o sistema nervoso. Concomitantemente, durante o estresse, as fibras do sistema nervoso simpático, que inervam a medula adrenal, estimulam a produção de adrenalina mediante a ativação das células cromafins. O hormônio adrenocorticotrófico atua nas zonas fasciculadas e reticulares do córtex da adrenal, sintetizando e secretando glicocorticóides, como o cortisol (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008).

Mediante mecanismos de *feedback*, os glicocorticóides, ao se ligarem com seus receptores na glândula pituitária, no hipotálamo e no córtex pré-frontal medial, inibem a atividade do eixo HPA, causando a redução da secreção do CRF e, então, a redução da liberação do hormônio adrenocorticotrófico da glândula pituitária (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008; KOENIG, 2006).

O sistema renina-angiotensina, também, contribui para a resposta geral ao estresse a partir da inervação simpática do tecido renal que, quando estimulada durante o processo, causa a liberação de renina que, por sua vez, produz uma série de reações que resultam na produção de um poderoso vasoconstrictor que aumenta a pressão sanguínea e taxa cardíaca, a angiotensina II (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008).

A prolongada exposição ao estresse pode, então, por indução da obesidade central, da resistência à insulina e de anormalidades lipídicas, aumentar o risco de doenças cardíacas coronarianas em indivíduos com esquizofrenia. Também, pode aumentar a predisposição dos indivíduos com esquizofrenia para o suicídio, principalmente, nos primeiros anos que se seguem logo após a ocorrência do primeiro episódio psicótico (BRADLEY; DINAN, 2010).

### Glicocorticóides

No sistema nervoso, os glicocorticóides têm sido identificados como reguladores que estão implicados em diversos processos, afetando, assim, a cognição e o comportamento (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008). Dentro de uma limitada faixa de concentração fisiológica, os glicocorticóides apresentam efeitos benéficos que incluem desde a prevenção da inflamação cerebral até a facilitação da aprendizagem e da memória. O cortisol, por exemplo, é considerado um hormônio glicocorticóide que se apresenta como um

importante fator neuroplástico. Entretanto, desregulações de secreção hormonal, que repercutem no aumento ou na ausência de níveis de cortisol, durante prolongados períodos de tempo, comumente, têm ação neurotóxica, particularmente para os neurônios hipocampais (KOENIG, 2006).

Os glicocorticóides podem ativar dois tipos de receptores intracelulares que apresentam funções independentes no sistema nervoso central e são classificados de acordo com suas características bioquímicas e funcionais. O tipo I ou mineralocorticóide apresenta alta afinidade para glicocorticóides endógenos e saturação, em níveis fisiológicos de glicocorticóides, no baixo pico do ritmo circadiano. O tipo II ou glicocorticóide apresenta baixa afinidade para glicocorticóides endógenos, mas alta afinidade para glicocorticóides sintéticos, e saturação apenas durante a alta fase do ritmo circadiano ou depois da exposição ao estresse (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008).

A ativação dos receptores de glicocorticóides regula a transcrição de genes em numerosas células do corpo e, como quase todos os neurônios cerebrais apresentam esses receptores, verifica-se que a função neuronal parece ser bastante susceptível a diferentes condições e concentrações de glicocorticóides (KOENIG, 2006). Assim, embora pareça contraditória, a atividade de glicocorticóides no sistema nervoso pode ser neuroprotetora ou neurotóxica, assim como, antiinflamatória ou pró-inflamatória (GARCÍA-BUENO; CASO; LEZA, 2008).

Um estado pró-inflamatório é comumente encontrado em sujeitos com esquizofrenia mediante a evidência do aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6. Ponderadamente, o aumento de interleucina-6, na esquizofrenia, também, é associado com o aumento do risco de aterosclerose e diabetes tipo 2 (BRADLEY; DINAN, 2010).

### EVIDÊNCIAS IMUNOLÓGICAS NA ESQUIZOFRENIA

O mecanismo pelo qual o sistema imune contribui para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos não é bem compreendido. As evidências desse mecanismo apenas são, comumente, sinalizadas pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e altos níveis de anticorpos. Entretanto, é ressaltado que portadores de doenças auto-imunes parecem ter chances aumentadas em 45% de manifestar esquizofrenia. (MARBALLI et al., 2010).

Achados de progressiva perda de volume cerebral na esquizofrenia têm sido associados a processos de ativação imune, que respondem por uma reduzida ativação do sistema imune celular e uma hiperativação da porção humoral da imunidade adquirida (RIEDEL et al., 2007). Existem, contudo, insuficientes substratos

que permitem refutar ou confirmar a presença de uma disfunção imune específica na esquizofrenia. É necessário delimitar se as alterações imunes observadas são referentes a uma disfunção imune específica, a um efeito de mecanismos regulatórios *upstream* ou a um resultado de uma patologia tecidual associada à própria doença (CRADDOCK et al., 2007).

### Desequilíbrio imunológico

O sistema imunológico pode ser dividido em dois aparatos funcionais imunes, cada qual com componentes celulares e humorais. O primeiro é o sistema imunológico inato que apresenta respostas imediatas e inespecíficas. O segundo é o sistema imunológico adquirido que apresenta respostas fortes e específicas (BERTHOLD-LOSLEBEN; HEITMANN; HIMMERICH, 2009; STROUS; SHOENFELD, 2006).

Filogeneticamente, o sistema imunológico inato é a forma mais antiga de ação imunológica e, por isso, é concebido como a primeira barreira de defesa. Seus componentes celulares são monócitos/macrófagos, granulócitos e células *natural killers*, enquanto seus componentes humorais são montados por proteínas de fase aguda e pelo sistema complemento (STROUS; SHOENFELD, 2006). Consequente, frente a uma resposta imune imediata, células *natural killers*, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas são capazes de identificar e eliminar patógenos e influenciar a resposta do sistema imune adaptativo mediante a produção e a modulação do sistema de citocinas (BERTHOLD-LOSLEBEN; HEITMANN; HIMMERICH, 2009).

O sistema imunológico adquirido é consolidado para ter organização e funções mais avançadas, tendo ainda a possibilidade de ser condicionado e conceber uma memória imunológica. Seus componentes celulares são os linfócitos B e T, enquanto seus componentes humorais são anticorpos específicos (BERTHOLD-LOSLEBEN; HEITMANN; HIMMERICH, 2009; STROUS; SHOENFELD, 2006).

Os linfócitos B combatem patógenos extracelulares mediante a produção de anticorpos específicos. Estes reconhecem e se unem correspondentemente a antígenos, que são as moléculas referentes às toxinas ou a superfície dos patógenos. Os linfócitos T auxiliares executam funções reguladoras, interagindo com os linfócitos B na produção de anticorpos ou ajudando os linfócitos mononucleares a inativar patógenos intracelulares, enquanto os linfócitos T citotóxicos destroem as células do hospedeiro infectadas por patógenos intracelulares. Assim, o receptor de antígenos das células T se relaciona de maneira estrutural e funcional com o anticorpo de superfície das células B (BERTHOLD-LOSLEBEN; HEITMANN; HIMMERICH, 2009).

As células T auxiliares, dependendo de seu padrão de produção de citocinas, são divididas em dois

subgrupos: células T auxiliares-1 (TH1) e T auxiliares-2 (TH2). As células TH1 produzem características de resposta tipo-1, ativando citocinas junto com monócitos/macrófagos e outros tipos de células. Nesse ínterim, as células TH1 produzem principalmente interleucina-2, interferon- $\gamma$  e fator de necrose tumoral- $\beta$ , que são citocinas promotoras da imunidade celular e da atividade pró-inflamatória. As células TH2 ou certos monócitos/macrófagos produzem interleucina-4, interleucina-5, interleucina-6, interleucina-10 e interleucina-13, promotoras da imunidade humoral e da atividade antiinflamatória (BERTHOLD-LOSLEBEN; HEITMANN; HIMMERICH, 2009; CHITTIPROL et al., 2009).

A resposta imune tipo-1 é direcionada contra patógenos intracelulares, enquanto a resposta imune tipo-2 ajuda na maturação de células B e promove a imunidade humoral, incluindo a produção de anticorpos direcionados contra patógenos extracelulares (BERTHOLD-LOSLEBEN; HEITMANN; HIMMERICH, 2009). Assim, as citocinas do tipo-1 e do tipo-2 são antagônicas na produção de suas respostas, sendo que a ação de uma suprime a da outra. Nisso, a tendência é que haja uma polarização das respostas do tipo-1 ou do tipo-2. Na esquizofrenia, o que há é uma redução de resposta do tipo-1 e, conseqüentemente, um aumento de resposta do tipo-2 (STROUS; SHOENFELD, 2006).

### Citocinas

As citocinas são fatores pleiotrópicos que coordenam as respostas de defesa do hospedeiro, assim como, regulam muitas outras funções que envolvem desde a sobrevivência até a maturação celular (SCHMITZ; CHEW, 2008). A maioria das citocinas são proteínas ou glicoproteínas secretadas por diferentes tipos de células, enquanto outras são proteínas integradas a superfície celular, como é o caso do fator de necrose tumoral (COELHO et al., 2008; SCHMITZ; CHEW, 2008).

Ainda que a principal produção de citocinas seja feita por células sanguíneas brancas, tal como os linfócitos e macrófagos, o equilíbrio da secreção de citocinas por células imunes e não imunes tende a constituir uma rede homeostática que determina as conseqüências das respostas celulares. Assim, mediante estimulação celular decorrente de dano mecânico, infecção ou ativação imune, as citocinas são sintetizadas em baixos níveis e apenas transitoriamente (SCHMITZ; CHEW, 2008).

As citocinas podem regular a função de muitos neurotransmissores, neurohormônios e outros mediadores inflamatórios tão bem como muitos comportamentos neuropsiquiátricos associados com a esquizofrenia. Algumas citocinas medeiam caminhos metabólicos para a dopamina, serotonina, norepinefrina e N-metil D-aspartato (NMDA), podendo, por isso, influenciar a liberação desses neurotransmissores, prejudicar o desenvolvimento do sistema

nervoso ou afetar componentes da transmissão sináptica e da plasticidade neuronal (RAPAPORT; BRESEE, 2010). Não por menos, medicamentos antipsicóticos parecem ter impacto sobre o sistema imune ao promoverem a normalização da distribuição de linfócitos e terem efeito sobre os níveis de citocina (STEINER et al., 2010).

Episódios psicóticos parecem preceder elevados níveis de citocinas no fluido cerebroespinal e tratamentos que as envolvam, também, podem provocar sintomas psiquiátricos. Por isso, sujeitos com esquizofrenia apresentam proporções anormais de células imunocompetentes e variados níveis de citocina pró-inflamatórias como os da interleucina-1, da interleucina-6 e do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (COELHO et al., 2008). Tais achados evidenciam que elevados níveis de expressão de citocinas apresentam um potencial patogênico na esquizofrenia (SCHMITZ; CHEW, 2008).

### ALTERAÇÕES FUNCIONAIS DAS CÉLULAS DA GLIA

Sujeitos com esquizofrenia mostram extraordinária redução de volume cortical, preferencialmente, nos lobos frontais e temporais, com marcado déficit geral de células da glia (astrócitos, microglias e oligodendrócitos). Distúrbios nos mecanismos imunológicos e acentuada exposição ao estresse podem ter acentuada repercussão sobre o funcionamento dessas células, possivelmente, interferindo na disposição neuronal e na arquitetura sináptica. É disposto que a caracterização das alterações das células gliais possa auxiliar comedidamente na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na esquizofrenia, ao contrapor com outras linhas de investigação que tendem caracterizar apenas a disposição neuronal (SEGAL et al., 2007).

#### Astrócitos

Os astrócitos são células multifuncionais indispensáveis para a sobrevivência e o funcionamento neuronais. Eles se apresentam como células imunocompetentes que contribuem para a formação e preservação de uma barreira segura entre o sangue e o sistema nervoso, secretando citocinas e quimiocinas e participando da imunidade inata. Nisso, apresentam um papel de neuroproteção e reparo do sistema nervoso ao promover ou confinar processos inflamatórios (YUM et al., 2009; DE KEYSER, MOSTERT; KOCH, 2008).

Sua estreita organização ao redor das microvascularidades sinaliza anatomicamente que a glicose necessita perpassar por eles antes de chegar aos neurônios e a outras células gliais. Conseqüente, eles são reservatórios de glicogênio que, dependendo do grau de atividade neuronal, é degradado em lactato e disponibilizado, como fonte de energia, aos neurônios e oligodendrócitos. Além disso, são controladores da

homeostase iônica e osmótica, ao mediar os movimentos de retificação de canais de cátions de potássio e de água. Assim sendo, os astrócitos são os responsáveis por suprir neurônios e oligodendrócitos com substratos para o metabolismo energético e por promover o controle homeostático dos eletrólitos e do líquido extracelular (DE KEYSER; MOSTERT; KOCH, 2008).

Substancialmente, os astrócitos regulam a liberação de neurotransmissores, modulam respostas imunes, produzem fatores tróficos e controlam a formação sináptica. Como células efetoras imunológicas, influenciam aspectos de reatividade inflamatória e imune, assim como, produzem amplas disposições de quimiocinas e citocinas (YUM et al., 2009). Do mesmo modo, expressam receptores para muitos neurotransmissores, peptídeos, hormônios e citocinas, assim como, demonstram excitabilidade congruente com as variações do cálcio intracelular. Em especial, os astrócitos exercem um importante papel na modulação e na interação entre as células da glia e os neurônios, retirando da fenda sináptica neurotransmissores como o glutamato, o ácido gama-aminobutírico (GABA), a norepinefrina, a dopamina, a serotonina e a acetilcolina. Não obstante, os astrócitos de cérebros de sujeitos com esquizofrenia são mais vulneráveis a danos mecânicos do que os de indivíduos saudáveis (DE KEYSER; MOSTERT; KOCH, 2008; KONDZIELLA et al., 2007).

A avaliação da funcionalidade dos astrócitos em pacientes que sofrem de esquizofrenia pode ser feita pela mensuração de marcadores astrocíticos, comumente, encontrados no fluido cerebroespinal e no soro sanguíneo. O S100B, uma proteína astrocítica que exerce efeitos parácrinos e autócrinos, tende a servir, em particular, como um marcador que, por apresentar exames comercialmente disponíveis, pode ser facilmente mensurado. Elevadas concentrações de S100B, no fluido cerebroespinal e no soro sanguíneo, são encontradas em sujeitos com esquizofrenia, principalmente naqueles com acentuados prejuízos cognitivos e sintomas negativos, assim como, naqueles que costumam apresentar pouca resposta a tratamentos terapêuticos (KONDZIELLA et al., 2007).

#### Micróglias

As micróglias são, predominantemente, macrófagos que respondem reativamente frente a danos e infecções do tecido nervoso. Quando acionadas, modificam sua forma de apresentação de ramificada para amebóide. Por conta disso, há indícios de que elas estejam envolvidas em processos neurodesenvolvimentais, neurodegenerativos e neuroregenerativos e que a sua quantificação seja um sugestivo preditor clínico para risco de suicídio na esquizofrenia (YUM et al., 2009).

Prolongada hiperatividade microglial pode conduzir a apoptose neuronal e a prejuízo no sistema

nervoso. Tais achados são comumente vistos em processos neurodegenerativos e neurodesenvolvimentais. Na esquizofrenia, a ativação ou o aumento da densidade microglial tem sido usualmente observada em certas populações de indivíduos. Talvez, por isso, pacientes com esquizofrenia tenham mais probabilidade para desenvolver a doença de Alzheimer do que a população em geral, ainda que a diminuição da densidade de espinhas dendríticas seja mais alta na doença de Alzheimer do que na esquizofrenia (SCHNIEDER; DWORK, 2011).

A exposição ao estresse pode produzir um aumento da ativação das micróglia e um decréscimo na sua proliferação, mediante um mecanismo dependente de glicocorticóides, receptores de glicocorticóides e glutamato. Tal aumento de ativação das micróglia se mostra como um indicador bastante utilizado como sinal de neuroinflamação, uma vez que há produção de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres (YUM et al., 2009).

#### Oligodendrócitos

Os oligodendrócitos são neuroglia específicas que se situam próximas ao soma de grande parte de grandes neurônios do córtex humano. Sua principal função é isolar os axônios dentro do sistema nervoso central, cobrindo-os com mielina, de modo a prover uma camada fosfolipídica eletricamente isolante. Essa medida facilita a condução do sinal axonal, pelo aumento da velocidade de propagação dos impulsos elétricos, e impede que a corrente elétrica que perpassa pelo axônio se dissipe (MARTINS-DE-SOUZA, 2010).

Outras funções dos oligodendrócitos envolvem a sinalização trófica entre neurônios, a síntese de fator de crescimento, assim com, a promoção da sobrevivência, do desenvolvimento e da modulação da neurotransmissão neuronal. Não obstante, os oligodendrócitos são altamente sensíveis a fatores danosos, tais como expressões genéticas, vírus, agentes estressores e excitotoxicidade glutamatérgica (MARTINS-DE-SOUZA, 2010; SEGAL et al., 2007).

Disfunções dos oligodendrócitos, incluindo repercussões no arranjo da bainha de mielina, conduzem a mudanças na formação e função sináptica que podem despontar na expressão de comprometimentos cognitivos (TAKAHASHI et al., 2011). O emprego da microscopia eletrônica, para evidenciar esses achados na esquizofrenia, ratifica que, a existência de distrofia, necrose e apoptose destas células, pode implicar em alterações de caráter primário, não sendo estas apenas consequências secundárias da doença ou de seu tratamento. Essas alterações, que se expressam pelo baixo número de oligodendrócitos satélites de neurônios piramidais e pela perda de oligodendrócitos pericapilares, parecem, ainda, responder, significativamente, pelas falhas de conectividade e pelas evidências de atrofia neuronal,

principalmente, em regiões como o córtex pré-frontal, o núcleo caudado e o hipocampo (SEGAL et al., 2007).

#### CONCLUSÃO

Estudos sobre a etiologia da esquizofrenia referendam a possibilidade da doença ser neurodegenerativa, neuroinflamatória ou neurodesenvolvimental. Esta apresentação de múltiplas possibilidades etiológicas considera o despontar sugestivo de uma série de mecanismos homeostáticos que levam em conta fatores endógenos e exógenos que comunguem com uma apreciação intrincada e multifacetada de aspectos próprios da doença.

Os fatores de risco, usualmente, investigados na esquizofrenia tendem a envolver condições pré-natais e pós-natais, aspectos genéticos e ambientais que, de certo modo, parecem contribuir para a configuração de uma vulnerabilidade latente, sinalizada por alterações do sistema imune, atuações contundentes do sistema endócrino e efeitos peculiares da disposição do sistema nervoso. Ainda assim, a caracterização fisiopatológica da doença continua um tanto evasiva.

Estudos futuros podem contribuir mais para sinalizar a presença de implicações deletérias sobre a estrutura e o funcionamento do sistema nervoso de indivíduos com esquizofrenia ao pontuarem, de maneira mais comedida, o envolvimento das células da glia nos mecanismos de neurotransmissão.

#### REFERÊNCIAS

- AKHONDZADEH, S. et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, Amsterdam, v. 84, n. 2-3, p. 405-410, Jun. 2006.
- ANDERSON, G. Neuronal-immune interactions in mediating stress effects in the etiology and course of schizophrenia: role of the amygdala in developmental co-ordination. *Med. Hypotheses*, Edinburgh, v.76, n. 1, p. 54-60, Jan. 2011.
- BERTHOLD-LOSLEBEN, M.; HEITMANN, S.; HIMMERICH, H. Anti-inflammatory drugs in psychiatry. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, Sharjah, v. 8, n. 4, p. 266-276, Sep. 2009.
- BRADLEY, A. J.; DINAN, T. G. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. *J. Psychopharmacol.*, Thousand Oaks, v. 24, suppl. 4, p. 91-118, Nov. 2010. Suppl. 4.
- BROWN, J. S. Jr. Effects of bisphenol-A and other endocrine disruptors compared with abnormalities of schizophrenia: an endocrine-disruption theory of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, Rockville, v. 35, n. 1, p. 256-278, Jan. 2009.
- CHITTIPROL, S. et al. Longitudinal study of beta2-microglobulin abnormalities in schizophrenia. *Int. Immunopharmacol.*, Amsterdam, v. 9, n. 10, p. 1215-1217, Sep. 2009.
- COELHO, F. M. et al. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*, Basel, v. 15, n. 2, p. 140-144, 2008.
- CRADDOCK, R. M. et al. Altered T-cell function in schizophrenia: a cellular model to investigate molecular disease mechanisms. *PLoS One*, San Francisco, v. 2, n. 8, p. e692, Aug. 2007.

- DE KEYSER, J.; MOSTERT, J. P.; KOCH, M. W. Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 267, n. 1-2, p. 3-16, Apr. 2008.
- ELLMAN, L. M.; SUSSER, E. S. The promise of epidemiologic studies: neuroimmune mechanisms in the etiologies of brain disorders. **Neuron**, Cambridge, v. 64, n. 1, p. 25-27, Oct. 2009.
- GARCÍA-BUENO, B.; CASO, J. R.; LEZA, J. C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, New York, v. 32, n. 6, p. 1136-1151, Aug. 2008.
- HORVÁTH S.; MIRNICS, K. Breaking the gene barrier in schizophrenia. **Nat. Med.**, New York, v. 15, n. 5, p. 488-490, May 2009.
- KOENIG, J. I. Schizophrenia: a unique translational opportunity in behavioral neuroendocrinology. **Horm. Behav.**, New York, v. 50, n. 4, p. 602-611, Nov. 2006.
- KONZIELLA, D. et al. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? **Neurochem. Int.**, Oxford, v. 50, n. 2, p. 291-301, Jan. 2007.
- MARBALLI, K. et al. In vivo and in vitro genetic evidence of involvement of neuregulin 1 in immune system dysregulation. **J. Mol. Med. (Berl.)**, Berlin, v. 88, n. 11, p. 1133-1141, Nov. 2010.
- MARTINS-DE-SOUZA, D. Proteome and transcriptome analysis suggests oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. **J. Psychiatr. Res.**, Oxford, v. 44, n. 3, p. 149-156, Feb. 2010.
- PALMER, C. G. et al. HLA-B maternal-fetal genotype matching increases risk of schizophrenia. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 79, n. 4, p. 710-715, Oct. 2006.
- RĂDULESCU, A. A multi-etiology model of systemic degeneration in schizophrenia. **J. Theor. Biol.**, London, v. 259, n. 2, p. 269-279, Jul. 2009.
- RĂDULESCU, A. R.; MUJICA-PARODI, L. R. A systems approach to prefrontal-limbic dysregulation in schizophrenia. **Neuropsychobiology**, Basel, v. 57, n. 4, p. 206-216, 2008.
- RAPAPORT, M. H.; BRESEE, C. Serial mitogen-stimulated cytokine production from continuously ill patients with schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 35, n. 2, p. 428-434, Jan. 2010.
- RIEDEL, M. et al. Decreased T cellular immune response in schizophrenic patients. **J. Psychiatr. Res.**, Oxford, v. 41, n. 1-2, p. 3-7, Jan.-Feb. 2007.
- SCHMITZ, T.; CHEW, L. J. Cytokines and myelination in the central nervous system. **ScientificWorldJournal**, Boynton Beach, v. 8, p. 1119-1147, Nov. 2008.
- SCHNIEDER, T. P.; DWORK, A. J. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, New York, v. 69, n. 2, p. 134-139, Jan. 2011.
- SEGAL, D. et al. Oligodendrocyte pathophysiology: a new view of schizophrenia. **Int. J. Neuropsychopharmacol.**, Cambridge, v. 10, n. 4, p. 503-511, Aug. 2007.
- STEINER, J. et al. Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, Berlin, v. 260, n. 7, p. 509-518, Oct. 2010.
- STROUS, R. D.; SHOENFELD, Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. **J. Autoimmun.**, London, v. 27, n. 2, p. 71-80, Sep. 2006.
- TAKAHASHI, N. et al. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. **Prog. Neurobiol.**, Oxford, v. 93, n. 1, p. 13-24, Jan. 2011.
- YUM, S. Y. et al. Clinical perspectives on autoimmune processes in schizophrenia. **Psychiatr. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 32, n. 4, p. 795-808, Dec. 2009.