

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR
FACULDADE DE MEDICINA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE:
ASPECTOS CLÍNICOS, COGNIÇÃO E FUNCIONALIDADE**

LEANDRO SALDANHA NUNES

Belo Horizonte
Setembro de 2018

LEANDRO SALDANHA NUNES

**ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE: ASPECTOS CLÍNICOS,
COGNIÇÃO E FUNCIONALIDADE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos para obtenção do título de mestrado

Área de concentração: Medicina Molecular

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Nicolato

Coorientadora: Profa. Dra. Fabricia Quintão
Loschiavo-Alvares

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2018

N972e Nunes, Leandro Saldanha.
Esquizofrenia e Toxoplasmose [manuscrito]: aspectos clínicos, cognição e funcionalidade. / Leandro Saldanha Nunes. - - Belo Horizonte: 2018.
99f.: il.
Orientador (a): Rodrigo Nicolato.
Coorientador (a): Fabricia Quintão Loschiavo-Alvares.
Área de concentração: Neuropsiquiatria.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

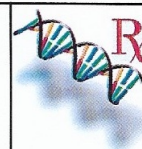
1. Esquizofrenia. 2. Toxoplasmose. 3. Toxoplasma. 4. Manifestações Neurológicas. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Nicolato, Rodrigo. II. Loschiavo-Alvares, Fabricia Quintão. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 340



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



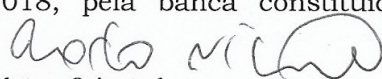
FOLHA DE APROVAÇÃO

ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE: ASPECTOS CLÍNICOS, COGNIÇÃO E FUNCIONALIDADE

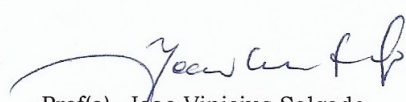
LEANDRO SALDANHA NUNES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 28 de setembro de 2018, pela banca constituída pelos


Prof(a). Rodrigo Nicolato - Orientador
UFMG


Prof(a). Fabírcia Quintão Loschiavo-Alvares (Doutora)
FCMMG


Prof(a). João Vinícius Salgado
FHEMIG


Prof(a). Cíntia Satiko Fuzikawa
UFMG

Belo Horizonte, 28 de setembro de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Magnífico Reitor

Prof(a). Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Campos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Prof. Luiz Armando De Marco

Chefe do Departamento de Saúde Mental

Prof. Humberto Corrêa da Silva Filho

Membros do colegiado do Curso de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Prof(a). Carolina Cavaliéri Gomes

Prof. Marco Aurélio Romano Silva

Prof(a). Maria Marta Sarquis Soares

AGRADECIMENTOS

Aos professores Rodrigo Nicolato e Fabricia Quintão Loschiavo-Alvares, pela oportunidade, orientação, ensinamentos e por despertarem em mim o estímulo à pesquisa e à busca do conhecimento científico.

Ao professor Paulo Henrique Teixeira do Prado, pela tutoria de vida acadêmica e profissional, exemplo de ética, integridade e profissionalismo na prática clínica.

Aos meus pais, Valmir e Sarah, pelo amor e incentivo.

Ao Rodrigo, pela compreensão e apoio sempre.

Aos acadêmicos, residentes de psiquiatria do HC-UFMG, técnicos de laboratório e ao psicólogo Alan pela contribuição constante e por tornarem esse projeto possível.

"(...)O senhor saiba: eu toda a minha vida pensei por mim, forro, sou nascido diferente. Eu sou é eu mesmo. Diverjo de todo o mundo... Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa."

João Guimarães Rosa – Grande Sertão Veredas

RESUMO

Introdução: A associação entre a Esquizofrenia e Toxoplasmose tem recebido grande destaque nas últimas décadas. Estudos epidemiológicos apontam para maior soroprevalência de Toxoplasmose na população com Esquizofrenia e um aumento de risco de desenvolver o transtorno mental naqueles indivíduos infectados aguda e cronicamente pelo agente infeccioso *Toxoplasma gondii*. Diversos mecanismos lesivos já foram propostos, contudo, maiores evidências são necessárias para a determinação da infecção como marcador de gravidade clínica, cognitiva e funcional na Esquizofrenia. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é a análise comparativa dos grupos de pacientes com Esquizofrenia e Toxoplasmose e com Esquizofrenia e sem Toxoplasmose, em relação ao perfil clínico, desempenho cognitivo e funcional. **Método:** Estudo transversal, com amostra de conveniência, n = 54 indivíduos com Esquizofrenia, estratificados em dois grupos, IgG positivos (n = 26) e IgG negativos (n = 28) para *T. gondii*. Foram avaliados parâmetros clínicos de gravidade para Esquizofrenia, dentre eles, número de internações, tentativas de autoextermínio, dose antipsicótica, uso de clozapina e sintomatologia, essa acessada pela PANSS (Escala de Sintomas Positivos e Negativos na Esquizofrenia). Os domínios cognitivos avaliados foram memória episódica verbal, funções executivas e atenção. Para tanto, foram aplicados os testes RAVLT (Teste aprendizagem auditivo-verbal de Rey), 5-pontos, Fluência Verbal e Semântica e Stroop. Para avaliação da funcionalidade foi aplicada a escala FAST (Escala de Funcionalidade Rápida). Para todos os testes foi adotado o valor de significância de 95% ($\alpha = 0,05$). **Resultados:** Não houve diferenças significativas entre os grupos quando à gravidade dos sintomas positivos e negativos da Esquizofrenia, aos marcadores de gravidade clínica, testes neurocognitivos e desempenho funcional. **Conclusão:** os resultados encontrados demonstraram que a infecção crônica pela Toxoplasmose não esteve relacionada à gravidade clínica bem como à pior *performance* cognitiva e funcional nos pacientes com Esquizofrenia. Outros estudos e amostras ampliadas se fazem necessários.

Palavras-chave: esquizofrenia, toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, déficits cognitivos, funcionalidade, sintomas positivos, sintomas negativos.

ABSTRACT

Introduction: The association between Schizophrenia and Toxoplasmosis has received great prominence in recent decades. Epidemiological studies point to a greater seroprevalence of Toxoplasmosis in the population with schizophrenia and an increased risk of developing the mental disorder in those individuals infected acutely and chronically by the infectious agent *Toxoplasma gondii*. Several harmful mechanisms have been proposed, however, more evidence is needed to determine the infection as a marker of clinical, cognitive and functional severity in Schizophrenia. **Objective:** The aim of this study is to analyze the comparison between the group of pacientes with Schizophrenia and Toxoplasmosis vs. pacientes with Schizophrenia and without Toxoplasmosis, in regardless to the clinical profile, cognitive and functional performance. **Method:** Cross-sectional study, with convenience sample, n = 54 subjects with schizophrenia, stratified into two groups, IgG positive (n = 26) and IgG negative (n = 28) for *T. gondii*. Clinical severity parameters for schizophrenia were evaluated, among them, number of hospitalizations, attempts at self-extermination, antipsychotic dose, use of clozapine and symptomatology, the latter analyzed by PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale in Schizophrenia). The cognitive domains evaluated were verbal episodic memory, executive functions and attention. For that, the RAVLT tests (Rey's Auditory-Verbal Learning Test), 5-points, Verbal Fluency and Semantics and Stroop were applied. For the evaluation of the functionality, the FAST (Functional Assessment Short Test) scale was applied. For all tests, the significance level of 95% ($\alpha = 0.05$) was adopted. **Results:** There were no significant differences between the groups when compared to the severity of the positive and negative symptoms of Schizophrenia, markers of clinical severity, neurocognitive tests and functional performance. **Conclusion:** the results showed that the chronic infection with Toxoplasmosis was not related to clinical severity as well as to the worse cognitive and functional performance in patients with Schizophrenia. Further studies and amplified samples are needed.

Key words: schizophrenia, toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, cognitive deficits, functionality, positive symptoms, negative symptoms.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Proposta de estadiamento da Esquizofrenia.....	20
Tabela 2 - Fatores de risco associados à Esquizofrenia.....	20
Tabela 3 – Associação com sintomatologia e gravidade clínica dos pacientes com Esquizofrenia, de acordo com a sorologia IgG para <i>T. gondii</i>	55
Tabela 4 - Características demográficas da amostra avaliada no estudo.....	56
Tabela 5 – <i>Performance</i> cognitiva dos pacientes com Esquizofrenia, de acordo com a sorologia IgG para <i>T. gondii</i>	57
Tabela 6 – Avaliação funcional dos pacientes com Esquizofrenia, de acordo com a sorologia IgG para <i>T. gondii</i>	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema do ciclo de vida do <i>T. gondii</i>	24
Figura 2 - Soroprevalência global do <i>Toxoplasma gondii</i>	25
Figura 3 - Principais alterações bioquímicas no cérebro humano induzidas pelo <i>T. gondii</i>	39
Figura 4 - Outliers no grupo ESQIgG+ na variável Soma (teste RAVLT).....	58

LISTA DE SIGLAS

APA -	<i>American Psychiatric Association</i>
CID -	Classificação Internacional das Doenças
DSM -	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ESQIgG-	Esquizofrênicos IgG negativos
ESQIgG+	Esquizofrênicos IgG negativos
FAB -	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FAST -	<i>Functional Assessment Short Test</i>
HC -	Hospital das Clínicas
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MMSE -	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NMDA -	Ácido N-metil D-aspartato
PANSS -	<i>Positive and Negative Syndrom Scale</i>
QSE -	Questionário socioeconômico
RAVLT -	<i>Ray Auditory Verbal Learning Test</i>
TAE -	Tentativas de autoextermínio
TCLE -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR -	Teste do relógio
UFMG -	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 A ESQUIZOFRENIA	15
2.1.1 Conceito e aspectos clínicos.....	15
2.1.2 Comprometimento cognitivo	17
2.1.3 Características prognósticas.....	18
2.1.4 Fatores de risco	20
2.2 A TOXOPLASMOSE	21
2.2.1 Características do parasito e ciclo reprodutivo	21
2.2.2 Epidemiologia	25
2.2.3 Sintomatologia e transmissão	26
2.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE	27
2.3.1 Perspectiva histórica.....	27
2.3.2 Associações epidemiológicas	28
2.3.3 Discordâncias.....	29
2.3.4 Soroprevalência.....	31
2.3.5 Alterações no comportamento humano e animal	32
2.3.6 Mecanismos fisiopatológicos propostos.....	34
2.3.7 Antipsicóticos com ação antiparasitária	39
2.3.8 Repercussão em sintomatologia e gravidade	40
2.3.9 Repercussão em cognição e funcionalidade	41
3 JUSTIFICATIVA.....	43
4 OBJETIVOS.....	44
4.1 OBJETIVO GERAL	44
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
5 MATERIAIS E MÉTODOS	45
5.1 DESENHO DO ESTUDO	45
5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	45
5.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	45
5.4 AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO	45
5.5 AVALIAÇÃO DOS CUSTOS E FINANCIAMENTOS DO ESTUDO	46
5.6 AMOSTRA.....	46

5.6.1 Cálculo amostral	46
5.6.2 Tipo de amostra	46
5.6.3 Critérios de inclusão	47
5.6.4 Critérios de exclusão.....	47
5.6.5 Critérios para desligamento da pesquisa	47
5.7 COLETA DE DADOS	48
5.8 INSTRUMENTOS UTILIZADOS NO ESTUDO	49
5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
6 RESULTADOS	54
6.1 Caracterização demográfica e clínica da amostra.....	54
6.2 <i>T. gondii</i> e associação com parâmetros clínicos e gravidade.....	56
6.3 <i>T. gondii</i> e associação com parâmetros cognitivos.....	57
6.4 <i>T. gondii</i> e impacto em funcionalidade global.....	59
7 DISCUSSÃO.....	59
8 LIMITAÇÕES.....	66
9 PERSPECTIVAS.....	67
10 CONCLUSÕES.....	67
REFERÊNCIAS	68
ANEXO 1 – DECISÃO DE APROVAÇÃO PELO COEP.....	88
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO SOCIOEPIDEMIOLÓGICO	90
ANEXO 4 – FAST	911
ANEXO 5 – PANSS	92
ANEXO 6 – MMSE.....	93
ANEXO 7 – TESTE DO RELÓGIO.....	94
ANEXO 8– FAB.....	95
ANEXO 9– RAVL	96
ANEXO 10 – FLUÊNCIA VERBAL E SEMÂNTICA	97
ANEXO 11 – STROOP	98

1 INTRODUÇÃO

Após décadas de pesquisa e investigação, a Esquizofrenia permanece como uma das entidades clínicas mais intrigantes e complexas da Medicina. Desde as observações clínicas iniciais de Kraepelin no início do século XX, passando pelo refinamento teórico de Bleuler, os estudos envolvendo a Esquizofrenia, protótipo das chamadas psicoses funcionais, se voltaram nas décadas seguintes ao estabelecimento de fatores de risco subjacentes, tendo em vista que os mecanismos causais específicos ainda não foram esclarecidos. Fatores genéticos que pareciam ter grande influência, no entanto, se mostraram insuficientes para abarcar a complexidade desse transtorno (TORREY *et al.*, 2012).

Os fatores não genéticos, ditos ambientais, parecem exercer igual importância e têm sido delineados tanto em estudos prospectivos quanto observacionais. Fatores de risco já descritos e extensivamente replicados nos últimos anos incluem uma gama de infecções peri e pós natais, complicações obstétricas como asfixia e prematuridade, a idade parental avançada, infecções do SNC, condições de migração e crescimento em ambiente urbano, histórico de consumo de drogas, especialmente *Cannabis*, trauma cerebral e abuso infantil (TORREY *et al.*, 2012).

Tem sido crescente o interesse nas últimas décadas em associar diversos agentes infecciosos, com tropismo cerebral, e desenvolvimento de diversos transtornos mentais, a se destacar Influenza Vírus (MEDNICK 1998; BARR 1990; BROWN 2001), Herpes Simplex vírus tipo 2 (BUKA *et al.*, 2001), Rubéola (BROWN *et al.*, 2001), Citomegalovírus (BLOMSTROM *et al.*, 2012) e o protozoário *Toxoplasma gondii* (BROWN *et al.*, 2005). Dentre estes, o *T. gondii* se destaca pelas associações mais consistentes encontradas em meta-análises recentes (TORREY *et al.*, 2012, SUTTERLAND *et al.*, 2015).

A hipótese de que esses patógenos teriam, em algum grau, implicações em termos de dano neural e alterações bioquímicas, seja em infecções intrauterinas, primeira infância ou tardias no ciclo de vida, tem se mostrado cada vez mais contundente no que tange ao aumento de risco para desenvolvimento de transtornos mentais (ELSHEIKHA *et al.*, 2016).

O *Toxoplasma* tem sido considerado, segundo alguns autores, um agente tanto precipitador de transtornos psicóticos em indivíduos predisponentes quanto modulador do curso da doença (FEKADU *et al.*, 2010). A constatação de sintomas psicóticos transitórios induzidos diretamente pela infecção aguda já foi evidenciada por diversos estudos pregressos, sendo este o fator inicial de associação entre estas duas entidades clínicas (FLERG J., 2015).

Estudos em animais infectados pelo *T. gondii* evidenciaram alterações comportamentais e cognitivas, especialmente envolvendo domínios de memória e aprendizado espacial (KANNAN *et al.*, 2012) além de achados neuroanatômicos (KAMERKAR *et al.*, 2012). Alterações semelhantes, encontradas nos pacientes com Esquizofrenia, levaram pesquisadores a indagar se a exposição ao parasita poderia explicar a ampla gama de disfunções cognitivas na Esquizofrenia.

Determinar, portanto, a maneira pela qual o agente infeccioso induz o dano cerebral, sua extensão, a influência da infecção precoce ou tardia, os domínios cognitivos mais afetados e a possível perda funcional concomitante, ainda carece de maior investigação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A ESQUIZOFRENIA

2.1.1 Conceito e aspectos clínicos

A esquizofrenia é entendida atualmente como um transtorno mental grave, de caráter crônico, associado a importante prejuízo social, familiar e econômico (DAVIES *et al.*, 1994). É considerada uma séria questão de saúde pública e sua prevalência mundial é estimada entre 0,5 e 1% da população. Pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, prioritariamente adultos jovens, não havendo evidências de diferenças entre os sexos, sendo que o pico de incidência nos homens ocorre entre 15 e 24 anos e nas mulheres entre 25 e 35 (MARI JJ., 2000).

Trata-se de uma síndrome clínica heterogênea em que o espectro de apresentação dos sintomas é bastante diverso, envolvendo uma gama de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais, mas nenhum sintoma é patognomônico do transtorno, como descreve a quinta e mais recente versão do DSM (APA, 2014). O curso da doença é variável, inclui períodos de exacerbação e estabilidade sendo que, a maioria dos casos evolui com grande prejuízo funcional e ocupacional, além de uma capacidade de interação social bastante reduzida (TANDON *et al.*, 2009).

Os chamados sintomas positivos, conceitualizados por Kurt Schneider (1959), são entendidos como distorções na apreensão da realidade. Incluem alterações do pensamento, que abrangem uma vasta diversidade de delírios, mais comumente de perseguição e auto-referência; alterações da sensopercepção, predominando alucinações auditivas (vozes comentadoras e acusatórias), visuais, olfatórias, táteis e outras. Desorganização do comportamento é mais proeminente durante exacerbações agudas, variam desde agitação até maneirismos ou estereotípias e podem incluir padrões mais complexos como estados de catatonia (MORRENS *et al.*, 2006). A desorganização do pensamento pode variar desde uma circunstancialidade até uma grande incoerência e prejuízo na linearidade do discurso, sendo que neologismos podem ocorrer. Já os sintomas negativos referem-se à perda ou atenuação de funções psíquicas na esfera da volição, pensamento e linguagem, além de um empobrecimento global da vida afetiva, cognitiva e social do indivíduo. Em variados graus, podem ocorrer uma diminuição da iniciativa e da vontade e negligência quanto a si (CARPENTER *et al.*, 1988). A fisiopatologia dos sintomas negativos é pouco compreendida (KESHAVAN *et al.*, 2008) e eles permanecem, em grande parte, refratários ao tratamento medicamentoso e causadores de debilidade (ERHART *et al.*, 2006; STAHL *et al.*, 2007).

A etiologia da Esquizofrenia não está bem esclarecida e entende-se haja o resultado da combinação de vários fatores. Estudos genético-familiares apontam para um forte componente genético envolvido, com herdabilidade estimada de 70 a 80% (GOTTESMAN, 1991), e uma taxa de concordância para gêmeos monozigótico por volta de 50% (CARDNO *et al.*, 1999). A teoria integrativa atual propõe que fatores genéticos, como genes de susceptibilidade imunológica, predispõe indivíduos à Esquizofrenia mediante exposição a gatilhos

ambientais (ANDERS *et al.*, 2015), que parecem também implicar no agravamento da doença em curso. Sua fisiopatologia é complexa, sendo que a teoria dopaminérgica clássica, nascida da observação do efeito antagonista D2 dos primeiros antipsicóticos, tem dado espaço a novas teorias que envolvem outros neurotransmissores como o glutamato, glicina e serina, serotonina e sistema purinérgico (NARDI *et al.*, 2015).

O tratamento constitui-se de uma abordagem complexa e multivariada, incluindo a utilização de estratégias farmacológicas e não farmacológicas diversas, como, psicoeducação pessoal e familiar, reabilitação cognitiva e funcional, inserção social e treinamento de habilidades sociais, psicoterapia, centros de acolhimentos de crises, etc. Mesmo após décadas do início do uso dos antipsicóticos, ainda há limitações em relação a melhora dos sintomas negativos que causam grande sofrimento e limitação aos indivíduos acometidos e impactam na plena recuperação funcional. Quadros resistentes não são raros e a resposta, assim como a tolerância aos psicofármacos, é bastante individual. Objetivos gerais do tratamento da Esquizofrenia consistem em: reduzir a gravidade dos sintomas psicóticos, prevenir o reaparecimento dos episódios sintomáticos e a deterioração associada do funcionamento do indivíduo e administrar um apoio que permita ao doente um funcionamento ao máximo nível possível (MARDER e STROUP, 2016).

2.1.2 Comprometimento cognitivo

O comprometimento cognitivo é, reconhecidamente, um achado importante e com sérias consequências para os pacientes com Esquizofrenia (KANAN *et al.*, 2012), sendo que aproximadamente 85% dos pacientes apresentam algum grau de disfunção cognitiva (REICHENBERG *et al.*, 2006). Falta unanimidade na literatura em relação aos aspectos qualitativos e quantitativos dos déficits. O grande interesse em se entender o comprometimento cognitivo na Esquizofrenia vem, portanto, ao encontro da necessidade de encontrar o tratamento mais adequado para os pacientes.

Os mecanismos por trás das disfunções cognitivas não são plenamente entendidos mas sabe-se que elas podem estar presentes mesmo antes do início do primeiro episódio psicótico (WOODBERRY *et al.*, 2008).

O curso da deterioração cognitiva na Esquizofrenia ainda não está bem delineado, mas sabe-se que ela começa com prejuízos, às vezes pouco perceptíveis, na fase pré-mórbida, evolui com piora antecedendo ou no início do primeiro surto, uma melhora modesta com a terapia antipsicótica e relativa estabilidade ao longo dos anos, com padrão heterogêneo entre os indivíduos (BILDER *et al.*, 2006; KREMEN *et al.*, 2008).

Além de altamente prevalente entre os pacientes com Esquizofrenia, o déficit cognitivo é generalizado, com alguns domínios específicos mais afetados como:

- memória episódica (ALEMAN *et al.*, 1999; ACHIM e LEPAGE, 2005; RANGANATH *et al.*, 2008)
- velocidade de processamento (DICKINSON *et al.*, 2007)
- fluência verbal (HENRY e CRAWFORD, 2005)
- atenção (ORZACK e KORNETSKY, 1966; FIORAVANTI *et al.*, 2005)
- funções executivas e memória de trabalho (LAWS, 1999; LEE e PARK, 2005; REICHENBERG e HARVEY, 2007; BARCH e SMITH, 2008)
- aprendizado verbal, memória e aprendizado visual (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2010)
- resolução de problemas e cognição social (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2010)

Endofenotipicamente, padrão cognitivo similar ou menos severo, pode ser encontrado nos familiares próximos saudáveis (SITSKOORN *et al.*, 2004; HOFF *et al.*, 2005a; HUGHES *et al.*, 2005; SZOKE *et al.*, 2005) que pode estar associado a um padrão genético de susceptibilidade (SNITZ *et al.*, 2006; FUSAR-POLI *et al.*, 2007; TOULOUPOLOU *et al.*, 2007).

Déficits cognitivos na Esquizofrenia estão relacionados a um pior prognóstico social e ocupacional (VAN WINKEL *et al.*, 2007; BOWIE *et al.*, 2008) com prejuízos marcantes na cognição social, como a teoria da mente (VAUTH *et al.*, 2004; SPRONG *et al.*, 2007; PENN *et al.*, 2008; VAN HOOREN *et al.*, 2008).

2.1.3 Características prognósticas

O curso e evolução da Esquizofrenia nos indivíduos parece ser bastante heterogêneo, englobando casos que podem ter resolução completa, remissão parcial até quadros deficitários graves, como mostram Jobe e Harrow (2005) em revisão. O prognóstico em Esquizofrenia deve ser entendido como um constructo multidimensional, constituído de domínios distintos relacionados à gravidade e impacto da psicopatologia apresentada, às circunstâncias em que se desenvolveu o transtorno, características da personalidade e funcionamento social pré-mórbidos, disponibilidade de tratamentos, fatores ambientais e *setting* social e familiar (TANDON *et al.*, 2009). Estima-se que a expectativa de vida dos indivíduos com Esquizofrenia seja 20% a menos, comparados à população geral (HENNEKENS *et al.*, 2005).

Em adição, os pacientes com Esquizofrenia exibem taxas aumentadas de mortalidade e suicídio (PALMER *et al.*, 2005; SEEMAN, 2007), outros transtornos psiquiátricos comórbidos, a se destacar depressão, fobia social, TOC, ansiedade generalizada e abuso/dependência de drogas (LEUCHT *et al.*, 2007; NEWCOMER e HENNEKENS, 2007), baixa empregabilidade e prejuízos em qualidade de vida e em relacionamentos interpessoais (FOLSOM *et al.*, 2005; EACK e NEWHILI, 2007). Obesidade e hipertensão também são mais prevalentes nesta população.

Dentre os preditores de bom prognóstico, destacam-se o início agudo, funcionamento pré-mórbido e funções cognitivas melhor preservadas, ausência de abuso de substâncias, sexo feminino e idade de início tardia (FLYCKT *et al.*, 2006; ROSSLER AND ROSSLER, 1998).

Reagudizações psicóticas estão presentes na quase totalidade dos casos. Cursos com recaídas frequentes estão associadas a piores desfechos no que tange à resistência aos tratamentos, declínio cognitivo e incapacidade funcional (SHEPHERD *et al.*, 1989). Portanto, entender melhor os preditores de recaída na Esquizofrenia se torna um alvo importante nas pesquisas da área, principalmente com objetivo de prevenção.

Algumas propostas de estadiamento para Esquizofrenia tem sido delineadas nos últimos anos, com objetivo de sistematizar melhor as formas e momentos de intervenção, de acordo com o estágio em que o indivíduo se encontra. Cosci e Fava (2013), em revisão sistemática, compilaram propostas anteriores e propuseram o seguinte estadiamento:

Tabela 1: Proposta de estadiamento da Esquizofrenia

Estágio 1	Fase prodrômica com deterioração do funcionamento
Estágio 2	Manifestações agudas
Estágio 3	Fase residual
Estágio 4	Fase crônica

(COSCI e FAVA, 2013)

2.1.4 Fatores de risco

A etiologia da Esquizofrenia permanece pouco definida. O baixo risco relativo atribuído a genes individuais relacionados ao transtorno reascendeu nos últimos anos o interesse em definir fatores ambientais de risco.

Estudos epidemiológicos ao longo das últimas décadas, evidenciaram fatores de risco ambientais para o desenvolvimento da doença, como infecções peri e pós-natais, complicações obstétricas como asfixia e prematuridade, idade parental avançada, infecções do SNC durante a infância, condições de migração e crescimento em ambiente urbano, histórico de consumo de drogas, traumas psicológicos e outros (TORRERY *et al.*, 2012).

Dentre os agentes infecciosos, o protozoário *Toxoplasma gondii* recebe destaque por possuir a associação mais robusta, em termos estatísticos, com a Esquizofrenia (*odds ratio* 2,7), conforme explicitado na tabela abaixo. Esta OR ganha dos fatores genéticos individuais que, até recentemente, tinha grande destaque na questões etiológica. Interessante destacar na análise de Torrey (2012) que fatores de risco associados à infância e adolescência, como imigração, uso de *cannabis*, moradia urbana, aparecem com maior destaque que fatores ligados à concepção e período pré-natal (estresse, exposição ao Influenza, complicações obstétricas).

Tabela 2 - Fatores de risco associados à Esquizofrenia

Fatores associados	OR
Fatores ligados à concepção e período perinatal	

História familiar (mãe)	9,31
História familiar (pai)	7,20
História familiar (irmãos)	6,99
Polimorfismos genéticos	1,24
Idade paterna (35 a 54 anos)	1,16
Idade paterna (> 54 anos)	5,92
Exposição materna ao Influenza	1,05
Estresse pré-natal	1,00
Anormalidades físicas menores	2,23
Sazonalidade dos nascimentos	1,95
Nascimento urbano	2,24
Complicações obstétricas	1,38
Fatores ligados à infância e início da vida adulta	
Vida urbana na infância	2,75
Abuso sexual na infância	1,46
Trauma cerebral	1,65
Uso de <i>Cannabis</i>	2,93
Imigração (primeira geração)	2,70
Imigração (segunda geração)	4,50
Agentes infecciosos	
<i>Toxoplasma gondii</i>	2,70

Adaptado de TORRERY *et al.*, 2012

Nota: OR ou *odds ratio* é a razão de chances ou razão de possibilidades entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo.

2.2 A TOXOPLASMOSE

2.2.1 Características do parasito e ciclo reprodutivo

A Toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, pertencente à família Apicomplexa, descrito primeiramente em 1908. Trata-se de parasita intracelular obrigatório capaz de infectar qualquer célula nucleada de animais homeotérmicos, possui ciclo de vida heteroxênico facultativo com três estágios de vida infectantes, esporozoítas, bradizoítas e taquizoítas (MCCONKEY *et al.*, 2012).

Sua forma evolutiva envolve hospedeiros definitivos e intermediários, incluindo vários animais de sangue quente, como roedores, sendo o gato, animal mais associado à doença, o hospedeiro nativo para a reprodução sexuada (hospedeiro definitivo). Humanos são considerados hospedeiros acidentais.

As três linhagens conhecidas (sorotipos I, II e III), diferenciam-se em relação à prevalência, virulência, padrão de disseminação, taxa de crescimento e ativação de resposta imune (SAEIJ *et al.*, 2005), sendo que todas os três sorotipos apresentam todos os estágios do ciclo.

As populações de *T. Gondii* exibem uma estrutura genética clonal sendo o tipo I o mais virulento e com maior capacidade de alterar a expressão gênica, seguindo pelo tipo II, que também é o mais comum, e o tipo III, menos virulento, encontrado predominantemente em animais (XIAO, 2009). A virulência especial do tipo I está relacionado à intensidade da fase aguda e à resposta imune mais exacerbada do hospedeiro. Infecções na Europa e América do Norte são principalmente causadas pelo tipo II, através do consumo de alimentos contaminados. Na Ásia, África e América do Sul são mais comuns os tipos I, III e outras cepas atípicas.

O parasita inicia seu ciclo de replicação com a forma taquizoíta (FIGURA 1), que é capaz de invadir qualquer célula nucleada do organismo animal (especialmente músculos, SNC, fígado, baço e linfonodos), replicar-se assexuadamente e destruir a célula hospedeira, reinfectando outras. Isso gera morte celular e reação inflamatória aguda (JONES *et al.*, 2001). O segundo estágio, caracteriza-se pela formação de cistos de bradizoítos na musculatura esquelética e tecido cerebral, fase crônica da toxoplasmose. O terceiro estágio ocorre apenas no trato intestinal dos felinos com a produção de oocistos, de forma sexuada, que serão excretados nas fezes e, apesar de inicialmente não contaminantes, há maturação no ambiente propício (calor), tornando-se infectantes. Oocistos podem permanecer infectantes por aproximadamente um ano sendo que altas temperaturas, climas frios e áridos podem destruí-los (KASPER, 1998).

Oocistos e cistos podem ser transmitidos a humanos de diferentes formas, incluindo o consumo de carne crua ou mal passada (caprinos, suínos, bovinos), leite não pasteurizado ou alimentos que tiveram contato com água contaminada com oocistos, manuseio do solo contaminado, através da ingestão dos próprios oocistos provenientes das fezes de gatos e por fim, de forma vertical, via transplacentária. Quando ingeridos, os oocistos convertem nas formas ativas (taquizoítas) que replicam-se rapidamente. Sob a ação do sistema imune do

hospedeiro, as formas taquizoítas podem entrar em latência e se encistar nos tecidos, podendo passar anos sob esta forma até uma reativação.

Em adultos, o período de incubação varia de 10 a 23 dias, quando ocorre ingestão de carne mal passada, e 5 a 20 dias, quando ocorre ingestão de oocistos provenientes das fezes de gatos.

Dentre os fatores protetores para infecção pela Toxoplasmose, destacam-se dieta vegetariana, viver em altas altitudes e em climas áridos (DUBEY *et al.*, 1988; ROGHMANN *et al.*, 1999).

Cistos podem ser formados em variadas regiões do organismo humano, hospedeiro acidental do parasito, especialmente no córtex cerebral, cerebelo, amígdala, hipocampo, tálamo e bulbo cerebral (BERENREITEROVÁ *et al.*, 2011; HAROON *et al.*, 2012; EVANS *et al.*, 2014), regiões envolvidas na etiologia de vários transtornos neuropsiquiátricos. Estudos envolvendo algumas linhagens de camundongos, revelaram que os cistos podem ter uma vida limitada e declinar com o tempo (BLACKWELL *et al.*, 1993). Isto sugere que os cistos vão permanentemente se renovando no tecido cerebral, provocando morte celular e uma gama de alterações neuropsiquiátricas, que serão descritas com detalhes a seguir (HENRIQUEZ *et al.*, 2009). Lyons e colaboradores (2002) acrescentam que os cistos possuem uma atividade dinâmica e ativa, sujeitos à remodelação contínua, podem desaparecer de algumas regiões e aparecer em outras.

A fim de melhor representar o ciclo exposto, foi incluída a figura abaixo:

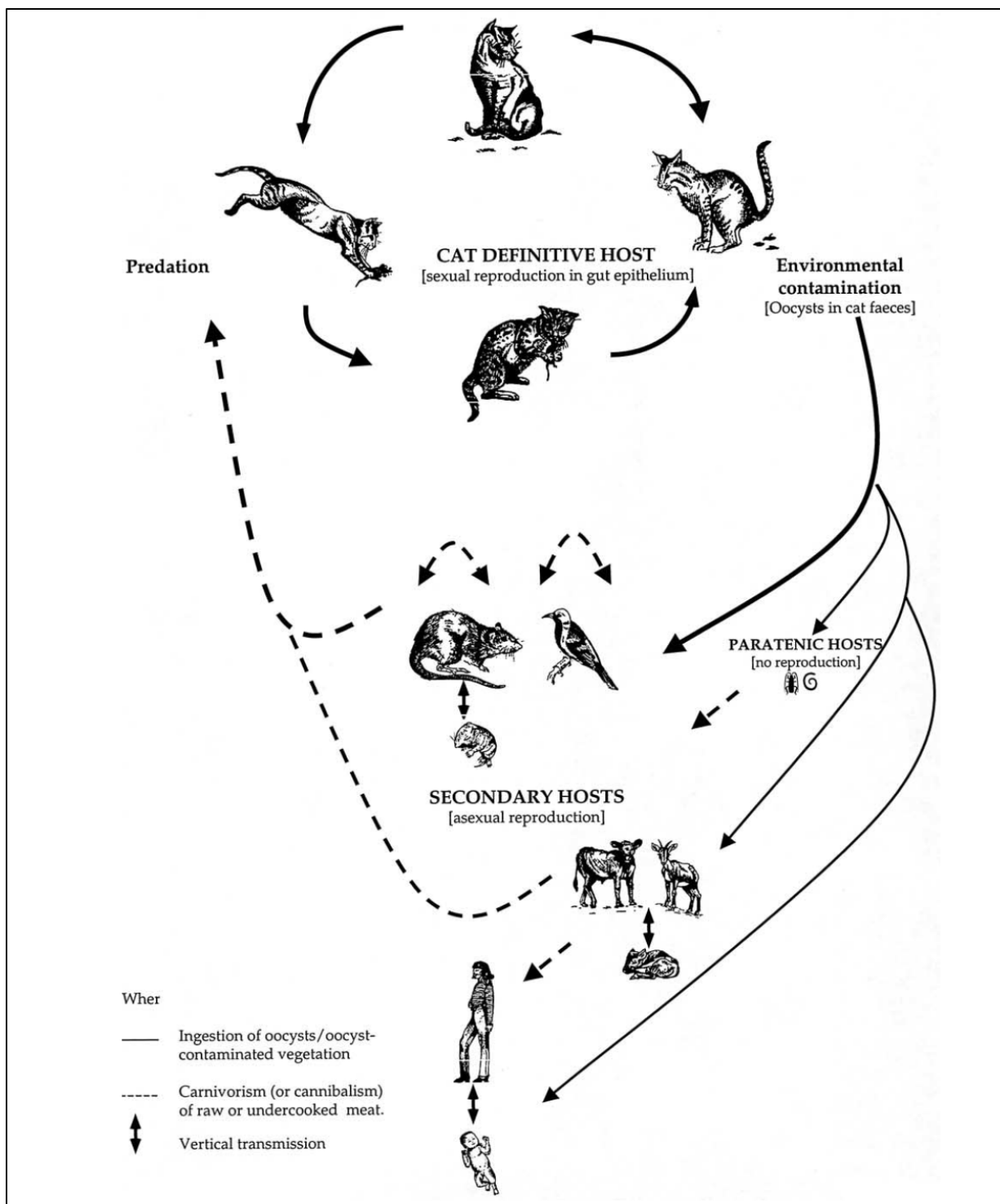


Figura 1. Esquema do ciclo de vida do *T. gondii*

(WEBSTER JP., 2001)

2.2.2 Epidemiologia

O *Toxoplasma gondii* é o protozoário parasita mais comum nos países desenvolvidos, com estimativa geral de um terço da população mundial infectada (WEBSTER JP, 2001). A prevalência da infecção aumenta com a idade e varia com a região, sendo que as taxas mais altas são encontradas nas classes sociais baixas e em áreas com saneamento precário. No Brasil, estima-se que 60% da população seja soropositiva para Toxoplasmose e diversos surtos têm sido reportados (DUBEY *et al.*, 2012). Alguns autores afirmam que o Brasil tem as maiores taxas mundiais, com média de prevalência entre 70 e 80%, com regiões do país chegando a mais de 90% (PAPPAS *et al.*, 2009).

A incidência na América Central e do Sul é considerada alta dadas as condições climáticas favoráveis à sobrevivência dos oocistos e à abundância de gatos. Oocistos sobrevivem mais tempo em regiões húmidas e baixas altitudes. Incidências na Europa, Ásia e África variam em maior grau e dependem das taxas de migração e hábitos dietéticos. Há tendência geral em redução gradual dos casos nos últimos anos, conforme representado no mapa que se segue.

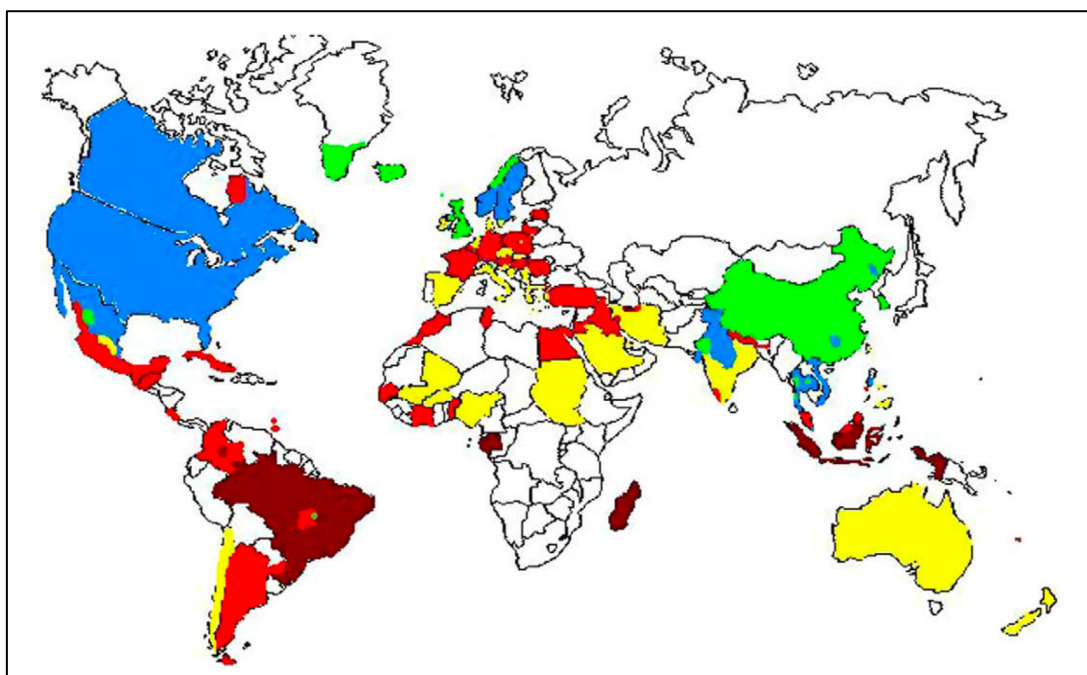


Figura 2 . Soroprevalência global do *Toxoplasma gondii*. Legenda: cor vermelho escuro equivale à prevalência de 60%; vermelho claro 40-60%; amarelo 20-30%, azul 10-20%; verde < 10%

(PAPPAS *et al.*, 2009)

2.2.3 Sintomatologia e transmissão

A evolução e gravidade da Toxoplasmose dependem de características genéticas do agente e do sistema imunológico do hospedeiro. Em adultos imunocompetentes, a infecção aguda costuma ser assintomática em 20% dos indivíduos, pode também gerar quadro leve e inaparente, cursando com linfadenopatia, febre, fadiga, mal-estar, mialgia e linfocitose atípica, que se resolvem em semanas e sem tratamento específico (JONES *et al.*, 2001). Já em indivíduos imunocomprometidos, a reativação de formas latentes ou infecção aguda podem levar a sintomas graves envolvendo o SNC, como os quadros de encefalite toxoplásmica, miocardite, polimiosite e hepatite (DUBEY *et al.*, 1998).

Jones e colaboradores (2001) evidenciaram que o risco da transmissão vertical e a gravidade dos déficits cognitivos variam com a idade gestacional, o nível de parasitemia materna e a resposta imune materna. Enquanto a taxa de transmissão é baixa no primeiro trimestre (10 a 25%), a exposição ao toxoplasma nesse período pode levar a consequências mais deletérias como o retardo mental, hidrocefalia, coriorretinite, calcificações intracranianas, epilepsia e até abortamentos. No entanto, *segundo* Torrey e Yolken (2003), algumas alterações induzidas pela Toxoplasmose congênita só serão perceptíveis na segunda ou terceira décadas de vida. Já no terceiro trimestre o risco é alto (60 a 90%) com consequências menos severas ao feto. Mulheres com reagudização da infecção podem transmitir a forma taquizoíta ao feto via transplacentária (MITCHELL *et al.*, 1990). Cabe ressaltar que a presença de IgG materna reflete um estilo de vida que aumenta a probabilidade de as crianças serem infectadas após o nascimento, tanto por hábitos alimentares tanto por contato com gatos.

Também é possível um aumento de risco de Esquizofrenia na prole de mães com Toxoplasmose latente e altos títulos de IgG, sem a transmissão de taquizoítas diretamente ao feto. Os mecanismos propostos englobam dano da própria IgG ao atravessar a barreira placentária ou de forma indireta, por toxinas (“toxofator”) produzidas pelo *T. gondii* com potencial lesivo às células neuronais do feto (GRIMWOOD *et al.*, 1983).

Enquanto a imunoglobulina G (IgG) para o *T. gondii* é um marcador de infecção crônica, produzida em 1 a 3 semanas após a exposição e que persiste por toda a vida com leve tendência ao decaimento, a imunoglobulina M (IgM) é

característica da infecção aguda recente ou por reinfecção, possivelmente por diferente sorotipo (DZITKO *et al.*, 2006). IgM é gerada após poucos dias do contato com o agente e pode permanecer positiva de 2 meses até 2 anos após infecção aguda pelo *T. Gondii*, sendo possível o ressurgimento após reativação da infecção latente. Dessa forma, precisar o tempo correto da infecção se torna difícil. Alguns autores alertam para um decaimento de IgG mais intenso até níveis indetectáveis. Dessa forma, a presença de anticorpos em alguns indivíduos pode representar reativação (TANYUKSEL *et al.*, 2010).

A prevalência de reativações é desconhecida mas sabe-se que fatores imunológicos do hospedeiro ou estressores ambientais podem estar envolvidos. Alguns estudos demonstraram associação com aumento dos títulos de IgG com primeiro surto psicótico (YOLKEN *et al.*, 2001), alterações de personalidade (FLEGR *et al.*, 2003) e epilepsia criptogênica (STOMMEL *et al.*, 2001). Brown e colaboradores (2005) concluíram que títulos altos de IgG (1:128 a 1:1024) geralmente se correlacionam com gravidade e recorrência recente da infecção e títulos moderados (1:16 a 1:64) tem grande probabilidade de refletir infecção latente.

Como a presença de IgM está relacionada à indução de psicose aguda, levantou-se a hipótese de que a infecção ou reinfecção estariam relacionadas a novos surtos psicóticos no indivíduo com Esquizofrenia (MONROE *et al.*, 2014).

2.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE

2.3.1 Perspectiva histórica

A ideia de que parasitas poderiam estar relacionados a transtornos mentais nos seres humanos remota do final do século XIX, com a publicação pioneira na *Scientific American* em 1896, "*Is insanity due to a microbe?*". Essa corrente perdeu força ao longo do século XX com a predominância das teorias psicológicas e sociais mas voltou à cena há algumas décadas (YOLKEN *et al.*, 2009).

A existência de uma possível ligação entre a Esquizofrenia e a infecção pelo parasita *Toxoplasma gondii* surgiu na década de 1950, com a observação

da ocorrência de sintomas psicóticos induzidos pela infecção aguda pelo agente, características que lembravam a Esquizofrenia Paranoide (FLERG J., 2015). Numerosos estudos, em diversos países, evidenciaram nas décadas seguintes, maior soroprevalência de Toxoplasmose dentre os esquizofrênicos, comparadas à população geral. Torrey e Yolken, na década de 90, já haviam mencionado que o contato com gatos era um fator que unia as duas doenças (TORREY *et al.*, 1995). Estudos recentes correlacionaram aspectos clínicos de maior gravidade, tanto na esfera negativa quanto positiva de sintomas psicóticos, naqueles esquizofrênicos com sorologia positiva para infecção (WANG *et al.*, 2006), além de achados de alteração morfológica estrutural no SNC, a se destacar a redução da substância cinzenta em regiões específicas (HORACEK *et al.*, 2012).

A associação potencial da infecção pelo *Toxoplasma gondii* e a Esquizofrenia tem sido apontada por diversos estudos epidemiológicos, neuropatológicos, sorológicos, neurofisiológicos e farmacológicos, em amostras esquizofrênicas e controles saudáveis, tanto em humanos quanto em animais. (ARLING J., 2019; DICKERSON F., 2007; SKALLOVA *et al.*, 2005 e 2006). Associações menos estudadas, mas com relevância na literatura médica recente, incluem maior prevalência de sintomas obsessivos e Transtorno Obsessivo Compulsivo (MIMAN *et al.*, 2010), psicoses afetivas (XIAO *et al.*, 2009, HAMDANI *et al.*, 2013) e até sintomas de agressividade e comportamento suicida no indivíduos infectados (COOK TB., 2015).

2.3.2 Associações epidemiológicas

Toxoplasmose latente tem sido implicada no desenvolvimento de diversos transtorno mentais, como Autismo, Transtorno Bipolar, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (MIMAN *et al.*, 2010; KUSBECI *et al.*, 2011; TABOAS *et al.*, 2012; SUTTERLAND *et al.*, 2015). Esquizofrenia, em particular, tem recebido destaque e associações epidemiológicas encontradas em estudos nas últimas décadas corroboram com essa teoria. À seguir, destacam-se algumas importantes associações.

Assim como a Esquizofrenia, a Toxoplasmose apresenta padrão familiar de transmissão, afetando múltiplos membros da mesma família que

compartilham mesmos hábitos alimentares, de higiene e exposição comum a gatos (STAGNO *et al.*, 1980). Da mesma forma, estudos têm mostrado um pico de incidência similar para Toxoplasmose, na faixa dos 20 aos 30 anos, sendo que homens também se infectam mais cedo que mulheres (RYAN *et al.*, 1995), podendo chegar a taxa de incidência três vezes maior nos homens antes dos 15 anos (BEVERLEY *et al.*, 1976).

Estudos americanos demonstraram que a prevalência de Esquizofrenia é maior em populações pobres e que vivem em maiores aglomerações familiares, semelhante aos achados em estudos de Toxoplasmose (SCHWUITZER *et al.*, 1977; KRUSZON-MORAN *et al.*, 2005). As duas doenças também compartilham taxas aumentadas de natimortos (NILSSON *et al.*, 2002; BENNEDSEN *et al.*, 2001; SEVER *et al.*, 1988)

Em áreas onde felinos são raros, como Papua Nova Guiné, são encontradas as menores taxas de Esquizofrenia do mundo (TORREY *et al.*, 1975) e Toxoplasmose, chegando a menos de 2% da infecção (WALLACE *et al.*, 1975). Entretanto, o contrário não parece se confirmar. Em países como Brasil, França e Etiópia, as altas taxas de prevalência do *T. gondii* não impactaram no aumento expressivo dos casos de Esquizofrenia. Prováveis explicações recaem sobre o tempo de infecção, o sorotipo mais prevalente nas diferentes populações ou ausência de um cofator necessário para que a infecção ocorra (YOLKEN *et al.*, 2009).

Toxoplasmose latente e Esquizofrenia podem induzir alterações discretas na morfologia cerebral, como atrofia leve da substância cinzenta, alargamento ventricular, presença de infiltrado inflamatório nos espaços perivasculares (pia-máter e aqueduto cerebral)(KAMERKAR *et al.*, 2012; VENKATASUBRAMANIAN *et al.*, 2014).

Os efeitos cerebrais da Toxoplasmose crônica nos adultos não tem sido tão estudados quanto nas infecções congênitas, sabidamente causadoras de lesões graves e irreversíveis.

2.3.3 Discordâncias

Apesar das áreas confluentes, há questões discrepantes entre as duas entidades. Há inúmeros indícios de queda vertiginosa na soroprevalência de

Toxoplasmose nos EUA e Europa nos últimos 40 anos, fato que não foi acompanhado por queda na prevalência de Esquizofrenia nas referidas populações (JONES *et al.*, 2007).

Coletivamente, todos os estudos citados sugerem fortemente que a infecção pelo *T. gondii* se comporta como fator de risco importante para Esquizofrenia. No entanto, há considerável heterogeneidade entre os estudos e ainda existe bastante debate acerca da natureza desta associação. Arias e colaboradores (2012) levantaram problemas pertinentes sobre essa associação, que devem ser considerados:

- 1) dificuldades em se estimar o período da vida em que se deu a infecção;
- 2) a infecção pode ter ocorrido após do primeiro episódio;
- 3) a infecção pode ser mais comum na população esquizofrênica pelo autocuidado prejudicado em muitos e hábitos de higiene precários;
- 4) a imensa maioria dos estudos detectaram anticorpos e não DNA do parasita ou cistos diretamente;
- 5) anticorpos contra *T. gondii* não estão presentes na maioria dos pacientes com Esquizofrenia;
- 6) títulos não foram avaliados por muitos estudos, apenas análise qualitativa;
- 7) pode haver superestimação das ORs se resultados são ajustados baseando-se na qualidade dos estudos;
- 8) psicose aguda e estresse podem aumentar vulnerabilidade para reinfeção ou desencadear reativação da Toxoplasmose latente;
- 9) diferentes sorotipos podem estar associados a diferentes riscos.

Cabe ressaltar que países com altas taxas de incidência anual e prevalência de Toxoplasmose, não exibiram significativo aumento de casos de Esquizofrenia nos últimos anos, como é o caso de Brasil, França e Etiópia (TORREY *et al.*, 2007).

Grande parte dos estudos não avaliou o impacto dos diferentes genótipos (sorotipos) do *T. gondii* e os diferentes padrões neuropatogênicos envolvidos. XIAO e colaboradores (2009) encontraram associação significativa para o sorotipo I, em mães infectadas, aumentando risco para o desenvolvimento de

psicoses afetivas e não-afetivas na prole (OR 5,24 e 1,94, respectivamente). Resultados para os outros sorotipos não mostraram diferença estatística.

Outro ponto importante diz respeito à queda dos títulos de anticorpos circulantes ao longo do tempo. Dessa maneira, a exposição no período perinatal e ou infância pode não resultar em níveis detectáveis de anticorpos nas décadas seguintes (BROWN *et al.*, 2005; FABIANI *et al.*, 2013; MONTROYA J.G. 2002)

2.3.4 Soroprevalência

Um grande numero de estudos verificou a prevalência de anticorpos para *T. gondii* em indivíduos com Esquizofrenia, motivados pela descoberta de que a Toxoplasmose congênita poderia causar retardo mental. Desde o estudo pioneiro de Kozar e colaboradores (1953) com a testagem pela pele, as meta-análises recentes mostraram diferenças estatísticas. Torrey e colaboradores (2007) conduziram uma importante meta-análise com estudos de 17 países e encontraram *odds ratio* (OR) combinada de 2,73 envolvendo 23 estudos de prevalência de IgG para Toxoplasmose, com amostra total de 3873 esquizofrênicos e 7046 controles. O mesmo grupo publicou em 2012 uma atualização da meta-análise com a inclusão de 15 novos estudos e chegaram à OR combinada de 2,71. Esses valores podem parecer modestos mas superam, em muito, quaisquer outros valores de OR referentes a fatores ambientais e genéticos (TORREY *et al.*, 2012).

Meta-análises mais recentes também convergem para este resultado, confirmando maior prevalência tanto de anticorpos IgG quanto IgM e fortalecendo a ideia de que a infecção ou reinfecção podem ser importantes no processo fisiopatológico de novos surtos psicóticos (MONROE *et al.* 2015).

Por outro lado, vale destacar que a psicose aguda e fatores estressores poderiam aumentar a vulnerabilidade para exposição à infecção (comportamento desorganizado pode levar à mudança de hábitos alimentares e higiênicos) ou reativação de formas latentes.

Sutherland e colaboradores (2015) conduziram meta-análise com 42 estudos envolvendo amostra significativa de esquizofrênicos e encontrou OR de 1,81 ($p < 0,00001$). Eles apontam para grande heterogeneidade dos estudos

sendo que o risco foi maior antes do desenvolvimento do primeiro surto (OR 1,30) e também em para aqueles com títulos altos, acima do percentil 90 (OR 2,27). Sem diferenças quanto ao gênero.

Estudos que avaliaram os anticorpos antes do primeiro surto também são válidos para destaque, como evidenciou Niebuhr e colaboradores (2008) ao encontrar nível significativamente mais alto de anticorpos nos esquizofrênicos, antes do início do transtorno (OR 1,24; $p < 0,01$). Em adição, estudos que dosaram anticorpos IgG maternos em mulheres que deram a luz a bebês que desenvolveram Esquizofrenia posteriormente, também obtiveram resultados expressivos, como em Brown e colaboradores (2005) – OR 2,61; $p = 0,05$ – e Mortensen e colaboradores (2007) – OR 1,79 $p = 0,045$. Leweke e colaboradores (2002) mediram nível de IgG no líquido de pacientes em primeiro episódio psicótico e constataram que eles eram, significativamente maiores que nos controles ($p < 0,0001$).

Em meta-análise recente, Joel e Miller (2014) encontraram forte associação entre sintomas psicóticos agudos e a soropositividade para infecção aguda pelo toxoplasma (Imunoglobulina M), o que poderia implicar em recaídas ou novos surtos dentre os pacientes esquizofrênicos com infecção crônica. No contexto de infecção aguda e após a terapia antimicrobiana, os sintomas psicóticos foram remitidos, em estudo conduzido por Minto e colaboradores (1959). A análise quantitativa das imunoglobulinas presentes poderia também se implicar no grau de lesão e dano neural.

2.3.5 Alterações no comportamento humano e animal

Nas últimas décadas, modelos animais têm ajudado a melhor entender os mecanismos pelos quais o parasita compromete funções cerebrais e contribui para as alterações cognitivas. Já são bem conhecidos os efeitos do *T. gondii* sobre a cognição e comportamento dos roedores.

Os pioneiros Piekarski (1981) e Witting (1979) reportaram prejuízos em aprendizagem e memória. Em seguida, Hay e colaboradores (1997) encontraram ratos infectados com atividade motora aumentada, especialmente em exploração de novos ambientes. Esses estudos iniciais levaram à formulação da “Hipótese de

Manipulação”, em que o parasita modifica o repertório comportamental dos roedores deixando-os mais predáveis e facilitando sua transmissão, bem como a dos ancestrais humanos, para os hospedeiros definitivos felídeos (WEBSTER *et al.*, 2001). A partir de 1994, Webster e colaboradores publicaram uma série de estudos demonstrando que ratos infectados com *T. gondii* eram menos aversivos ao cheiro da urina dos gatos, sendo que a resposta à urina de outros animais não-predadores, como coelhos, não era modificada pelo parasita (BERDOY *et al.*, 2000) e a atração pelo cheiro da comida permaneceu inalterada.

Estudos *in vivo* mostraram que cistos contendo *T. gondii* podem sintetizar dopamina, que aumenta em quantidade em todo o cérebro de ratos infectados (STIBBS *et al.*, 1985).

Já em humanos, demonstrou-se uma ampla gama de manifestações que podem abranger desde alterações de personalidade (NOVOTNA *et al.*, 2005; KHADEM VATAN *et al.*, 2013b) até sintomas psicóticos (HAMIDINEJAT *et al.*, 2010). Diferenças consistentes e significativas de personalidade foram encontradas, em amostra contendo universitários, militares e doadores de sangue. Homens infectados apresentaram maior tendência desconsiderar regras, foram mais suspeitos, ciumentos e dogmáticos, enquanto mulheres foram mais calorosas e com superego mais forte (FLEGR J., 2007).

Baseado nos achados em animais, que evidenciaram certo retardo psicomotor em ratos infectados por *T. gondii*, estudo com doadores de sangue com infecção latente (IgG positivo) mostrou desempenho estatisticamente pior em termos de atenção ($p=0,011$ - HAVLICEK *et al.*, 2001), evidência esta corroborada com a alta incidência de sorologia positiva dentre os condutores de veículos envolvidos em acidentes (IgG 24,3% e IgM 3,2% vs. IgG 6,5% e IgM 0,5% – YARELI *et al.*, 2006). Flegr e colaboradores (2002) encontraram chance maior que 2 vezes em causar acidentes de trânsito em indivíduos infectados.

Atestar a causalidade dessas associações é tarefa complexa, já que a interferência dos fatores confundidores, muitas vezes, não pode ser descartada. Indivíduos desatentos e com tendências a desconsiderar regras se infectariam mais facilmente pelo toxoplasma.

Soropositividade para *T. gondii* também foi associada a falta de energia e cansaço em escolares (TAYLOR *et al.*, 1997).

2.3.6 Mecanismos fisiopatológicos propostos

Apesar do entendimento exato dos mecanismos celulares e moleculares envolvendo Toxoplasmose e Esquizofrenia permanecer indefinido, muitas similaridades neuropatológicas apontam para uma associação bastante plausível.

Existem vários modelos teóricos que abarcam diferentes mecanismos patogênicos, dentre eles o dano direto e seletivo neuronal, da glia e astrócitos (CARRUTHERS *et al.*, 2007), impacto neuromodulatório pelo metabolismo do Toxoplasma com excessiva produção dopaminérgica, por mecanismo indireto, (GASKELL *et al.*, 2009; STIBBS HH., 1995), produção aumentada de citocinas pro-inflamatórias que afetam a neuromodulação, especialmente pela inibição excessiva da transmissão glutamatérgica (SCHWARCZ *et al.*, 2007; DUBEY *et al.*, 1998).

Todos esses achados convergem para um alto grau de degeneração neuronal e prejuízos cognitivos no cérebro de indivíduos esquizofrênicos infectados pelo *T. gondii*.

2.3.6.1 ALTERAÇÕES EM NEUROTRANSMISSORES

Alterações na concentração extracelular de neurotransmissores continua sendo a hipótese principal e mais replicada até hoje. Os três neurotransmissores mais envolvidos são Dopamina (DA), Glutamato (GLU) e ácido gama-aminobutírico (GABA).

A habilidade do *T. gondii* deturpar o equilíbrio de DA já foi documentada *in vivo* e *in vitro* (STIBBS *et al.*, 1985; SKALLOVA *et al.* 2006; VYAS *et al.* 2007), sendo que o aumento na liberação de DA em algumas vias se dá pelo aumento do óxido nítrico (ON) citotóxico e citocinas, especialmente interleucina-6 e interleucina -2 (IL-6 e IL-2), ambas produzidas por leucócitos ativos nos sítios de inflamação cerebral (MILLER *et al.*, 2009).

McConkey e colaboradores (2009) demonstraram que o parasita expressa enzimas homólogas envolvidas na síntese de dopamina, como a tirosina

hidroxilase e fenilalanina hidroxilase e que cistos de *T. gondii* podem aumentar a liberação do neurotransmissor (GASKELL *et al.*, 2009; PRANDOVSKY *et al.*, 2011). Essa observação foi motivada pela descoberta de dois genes, AAH1 e AAH2, no genoma do *T. gondii*, responsáveis pela expressão dessas duas isoformas das enzimas, que catalisam a conversão de fenilalanina em tirosina e posteriormente em 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), precursor da dopamina (GASKELL *et al.*, 2009). É plausível que a dopamina produzida dentro dos cistos e ao redor deles seja responsável pelos sintomas positivos (FLEGR *et al.*, 2015). Experimentos *in vitro* têm demonstrado que as formas taquizoítas infectam e forma cistos dentro da micróglia, astrócitos e neurônios (ROBERTS *et al.*, 1995).

A redução do Triptofano plasmático, induzida pelo aumento de interferon-gama (IFN- γ), pode interferir com a síntese de serotonina cerebral e gerar catabólitos sabidamente depressogênicos e ansiogênicos (SCHWARCZ e PELLICCIARI, 2002; LEONARD e MAES, 2012). Dois desses catabólitos, ácido quinolínico (QA) e ácido quinurênico (KA), foram encontrados em níveis dramaticamente aumentados nos cérebros de camundongos infectados por *T. gondii*, do tipo II (NOTARANGELO *et al.*, 2014). Em humanos, QA e KA têm sido correlacionados a doenças neurodegenerativas, Esquizofrenia, comportamento suicida não-fatal (SCHWARCZ *et al.*, 2001; GUIDETTI e SCHWARCZ, 2003; GUILLEMIN *et al.*, 2006; OKUSAGA *et al.*, 2016). Além disso, QA pode ligar-se aos receptores de NMDA induzindo excitotoxicidade e estresse oxidativo. KA já demonstrou toxicidade aos oligodendrócitos, que poderia estar ligada ao processo de desmielinização na Esquizofrenia (BENJAMINS *et al.*, 2014).

Notarangelo e colaboradores (2014) chamaram atenção que esta alteração do metabolismo quinurênico não reflete totalmente as alterações observadas nos cérebros dos esquizofrênicos e alerta para que outros mecanismos estejam envolvidos.

Alterações no ácido gama-aminobutírico (GABA), mais importante neurotransmissor inibitório no SNC, também foram descritas. Aumento da liberação de GABA pela células dendríticas infectadas por *T. gondii* e modificações em enzimas catalizadoras da síntese de GABA, merecem destaque (BROOKS *et al.*, 2015; FUKS *et al.*, 2012).

Parece improvável que apenas as alterações dopaminérgicas induzidas pelo parasita respondam por toda a gama de alterações cognitivas. Nesse sentido, os estudos mais recentes voltaram-se à investigação do papel do GLU, neurotransmissor crucial para os processos cognitivos na Esquizofrenia. Essa associação ainda permanece pouco estudada, no entanto, a principal hipótese envolve a produção de metabólito endógeno do triptofano e KA, um antagonista dos receptores glutamatérgico NMDA (ácido N-metil D-aspartato), AMPA e alfa7-nicotínicos, que ao bloquear esses receptores, levariam à disfunção cognitiva (SCHWARCZ *et al.*, 2007). Sabe-se que indivíduos com Esquizofrenia apresentam níveis aumentados de KA.

Algumas diferenças foram relacionadas ao tempo de infecção e ao sexo. Em camundongos fêmeas, a infecção aguda levou à redução da atividade do sistema noradrenérgico, enquanto que em machos um aumento discreto dessa ativação em algumas regiões cerebrais, além de ativação serotoninérgica e dopaminérgica mais robustas (GATKOWSKA *et al.*, 2013)

2.3.6.2 ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS

Mecanismos neuroinflamatórios e desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias receberam grande destaque nos últimos estudos.

A excessiva liberação de citocinas inflamatórias induzida pelo patógeno pode causar apoptose neuronal e dano glial, reduzindo o suporte neurotrófico e induzindo modificações estruturais (FABIANI *et al.*, 2015). O sistema glutamatérgico pode ser também afetado pela resposta imune do hospedeiro através da secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF-alfa (MCAFOOSE *et al.*, 2009), contribuindo para sintomas cognitivos.

Evidências recentes apontam para elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) nos cérebros de indivíduos com Esquizofrenia, corroborando com a hipótese de ativação imunológica no transtorno (DICKERSON *et al.*, 2013). Associação positiva foi encontrada entre títulos de *T. gondii* e PCR circulante nos indivíduos com o transtorno mental (HINZE-SELCH *et al.*, 2007). O nível de PCR foi relacionado à gravidade e prejuízos cognitivos na Esquizofrenia (DICKERSON *et al.*, 2007). Algumas opções terapêuticas têm sido testadas no

sentido de reduzir resposta inflamatória nesses pacientes, sem resultados consistentes ainda.

2.3.6.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS E HORMONAIS

Alterações hormonais já foram bem descritas, especialmente no gênero masculino, com agressividade mais latente. Mecanismos propostos abrangem a elevação da testosterona plasmática, através do aumento do número de receptores de LH (Hormônio Luteinizante) nas células de Leydig (LIM *et al.*, 2013; ZGHAIR *et al.*, 2015). Além disso, as citocinas inflamatórias produzidas em consequência à infecção pelo *T. gondii* já demonstraram afetar diretamente o eixo HPA (Hipotálamo-hipófise-adrenal) e aumentam o nível de glicocorticoides (TURNBULL *et al.*, 1995).

Estudo recente, envolvendo metaboloma, identificou 19 metabólitos séricos que são diferentemente regulados em camundongos infectados por *T. gondii*, comparados ao controles. Os achados incluem alterações no metabolismo de aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos e vitaminas (ZHOU *et al.*, 2015 e 2016).

2.3.6.4 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E ESTRESSE OXIDATIVO

Citocinas pró-inflamatórias associadas à infecção pelo *T. gondii*, especialmente IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ , induzem ativação de vias apoptóticas pelo aumento da liberação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, ROS e RNS, respectivamente. Há, também, ativação de células imunes e uma série de ações inflamatórias que irão culminar em excitotoxicidade e dano celular (JONES *et al.*, 2006). O aumento da glutamina, gerado pela conversão do glutamato pelos astrócitos, pode gerar mais espécies reativas ROS e RNS e, conseqüentemente, danos ao DNA, proteínas e lipídios.

Outro mecanismo autoimune estaria relacionado à produção de anticorpos contra os receptores NMDA, gerando prejuízos cognitivos (HUERTA *et al.*, 2006). Não se sabe, ainda, se esses auto-anticorpos são produzidos pela infecção, no entanto, tem sido reportado que a IgG para Toxoplasmose pode apresentar reação cruzada com epítomos neurais, incluindo para o receptor de

NMDA (BIRNER *et al.*, 2000). Também é possível que haja uma redução na expressão desses receptores, como ocorre de forma similar à infecção congênita ao citomegalovírus.

De forma análoga, há evidências de que auto-anticorpos podem afetar cognição, emoções e comportamento e são cruciais nas alterações cerebrais induzidas pelo Lúpus Eritematoso Sistêmico, principalmente pela ligação dos auto-anticorpos aos receptores de NMDA (HUERTA *et al.*, 2006).

2.3.6.5 ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS

Um dos mecanismos propostos é a hipometilação, induzida pelo *T. gondii*, nas regiões promotoras da vasopressina, que levaria a uma maior ativação dos neurônios vasopressinérgicos após exposição a urina dos gatos (VYAS *et al.*, 2014). Também foram descritos retração dendrítica na amígdala basolateral de roedores infectados, contribuindo para diminuição do medo (MITRA *et al.*, 2013).

Alterações de transcrição gênica e níveis de proteínas relacionadas aos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e glutamatérgico, foram observadas para a infecção pelo *T. gondii* tipo I (XIAO *et al.*, 2013), enquanto que o sorotipo III e II não mostraram impacto sobre esses sistemas. Cabe destacar que os níveis de RNAm para TOD2, enzima do ciclo quinurênico, em esquizofrênicos foram encontrados altos, pelo estudo de Miller e colaboradores (2014).

A figura 3 sintetiza as alterações bioquímicas relacionadas à infecção pelo *T. gondii*:

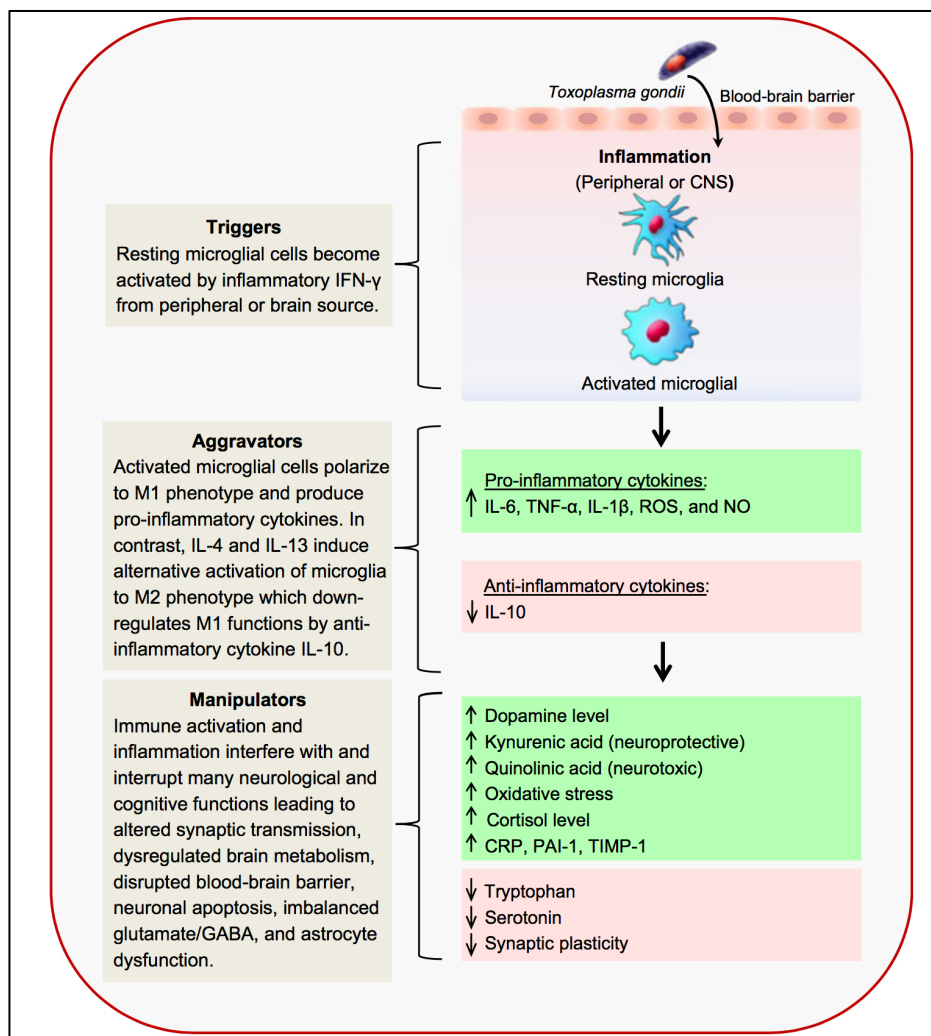


Figura 3: Principais alterações bioquímicas no cérebro humano induzidas pelo *T. gondii*.

(ELSHEIKHA *et al.*, 2016)

2.3.7 Antipsicóticos com ação antiparasitária

Nos últimos anos, descobriu-se que algumas medicações psicotrópicas possuíam efeitos antiparasitários. O estudo pioneiro conduzido por Jones-Brando (2003), mostrou atividade antiparasitária, *in vitro*, superior ao trimetoprim, contra fibroblastos infectados, para haloperidol e ácido valpróico/valproato, sendo que risperidona, flufenazina, quetiapina e carbamazepina obtiveram ação moderada. Lítio não mostrou o efeito citado. Já em 2006, pesquisadores realizaram medidas comportamentais e histológicas em ratos infectados por *T. gondii* e o haloperidol teve resultados tão bons quanto os

padronizados para Toxoplasmose, além de reduzido número de células neurais e gliais infectadas (WEBSTER, 2006). Estudos posteriores mostraram pouco ou nenhum efeito antiparasitário relacionado à clozapina (GOODWIN *et al.*, 2011).

Isso levou à hipótese de que o sucesso das medicações para Esquizofrenia poderia estar implicado na redução da atividade parasitária do *T. gondii* e levantou uma série de dúvidas acerca do uso potencial desses fármacos no tratamento agudo da Toxoplasmose. Alguns ensaios foram conduzidos mas com vieses importantes e sem achados significativamente relevantes até o momento.

O principal mecanismo proposto envolve a inibição do fluxo de cálcio pelos canais iônicos nas membranas do parasita.

2.3.8 Repercussão em sintomatologia e gravidade

Há um acúmulo de evidências apontando para uma maior gravidade clínica em relação aos pacientes esquizofrênicos soropositivos para Toxoplasmose e 3 estudos mostraram sintomatologia mais intensa, com alucinações, delírios e pensamento desorganizado mais graves (WANG *et al.*, 2006; AMMINGER *et al.*, 2007; HOLUB *et al.*, 2013). Em acréscimo, Holub (2013) e Fond (2015) encontraram maior número e duração de hospitalização e tentativas de autoextermínio, doses medias mais altas de antipsicóticos e episódios de depressão mais frequentes ao longo da vida. Outro estudo recente mostrou a probabilidade 15 vezes maior dos esquizofrênicos com sorologia positiva para *T. gondii* em ter um curso mais contínuo da doença (CELIK, *et al.*, 2015), além de períodos de internação psiquiátrica mais prolongados (HOLUB *et al.*, 2013). Foi observado aumento da mortalidade, por Dickerson e colaboradores (2007), em estudo prospectivo de 5 anos de acompanhamento e amostra de 358 indivíduos com 8,6% de mortalidade dentre os esquizofrênicos soropositivos e 1,7% dentre os esquizofrênicos soronegativos ($p < 0,003$).

Foram descritas diferenças significativas entre gravidade dos sintomas positivos em pacientes de muito alto risco para psicose, além de nível aumentado de IgG para Toxoplasmose (AMMINGER *et al.*, 2007).

Em estudo envolvendo indivíduos de alto risco para psicose (*ultra-high risk*), verificou-se que a sorologia positiva para o *T. gondii* esteve significativamente relacionada a sintomas positivos mais graves e sintomas psiquiátricos no geral, avaliados pela escala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) (AMMINGER *et al.*, 2007). Horacek e colaboradores (2012) encontraram redução significativa no volume de substância cinzenta em tálamo, caudado, cíngulo medial, córtex occipital bilateral e hemisfério cerebelar esquerdo, em indivíduos esquizofrênicos infectados, áreas envolvidas na produção de sintomas positivos, desorganização e excitação.

Esquizofrênicos com sorologia positiva para *T. gondii* demonstraram curso mais deteriorado e sintomas positivos mais severos pela PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale* - HOLUB *et al.*, 2013), resultado não confirmado por estudo brasileiro recente conduzido por Campos-Carli e colaboradores (2017).

Ainda não está claro se as cepas de *T. gondii* estão diferentemente associadas ao risco de psicose. Os estudos esbarram nas dificuldades de se obter amostras de DNA dos pacientes infectados para genotipagem. Xial e colaboradores (2009) mostraram maior predominância do efeito "psicótico" para o sorotipo I (OR 1,94 $p=0,03$).

Alguns estudos tentaram estabelecer diferenças a partir do subtipo psicopatológico da Esquizofrenia (paranoide, catatônica, indiferenciada e residual) mas não houve diferenças estatisticamente significativas, como é o caso do estudo iraniano conduzido por Khademvatan e colaboradores (2014) e pelo estudo chinês conduzido por Karabulut e colaboradores (2015).

2.3.9 Repercussão em cognição e funcionalidade

O dano neuronal e, conseqüentemente, o comprometimento cognitivo subjacente pode variar com a época em que se deu a transmissão, dado muitas vezes desconhecido na maioria dos estudos, conforme já explanado. Contaminações mais precoces seriam, em tese, mais deletérias às funções cerebrais dada a neurogênese em desenvolvimento.

A exposição ao *T. gondii* tem sido associada a déficits cognitivos tanto em esquizofrênicos quanto em indivíduos saudáveis. Um dos primeiros estudos a

fazer essa ligação foi em 1953, por Burkinshaw e colaboradores em uma instituição psiquiátrica, verificando que 89% dos soropositivos para Toxoplasmose apresentavam baixo quociente de inteligência ($QI < 70$). De forma similar, Wilson e colaboradores (1980) acompanharam um grupo de 24 crianças com Toxoplasmose congênita e encontraram 17% com déficit cognitivo grave (QI 36 a 62) e 25% cursaram com queda no QI ao longo do tempo. Em contraste, um estudo europeu com *follow-up* de 20 anos, não reportou queda no QI ou outra sequela significativa (KOPPE *et al.*, 1989). O grupo brasileiro comandado por Caiaffa (1993) encontrou soroprevalência de 54,8% entre crianças com retardo mental, comparadas a 29,3% em controles saudáveis.

Poucos estudos tem associado a infecção com déficits cognitivos mais sutis. Na tentativa de avaliar separadamente domínios cognitivos, em indivíduos infectados por *T. gondii* de 19 a 60 anos e sem histórico de doença mental, Yolken e colaboradores (2009) conduziram estudo importante cujos resultados evidenciaram maior prejuízo em memória tardia e memória imediata, com tendência à pior performance nos outros domínios. Em adição, outro grupo também evidenciou tempo menor de reação através de testes computadorizados, com uma perda de concentração mais rápida (HAVLICEK *et al.*, 2001). Recentemente, Pearce e colaboradores (2014) evidenciaram pior performance em testes cognitivos computadorizados, em homens e mulheres, que avaliaram tempo de reação, capacidade de codificação e memória de curto prazo. Em crianças de 12 a 16 anos, houve pior média de habilidades em leitura e memorização (MENDY *et al.*, 2015).

Considerando os achados de déficits cognitivos sutis na transmissão congênita, por Saxon e colaboradores (1973), torna-se plausível a hipótese de efeitos similares pode ocorrer em infecções tardias, em outras fases da vida (KANNAN *et al.*, 2012).

Estudos sobre os efeitos da infecção pelo *T. gondii* na disfunção cognitiva nos pacientes com Esquizofrenia são, ainda, inconclusivos. Holub e colaboradores (2013) não encontraram diferenças significativas na comparação de memória verbal, entre amostras de esquizofrênicos infectados e não-infectados. Já Brown e colaboradores (2009) mostraram pior desempenho em memória e funcionamento executivo em esquizofrênicos que tiveram exposição

pré-natal, comparados aos esquizofrênicos não-infectados. Cabe ressalva que, no estudo conduzido por Brown, a amostra era infectada tanto por *T. gondii* quanto por Influenza.

Esshili e colaboradores (2016) mostraram prejuízos funcionais significativamente relevantes em homens esquizofrênicos infectados por *T. gondii*, através da escala GAF (*Global Assessment of Functioning*).

O conjunto de evidências atuais não têm consistência suficiente para confirmar a hipótese de que a infecção pela Toxoplasmose esteja envolvida em prejuízos cognitivos na população com Esquizofrenia, tão pouco há estabelecido quais os domínios mais acometidos.

3 JUSTIFICATIVA

Sendo a Esquizofrenia uma entidade clínica complexa e heterogênea, com alta prevalência na população geral, esforços nas última décadas têm sido realizados no sentido de encontrar fatores relacionado a um melhor prognóstico cognitivo e funcional neste pacientes. A dificuldade em se obter uma remissão completa dos sintomas esbarra na baixa eficácia dos tratamentos atuais em controlar sintomas negativos e cognitivos da doença (ERHART *et al.*, 2006; STAHL *et al.*, 2007).

A extensa incapacidade gerada pode aumentar o risco dos indivíduos de desenvolver outros transtornos associados, como a depressão e o uso abusivo/dependência de substâncias. (LEUCHT *et al.*, 2007; NEWCOMER e HENNEKENS, 2007)

Há um número limitado de estudos que investigam a psicopatologia, o curso e o impacto cognitivo dos indivíduos com Esquizofrenia que são portadores da infecção latente, a despeito da evidência robusta de modificações comportamentais e neuroquímicas induzidos pelo agente (FLEGR *et al.*, 2003; FLEGR J. 2007). Estudos com avaliação de funcionalidade de forma pormenorizadas são mais raros ainda.

Nesse sentido, ampliar o entendimento dos fatores que podem estar relacionados a um pior desempenho global, faz-se necessário e poderia impactar no processo de tratamento e reabilitação dos pacientes. Partimos da

hipótese de que os indivíduos com Esquizofrenia que tenham sido expostos ao *T. gondii* em algum momento da vida, cursarão com maior gravidade de sintomas e pior *performance* cognitiva e, por conseguinte, repertório mais restrito do ponto de vista do funcionamento global.

Dessa forma, intervenções terapêuticas diferenciadas para essa população podem se fazer pertinentes no sentido de reabilitar socialmente e promover autonomia, além de atuar em estratégias preventivas, já que a Toxoplasmose é uma zoonose potencialmente prevenível.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

A pesquisa tem como objetivo geral a análise comparativa dos grupos de pacientes com Esquizofrenia e Toxoplasmose e com Esquizofrenia e sem Toxoplasmose, em relação ao perfil clínico, desempenho cognitivo e funcional.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos podem ser exemplificados quando subdivididos em quatro partes:

- 1) verificar se a infecção crônica pelo *Toxoplasma gondii* se comportaria como marcador de gravidade, de comprometimento cognitivo e funcional na Esquizofrenia;
- 2) verificar se a infecção aguda pelo *Toxoplasma gondii* se comportaria como marcador de gravidade, de comprometimento cognitivo e funcional na Esquizofrenia;
- 3) avaliar quais as funções cognitivas mais afetadas nas infecções agudas e crônicas;
- 4) avaliar quais domínios funcionais mais acometidos nas infecções agudas e crônicas;
- 5) avaliar se sintomas positivos ou negativos estão relacionados com déficits cognitivos ou prejuízo funcional.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo para a avaliação do perfil clínico, cognitivo e funcional dos pacientes com Esquizofrenia e Toxoplasmose, utilizando uma metodologia transversal em uma amostra clínica de conveniência da população brasileira acometida pelo transtorno mental.

5.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório Borges da Costa, anexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Localizado no *Campus* Saúde da UFMG, em Belo Horizonte – MG, trata-se de um centro universitário de referência na atenção à saúde pública de média e alta complexidade para toda a população do estado. O ambulatório de Esquizofrenias, que funciona no referido Anexo, é parte integrante da formação da Residência de Psiquiatria do HC-UFMG, conduzido por preceptoria experiente e residentes do último ano. A coleta de dados ocorreu no período de agosto de 2017 a abril de 2018.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes foram informados sobre a natureza voluntária do estudo e suas implicações. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2). A aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG, com número de parecer: ETIC 0434.0.203.000-10 está em anexo (ANEXO 1)

5.4 AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO

Foi oferecido um risco mínimo causado pela entrevista e aplicação das escalas que poderiam gerar algum desconforto ou constrangimento para os sujeitos da pesquisa. A coleta de dados aproveitou a oportunidade das consultas e retornos dos pacientes no próprio ambulatório de controle, minimizando tempo e custos. Houve risco mínimo inerente à coleta de sangue por meio de punção venosa, que foi realizada no laboratório da própria instituição, por equipe treinada.

5.5 AVALIAÇÃO DOS CUSTOS E FINANCIAMENTOS DO ESTUDO

Os custos, para a realização do estudo em questão, foram mínimos e não houve financiamentos de quaisquer fontes, dado que o local e os instrumentos utilizados são de rotina do serviço de psiquiatria do HC-UFMG. O laboratório utilizado para as análises sorológicas foi o da própria instituição, não onerando os pacientes ou pesquisadores.

5.6 AMOSTRA

5.6.1 Cálculo amostral

O cálculo do tamanho amostral baseou-se na seguinte fórmula
$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \cdot \delta}{E} \right)^2$$
, onde n – tamanho da amostra; $Z_{\alpha/2}$ – valor crítico para o grau de confiança desejado, usualmente 1,96 (95%); δ – desvio padrão populacional da variável; E – erro padrão, usualmente $\pm 5\%$ da proporção dos casos (precisão absoluta), conforme Miot (2011).

Os parâmetros para a estimativa foram baseados no estudo de Campos-Carli *et al.* (2017), que investigaram diferentes parâmetros clínicos em uma amostra de indivíduos brasileiros, infectados com *T. Gondii*, com diagnóstico de esquizofrenia. Considerando, desta forma, o desvio padrão referência no estudo supracitado, têm-se uma amostra de n=38 indivíduos por grupo.

5.6.2 Tipo de amostra

Amostra não probabilística, de conveniência, formada por indivíduos facilmente acessíveis, presentes no local e período do estudo, pacientes do serviço de Psiquiatria do HC-UFMG. Dois participantes foram excluídos em função da idade, um participante não concordou em assinar o TCLE e coletar sangue, dois participantes possuíam retardo mental comórbido e um participante era analfabeto declarado. A composição da amostra total resultou em 54 indivíduos, após preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão propostos.

5.6.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- ter entre 18 e 65 anos de idade;
- diagnóstico psiquiátrico de Esquizofrenia feito por dois psiquiatras, segundo o DSM – 5ª edição;
- concordar e assinar o TCLE.

5.6.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- retardo mental (conforme critério clínico);
- doenças neurológicas primárias;
- história prévia de trauma craniano ou tumor cerebral;
- diagnóstico sindrômico de demência;
- condições médicas gerais graves que possam afetar a estrutura e/ou a função cerebral, como encefalites ou meningite;
- analfabetismo relatado;
- intoxicação aguda/abstinência por drogas (conforme critério clínico);
- desligar-se da pesquisa;

5.6.5 Critérios para desligamento da pesquisa

Nenhum dos pacientes foi desligado do estudo por solicitação de sua exclusão através da retirada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.7 COLETA DE DADOS

Todos os participantes passaram por entrevista inicial para coleta de dados demográficos gerais, preenchimento do Questionário Socioeconômico (QSE) e orientações a cerca dos objetivos da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e ficando com cópia. Foram coletadas informações como escolaridade, estado civil, classe econômica (critério Brasil-IBGE) e critérios de gravidade da Esquizofrenia como número de internações e tentativas de autoextermínio (TAE), duração da doença e idade em que se iniciaram os sintomas. Foi realizada análise de prontuário de todos os participantes para verificação de comorbidades clínicas e psiquiátricas, doses atuais de medicações psicotrópicas usadas.

Após essa parte inicial, os participantes passaram pelos testes neuropsicológicos individualmente e sem acompanhantes, em local silencioso, com o menor estímulo sonoro possível. Os testes foram aplicados por profissionais treinados (Psiquiatra e Psicólogo integrantes da equipe de pesquisadores). O tempo de aplicação de cada teste foi variável, mas a bateria de testes tentou ser o mais breve possível, no intuito de tentar reduzir ao máximo o esgotamento cognitivo e, com isso, afetar nos resultados. O tempo total de aplicação da bateria cognitiva foi de, no máximo, 45 minutos. A aplicação As escalas de gravidade dos sintomas (Escala de Sintomas Positivos e Negativos na Esquizofrenia - PANSS) e de funcionalidade (FAST - Escala de Funcionalidade Rápida) foram aplicadas durante as consultas, pelos residentes de Psiquiatria do Ambulatório, que já acompanhavam os próprios pacientes há meses, como médicos assistentes. Os residentes de Psiquiatria do Ambulatório passaram por treinamento sobre técnicas de aplicação das referidas escalas, na tentativa de manterem uma padronização necessária.

Por fim, em última etapa, todos os participantes receberam pedido de exame laboratorial e foram direcionados ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG (LabHC-UFMG) para coleta e posterior análise das imunoglobulinas solicitadas, IgG e IgM. Os anticorpos para *T. gondii* IgG e IgM foram determinados pelo método de Eletroquimioluminescência amplificada

(ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), com sensibilidade de 8,0 UI/mL para IgG e 1,20 UI/mL para IgM.

5.8 INSTRUMENTOS UTILIZADOS NO ESTUDO

- Análise de prontuário e Questionário socioeconômico - QSE: aplicados a todos os participantes do estudo, para coleta de dados demográficos gerais, como escolaridade, estado civil, classe econômica (critério Brasil-IBGE), dados epidemiológicos, critérios de gravidade como internações e tentativas de autoextermínio (TAE), história familiar de Esquizofrenia, idade de início do primeiro surto e esquema medicamentoso mais recente;
- Entrevista Clínica do DSM-V – (APA, 2013): realizada pelos próprios residentes do Ambulatório, para confirmação do diagnóstico de Esquizofrenia baseando-se nos critérios diagnósticos do Manual;
- Escala de Sintomas Positivos e Negativos na Esquizofrenia/*Positive and Negative Syndrom Scale* – PANSS (KEY *et al.*, 1987): escala amplamente utilizada e com validação na população brasileira (HIGUCHI *et al.*, 2014) com vantagens de incluir suas dimensões fatoriais, confiabilidade, validade e entrevista estruturada. Permite mensurar a gravidade dos sintomas da Esquizofrenia, principalmente a intensidade da sintomatologia positiva e negativa (não foi utilizada a sub-escala geral). A graduação varia desde nota 1 (ausente) até nota 7 (extremo) em relação a intensidade, frequência e impacto sobre o comportamento do paciente. Total de 7 itens na sub-escala positiva e 7 itens na sub-escala negativa, tendo nota mínima de 7 pontos e nota máxima de 49 pontos em casa sub-escala. As informações são sobre os últimos sete dias e há melhor acurácia na aplicação com o paciente e acompanhante, além da observação do paciente durante a entrevista e relatos de profissionais que acompanham o paciente.
- Mini-Exame do Estado Mental/*Mini-Mental State Examination* – MMSE (FOLSTEIN *et al.*, 1975): trata-se de um dos instrumentos de rastreio

cognitivo mais usados no mundo, extensivamente replicado, traduzido e adaptado. No presente estudo, foi utilizada a versão brasileira do MMSE (BRUCKI *et al.*, 2003). Avalia, de forma breve, funções cognitivas específicas (orientação no tempo e no espaço, linguagem, memória e capacidade construtiva visual). O escore total vai de 0 a 30 pontos (LEZAK *et al.*, 2004) e há diferentes pontos de corte, dependendo do grau de escolaridade (BERTOLUCCI *et al.*, 1994). A validação e adaptação brasileira foi realizada por Bertolucci e colaboradores (1994).

- Bateria de Avaliação Frontal/*Frontal Assessment Battery* - FAB - (Dubois *et al.*, 2000): avalia os principais domínios do funcionamento executivo: pensamento abstrato, fluência, atenção seletiva, controle inibitório, planejamento motor e autonomia ambiental. É composta por 6 itens com gradação de 0 a 3 pontos em cada item (máximo 18 pontos) sendo que quanto maior o escore, mais preservadas estão as habilidades. É reconhecidamente um instrumento de rastreio das funções executivas e foi adaptada para o contexto brasileiro por Beato e colaboradores (2007).
- Teste do relógio/Clock Drawing Test - TR: Objetiva avaliar disfunções executivas, habilidades construtivas e visuoespaciais. De grande facilidade e rapidez na aplicação, não exigindo equipamentos nem materiais específicos, tem sido uma ferramenta da neurologia há décadas, especialmente no *screening* de quadros demenciais. Há várias versões do teste (SHULMAN *et al.*, 2000; LEZAK *et al.*, 2004) porém, a mais utilizada usa um círculo vazio (7 a 10cm diâmetro) previamente desenhado pelo examinador. Pede-se então ao paciente que desenhe o relógio completo, com ponteiros e números marcando hora definida pelo examinador (1:45h, ROYALL *et al.*, 1998). Desenho recomendado dentro do tempo de 5 minutos. Foi utilizada a correção do teste pelos critérios de Shulman (SHULMAN *et al.*, 2000) que aparenta ser simples e útil, com validação, variando da nota “0” (total inabilidade na representação) a “5” (relógio perfeito). A validação e adaptação do Teste do Relógio na população brasileira foi realizada por Atalaia-Silva e colaboradores (2008). O Teste

do Relógio também serve como indicador do funcionamento cognitivo global, correlacionando-se fortemente com o MMSE (HEINIK *et al.*, 2004) e com vários outros testes neuropsicológicos.

- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey/*Rey Auditory Verbal Learning Test* - RAVLT (TAYLOR *et al.*, 1959; LEZAK *et al.*, 1983; DE PAULA *et al.*, 2012): utilizada versão brasileira do teste, é de fácil aplicação, mensura o processamento da aprendizagem, evocação e reconhecimento da memória episódica verbal, sendo considerado padrão-ouro para essa função e extensivamente replicado em todo o mundo, com validação na população brasileira (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2000 e 2007). É sensível para detecção de déficits em memória verbal em esquizofrênicos (TORRES *et al.*, 2010). Consiste em 5 tentativas consecutivas de aprendizado e memorização de uma lista de 15 palavras, dissílabos de alta frequência no português brasileiro, (A1, A2, A3, A4 e A5), seguidas por uma lista de interferência (B1) com 15 palavras diferentes da lista A. Realizada evocação imediata após interferência (A6), espera-se 25 minutos de pausa para evocação tardia (A7). A última medida é o reconhecimento (REC) das 15 palavras treinadas em meio a lista com 20 distratores, próximos em fonética e semântica, e as 15 palavras de lista B. Os parâmetros avaliados no presente estudo, incluem a curva de aprendizado (dada pela SOMA de A1 a A5), o índice de interferência proativa ($IP = B1/A1$) que é a capacidade do indivíduo resistir aos efeitos dos distratores proativos, o índice de interferência retroativa ($IR = A6/A5$), que é avalia a interferência de um novo conteúdo na aprendizagem de um conteúdo anteriormente aprendido, e velocidade de esquecimento ($VE = A7/A6$) que avalia a vulnerabilidade do conteúdo aprendido à passagem do tempo.
- Fluência Fonológica e Semântica/*Controlled Oral Word Association* (SPREEN e STRAUSS, 2006): amplamente usados em diversas condições neuropsiquiátricas com o objetivo de avaliar a capacidade do indivíduo para manter o foco de atenção, bem como para realizar

ativamente a busca associativa através do uso de estratégias ou não e sua capacidade semântica. São avaliadas funções executivas, memória semântica e linguagem. É solicitado que o indivíduo diga o maior número possível de palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “S” (fluência fonológica) e depois o maior número de animais conhecidos (fluência semântica), sendo dado 1 minuto para cada letra e para os animais. É explicado ao participante que é proibido a conjugação verbal, nomes próprios, de lugares e palavras derivadas. É dado 1 ponto para cada palavra correta e chega-se a um escore total.

- *Teste Stroop/Stroop Test* (JENSEN e ROHWER, 1966; STROOP, 1935; SPREEN e STRAUSS, 2006): amplamente utilizado, com validação em população esquizofrênica (HANES *et al.*, 1996; MORITZ *et al.*, 2002). Objetiva avaliar controle inibitório, atenção e flexibilidade cognitiva. Existem várias versões do teste, sendo que utilizada por este estudo é a versão Victoria por ser mais breve (TRENERRY *et al.*, 1989). O teste consiste de três cartões, cada um contando seis linhas com quatro palavras em cada linha, em variações diferentes de quatro cores. A primeira tarefa é apenas identificar as cores na ordem apresentada no cartão 1, medindo-se tempo de execução (T1) e número de erros (E1). A segunda tarefa consiste em nomear as cores em que estão impressas quatro palavras diferentes no segundo cartão, medindo-se o tempo de execução (T2) e erros (E2). A última etapa, consiste em nomear as cores em que estão impressos nomes de outras cores, com medidas de tempo (T3) e execução (E3). Dessa forma, avalia-se a capacidade do indivíduo em inibir uma resposta automática, após interferências e estímulos distratores (KULAIF *et al.*, 2005).
- *Teste dos 5-pontos/Five-point Test* (SPREEN e STRAUSS, 2006): teste para avaliação das funções executivas, com propósito de produção de novas figuras, com duração limitada a 3 minutos para execução. É um teste de fluência de execução, similar à fluência verbal, desenvolvido por Regard e colaboradores (1982) e adaptado por Lee (1994) e avaliado em população esquizofrênica por Haker (2009). Em folha diagramada com

quadrados justapostos com 5 pontos no interior de cada um, é solicitado ao paciente que produza quantas figuras originais, sem repetição, que ele conseguir, conectando os pontos apenas com retas simples, sem retirar a caneta do papel. As possibilidades são de ligar de 2 a 5 pontos e o examinador fornece as informações uma única vez e realiza 2 desenhos apenas como modelos. Os escores avaliados foram o número absoluto de repetições, que traduzem perseverações, e a eficácia, dada pela porcentagem de desenhos novos sobre o total de desenhos.

- Escala de Funcionalidade Rápida/*Functional Assessment Short Test* - FAST (ROSA *et al.*, 2007): trata-se de instrumento de simples e rápida aplicação, que objetiva avaliar o comprometimento funcional dos pacientes psiquiátricos nos 15 dias que antecedem a entrevista. Possui 24 itens, divididos em 6 domínios: autonomia, funcionamento ocupacional, funcionamento cognitivo, aspectos financeiros, relacionamentos interpessoais, tempo de lazer. Cada item varia de escore 0 (nenhuma dificuldade a 3 (imensa dificuldade) e o escore global é dado pela soma dos itens (máximo de 72 pontos). Foi validado em população brasileira com Esquizofrenia crônica por Zortea e colaboradores (2012). Possui as vantagens de facilidade na aplicação e propriedades psicométricas consistentes e vem sendo utilizada em estudos epidemiológicos de larga escala.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas através do Software estatístico SPSS, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

A análise descritiva foi calculada para todos os dados sociodemográficos, para as características de gravidade clínicas da Esquizofrenia e para as escalas cognitivas e funcionais.

Nas comparações entre grupos do estudo, as variáveis categóricas foram analisadas através do teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de *Fisher*, para verificar a hipótese de independência das variáveis, sendo apresentados como número absoluto e frequência. A normalidade da distribuição dos dados

numéricos contínuos foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Utilizou-se, para análise de comparação das médias das variáveis contínuas, com distribuição normal gaussiana, o teste *t* de *student*, com representação através de média e desvio-padrão. Para a comparação das medianas das variáveis com distribuição não-normal, utilizou-se o teste *Mann-Whitney*, adotando-se a representação de mediana, mínimo e máximo. Todos os testes foram baseados em um nível de significância de 95% ($\alpha = 0.05$).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização demográfica e clínica da amostra

A amostra final foi composta por 54 participantes, sendo 26 do grupo de Esquizofrenia e IgG+ para Toxoplasmose (ESQIgG+) e 28 do grupo de Esquizofrenia e IgG- para Toxoplasmose (ESQIgG-).

Da amostra total, 25 (46,3%) participantes foram do sexo feminino, com distribuição aproximadamente regular dentro das faixas etárias estipuladas, com idade média de $43,7 \pm 13,5$ anos e com leve predomínio de participantes acima dos 50 anos (38,9%). A grande maioria foi de indivíduos solteiros, 37 do total (68,5%). A distribuição socioeconômica da amostra foi predominantemente de classes média a baixa, sendo que aproximadamente 76% enquadrou-se nas classes C1 a E, perfil já esperado e conhecido pelos profissionais que atuam no ambulatório em que se deu a coleta dos dados. Não houve indivíduos da classe A. O nível de escolaridade foi representativo do perfil da população assistida por este serviço de Psiquiatria da rede pública de saúde, com predomínio de baixa a média escolaridade e pouquíssimos casos acima de 11 anos (graduação), apenas 7 (13%).

Nenhum indivíduo teve resultado laboratorial positivo para IgM, que significou ausência de infecção aguda ou reativação em curso, na amostra analisada.

Na comparação entre os grupos IgG+ e IgG-, houve diferença estatística na variável sexo e idade, com predomínio de mulheres e maior média de idade

no grupo infectado. Com relação às outras variáveis demográficas, não houve diferenças estatísticas.

A Tabela 2 resume as características demográficas da amostra, comparando-se os dois grupos:

Tabela 3 - Características demográficas da amostra avaliada no estudo

Variáveis		ESQIgG- (28)	ESQIgG+ (26)	p-valor
Gênero	Feminino	9 (32,1%)	16 (61,5%)	0,030 ^{a*}
	Masculino	19 (67,9%)	10 (38,5%)	
Idade, anos		40,2 ± 13,6	47,4 ± 11,8	0,043 ^{b*}
Idade	< 30 anos	8 (28,6%)	2 (7,7%)	0,128 ^d
	30 a 39 anos	8 (28,6%)	5 (19,2%)	
	40 a 49 anos	4 (14,3%)	6 (23,1%)	
	> 50 anos	8 (28,6%)	13 (50,0%)	
Estado civil	Solteiro (a)	22 (78,6%)	15 (57,7%)	0,259 ^d
	Casado (a) / UE	4 (14,3%)	4 (15,4%)	
	Divorciado (a)	1 (3,6%)	4 (15,4%)	
	Viúvo (a)	1 (3,6%)	3 (11,5%)	
Classe socioeconômica	B1	2 (7,1%)	1 (3,8%)	0,621 ^d
	B2	4 (14,3%)	6 (23,1%)	
	C1	12 (42,9%)	7 (26,9%)	
	C2	5 (17,9%)	4 (15,4%)	
	D-E	5 (17,9%)	8 (30,8%)	
Escolaridade, anos		11 [3-15]	9 [4-15]	0,908 ^c
Escolaridade	1 a 4 anos	3 (10,7%)	2 (7,7%)	0,114 ^d
	5 a 8 anos	6 (21,4%)	11 (42,3%)	
	9 a 11 anos	17 (60,7%)	8 (30,8%)	

> 11 anos	2 (7,1%)	5 (19,2%)	
MMSE	25 [12-28]	25,5 [17-30]	0,283 ^c

Fonte: o autor

Legenda: ESQIgG+/-: Esquizofrênicos IgG positivos/negativos; UE: união estável; MMSE Mini-Exame do Estado Mental;

N (%) = número absoluto (porcentagem) / mediana [mínimo-máximo] / média ± DP

^a teste Qui-quadrado, com correção de *Pearson*

^b teste *t* de *student*

^c teste não-paramétrico *Mann-Whitney*

^d teste exato de *Fisher*

6.2 *T. gondii* e associação com parâmetros clínicos e gravidade

Quanto à avaliação de parâmetros de gravidade clínica, não foram encontrados resultados significativos para diferenciar os grupos, em relação à idade de início da Esquizofrenia, bem como sua duração, número de internações psiquiátricas e tentativas de autoextermínio. Esses dados não apontam para uma maior gravidade nos indivíduos infectados e portadores da forma latente da Toxoplasmose. No grupo ESQIgG+, estiveram menor número de participantes usuários de Clozapina, mas o resultado estatístico mostrou independência das variáveis em estudo.

Em relação à gradação e intensidade dos sintomas positivos e negativos da Esquizofrenia, mensurados pela escala PANSS, não houve diferenças significativas entre os escores das sub-escalas. O maior escore na escala negativa da PANSS em relação a escala positiva reflete amostragem com quadros cronicados em maioria, com predominância de sintomatologia negativa.

Tabela 4 – Associação com sintomatologia e gravidade clínica dos pacientes com Esquizofrenia, de acordo com a sorologia IgG para *T. gondii*

Variáveis	ESQIgG- (28)	ESQIgG+ (26)	p-valor
Idade de início da Esquizofrenia	23,5 [13-48]	27 [14-54]	0,123 ^c
Início precoce da Esquizofrenia	8 (28,6%)	2 (7,7%)	0,079 ^d
Início tardio da Esquizofrenia	3 (10,7%)	3 (11,5%)	1,000 ^d

Duração da doença	15,4 ± 9,4	18,7 ± 11,8	0,266 ^b
Número de internações	1 [0-4]	1 [0-30]	0,950 ^c
Número de TAE	0 [0-5]	0 [0-4]	0,361 ^c
Dose de equivalência Clorpromazina mg/dia	500 [250-1375]	458 [83-1541]	0,251 ^c
Uso de Clozapina	11 (39,3%)	4 (15,4%)	0,098 ^a
PANSS sub-escala positiva	10 [7-24]	10 [7-21]	0,753 ^c
PANSS sub-escala negativa	23 [8-47]	20,5 [7-43]	0,510 ^c

Fonte: o autor

Legenda: ESQIgG+/-: Esquizofrênicos IgG positivos/negativos; TAEs: tentativas de autoextermínio, PANSS: Escala de sintomas positivos e negativos.

N (%) = número absoluto (porcentagem) / mediana [mínimo-máximo] / média ± DP

^a teste Qui-quadrado, com correção de *Pearson*

^b teste *t* de *student*

^c teste não-paramétrico *Mann-Whitney*

^d teste exato de *Fisher*

6.3 *T. gondii* e associação com parâmetros cognitivos

A avaliação da cognição dos pacientes com Esquizofrenia obteve um padrão similar de resultados, quando comparados os grupos com e sem infecção latente. Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação ao desempenho cognitivo medido pelas escalas FAB, RAVLT, *Stroop*, 5-pontos, Fluências verbal e semântica e pelo Teste do Relógio.

No teste de memória RAVLT, dois participantes do grupo ESQIgG+ apresentaram afastamento do padrão dos dados (*outliers*) para a variável “soma” e foram subtraídos da análise dessa variável.

Tabela 5 – *Performance* cognitiva dos pacientes com Esquizofrenia, de acordo com a sorologia IgG para *T. gondii*

Variáveis		ESQIgG- (28)	ESQIgG+(26)	p-valor
Teste do relógio		3 [0-5]	4 [1-5]	0,276 ^c
FAB		11 [4-16]	10 [5-18]	0,986 ^c
RAVLT	Soma*	25 [9-42]	29 [15-41]	0,061 ^c
	IP	0,7 [0-4]	0,7 [0,2-2]	0,793 ^c
	IR	0,7 [0-1,6]	0,8 [0,1-1,1]	0,221 ^c

VE		1 [0-4]	1 [0,5-3]	0,313 ^c
Fluência Semântica (Animais)		12,5 [4-34]	13 [5-23]	0,633 ^c
Fluência Fonológica (FAS)		23 [5-42]	22,5 [2-49]	0,822 ^c
Stroop	Tempo 1 (<i>segundos</i>)	26,5 [14-72]	26 [13-69]	0,835 ^c
	Erros T1	0 [0-6]	0 [0-8]	0,800 ^c
	Tempo 2 (<i>segundos</i>)	29,5 [15-90]	35 [16-108]	0,842 ^c
	Erros T2	0 [0-8]	0 [0-9]	0,576 ^c
	Tempo 3 (<i>segundos</i>)	44 [21-103]	45,5 [23-136]	0,959 ^c
	Erros T3	0,5 [0-24]	2,5 [0-19]	0,507 ^c
5-pontos	Repetições	10 [1-76]	9 [1-37]	0,597 ^c
	Eficácia	59,3% ± 20%	57,6% ± 22%	0,774 ^b

Fonte: o autor

Legenda: ESQIgG+/-: Esquizofrênicos IgG positivos/negativos; FAB: Bateria de Avaliação Frontal; RAVLT: Teste aprendizagem auditivo-verbal de Rey; IP: Interferência Proativa; IR: Interferência retroativa; VE: Velocidade de Esquecimento; *Stroop*: Teste *Stroop*

N (%) = número absoluto (porcentagem) / *mediana* [mínimo-máximo] / *média* ± *DP*

^a teste Qui-quadrado, com correção de *Pearson*

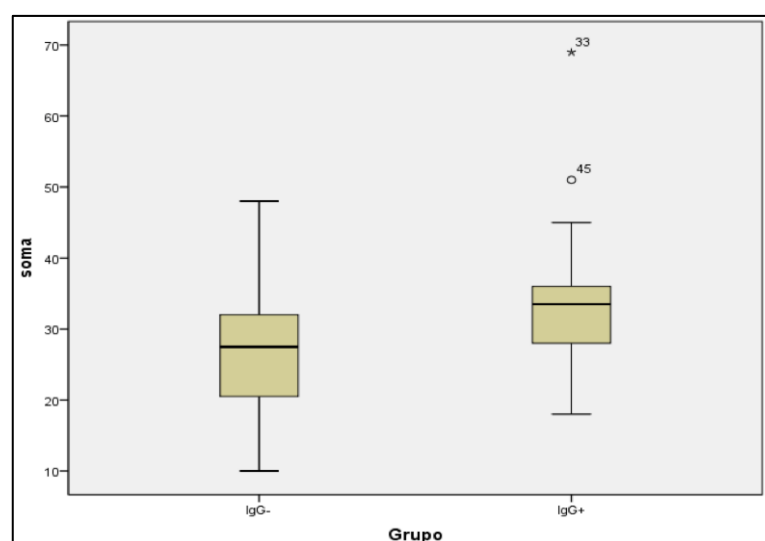
^b teste *t* de *student*

^c teste não-paramétrico *Mann-Whitney*

^d teste exato de Fisher

* Soma sem outliers

Figura 4: Outliers no grupo ESQIgG+ na variável Soma (teste RAVLT)



6.4 *T. gondii* e impacto em funcionalidade global

A avaliação da funcionalidade foi feita pela escala de aplicação rápida, FAST, composta por 6 domínios que tentam mensurar os prejuízos na vida diária dos indivíduos.

O escore total e os escores dos 6 subitens da escala FAST obtiveram distribuição normal, exceto o item “finanças”, que teve distribuição não normal. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados, tanto em relação à soma total da escala, quanto para os subitens analisados separadamente.

Tabela 6 – Avaliação funcional dos pacientes com Esquizofrenia, de acordo com a sorologia IgG para *T. gondii*

Variáveis	ESQIgG- (28)	ESQIgG+(26)	p-valor
FAST total	33,3 ± 17,9	33,4 ± 14,7	0,975 ^b
FAST subitens			
- Autonomia	5 ± 3,3	4,8 ± 3,4	0,869 ^b
- Trabalho	8,6 ± 4,5	8,8 ± 4,3	0,867 ^b
- Cognição	6,2 ± 3,8	6,6 ± 3,4	0,686 ^b
- Finanças	3 [0-6]	2 [0-6]	0,866 ^a
- Relações interpessoais	8 ± 4,1	8 ± 3,5	0,942 ^b
- Lazer	2,6 ± 1,8	2,5 ± 1,6	0,821 ^b

Fonte: o autor

Legenda: ESQIgG+/-: Esquizofrênicos IgG positivos/negativos; FAST: *Functional Assessment Short Test*

N (%) = número absoluto (porcentagem) / mediana [mínimo-máximo] / média ± DP

^a teste não-paramétrico *Mann-Whitney*

^b teste *t* de *student*

7 DISCUSSÃO

O presente estudo foi conduzido com o objetivo de comparar pacientes com Esquizofrenia que tiveram, em algum momento de suas vidas, exposição aguda ou crônica ao *T. gondii* e aqueles sem exposição, tomando como base o corpo de evidências até o momento propostas em relação aos mecanismos lesivos desse agente no tecido cerebral e toda a gama de repercussões comportamentais e cognitivas, já evidenciadas por estudos prévios (FLEGR J., 2007; ELSHEIKHA *et al.*, 2016).

Todas as análises foram feitas comparando-se dois grupos: indivíduos com Esquizofrenia e sorologia positiva para Toxoplasmose (ESQIgG+) e indivíduos com Esquizofrenia e sorologia negativa para Toxoplasmose (ESQIgG).

A amostra sendo de conveniência e levando em conta as particularidade de um ambulatório do SUS e a necessidade da pesquisa acontecer dentro da dinâmica de funcionamento do local, resultou-se em um número final limitado de participantes (n = 54). Cabe ressaltar que a amostra é característica de um serviço público brasileiro, com perfil de pacientes com baixa escolaridade e nível socioeconômico, polimedicados e com comorbidades clínicas diversas. Não se trata de ambulatório atrelado a internação psiquiátrica, há relativa estabilidade dos quadro psicóticos que tem características predominantemente crônicas, com perfil sintomatológico mais homogêneo (sintomas negativos mais proeminentes).

No sentido de minimizar o viés de aplicação, os testes escolhidos levaram em conta a facilidade e rapidez na aplicação e cada teste foi realizado sempre pelo mesmo aplicador/pesquisador. Considerando o contexto do Ambulatório, não foi possível a realização de uma avaliação neuropsicológica completa e abrangente, que exigiria enorme gasto de tempo por paciente, treinamento diferenciado dos pesquisadores e adesão. Como as análises laboratoriais ocorreram idealmente em última etapa, após a aplicação dos testes, nosso estudo clínico teve um comportamento "duplo-cego", em que pesquisadores e participantes desconheciam o status sorológico no momento de aplicação dos testes e escalas, da mesma forma que em Holub e colaboradores (2013).

A aplicação de duas importantes escalas, PANSS e FAST, foi realizada pelos residentes de Psiquiatria do HC-UFMG do último ano, que permanecem em estágio no Ambulatório de Esquizofrenias durante 12 meses seguidos. O objetivo foi de obtenção de parâmetros mais fidedignos sobre o funcionamento

global e características do quadro psicótico de cada paciente, já que eles acompanhavam os pacientes há, no mínimo, 5 meses do início da coleta de dados. Todos os residentes receberam previamente treinamento técnico para aplicação e interpretação das escalas.

Nas análises sorológicas não houve nenhum resultado positivo para infecção aguda, ou seja, a IgM de todos os participantes foi negativa. Dessa forma, diante da infecção crônica ou latente, caracterizada pela IgG positiva, surge o problema da imprecisão em que ocorreu a infecção, já que o tempo de exposição e a idade poderiam estar intimamente relacionadas ao grau de lesão cerebral induzido pelo agente, levando a comprometimentos cognitivo e funcional distintos. Em tese, as infecções intrauterinas e nos primeiros anos de vida teriam potencial de dano neural maior, com implicações no neurodesenvolvimento e aumento do risco de forma mais impactante no desenvolvimento de transtornos mentais futuros (MORTENSEN *et al.*, 2007). Contudo, infecções em outros estágio da vida poderiam também levar a aumento do risco e alterações neurocognitivas mais sutis (YOLKEN *et al.*, 2009). A idade mais avançada, encontrada no grupo ESQIgG+ com significância estatística ($p = 0,043$), poderia ser explicada pelo maior chance de infecção dada a idade mais avançada no referido grupo. Porém, na análise estratificada pelas faixas etárias, as variáveis se mostraram independentes.

Em acréscimo, o nível dos títulos das imunoglobulinas poderiam ter papel fundamental no grau de lesão (SUTTERLAND *et al.*, 2015), porém não houve disponibilidade para análise no laboratório em que se deu a pesquisa. Um aumento dos títulos de IgG após reativação da infecção latente poderia, além de associar à piora clínica, induzir alterações neuropsiquiátricas sutis (SEVER *et al.*, 1988). Dessa forma, a análise quantitativa poderia associar o grau de disfunção cognitiva aos títulos encontrados na amostra e relacionar com o esperado decaimento dos títulos ao longo dos anos (BROWN *et al.*, 2005).

Sabendo-se que alguns antipsicóticos já demonstraram atividade antiparasitária (JONES-BRANDO *et al.*, 2003), podendo impactar no nível dos títulos de imunoglobulinas (WEBSTER *et al.*, 2006), não se pode descartar que o grau de disfunção cognitiva induzida pelos mecanismos imunológicos e pela ação direta do agente tenha sido suavizado. A amostra do presente estudo foi constituída de participantes, em sua maioria, polimedicados, com altas doses

médias de antipsicóticos, incluindo medicações anticolinérgicas, sabidamente causadoras de déficits cognitivos.

Outro achado importante foi a diferença estatística com relação ao sexo, com proporção maior de mulheres no grupo infectado, resultado similar ao de Khademvatan e colaboradores (2014), o mesmo não evidenciado por Wang e colaboradores (2006) e Xiao e colaboradores (2010). Alterações na cinética e quantidade de citocinas produzidas entre homens e mulheres infectados por *T. gondii*, podem explicar, em partes, essa diferença encontrada. Já demonstrado que doses maiores de IFG, TNF-alfa e ILC-10 produzidas por ratos masculinos infectados podem auxiliar no controle da multiplicação do parasita (ROBERTS *et al.*, 1995). Estudos com amostras maiores poderiam esclarecer melhor esta relação.

Uma idade de início precoce do primeiro surto, entre 13 a 20 anos – (TANDON *et al.*, 2009) bem como maior duração, em anos, da Esquizofrenia poderiam estar associadas à infecção pelo Toxoplasma, pela ação lesiva mais precoce e maior impacto neurodesenvolvimental. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos infectado e não-infectado, dado também encontrado por Dickerson e colaboradores (2007). Uma explicação pertinente seria justamente a imprecisão em se determinar o tempo de infecção, sendo possível neste caso, que as infecções no grupo IgG+ tenha ocorrido em fases mais tardias da vida. Estudos futuros com análise sorológica com avidéz de IgG poderiam auxiliar nesse aspecto. Também não houve associação com a Esquizofrenia de início tardio, após os 40 anos (HOWARD *et al.*, 2000).

Ainda em relação à gravidade, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao número absoluto de internações psiquiátricas ao longo da vida, duração do transtorno e de TAE, assim como Dickerson e colaboradores (2007). Holub e colaboradores (2013) encontraram que os esquizofrênicos com infecção latente gastaram mais tempo na última internação.

A despeito de algumas evidências relacionado a infecção pelo *T. gondii* e a gravidade dos sintomas, pela PANSS (sintomas positivos mais graves nos esquizofrênicos IgG+, $p = 0,020$ - HOLUB *et al.*, 2013), estudo brasileiro recente conduzido por Campos-Carli e colaboradores (2017), com amostra similar ao presente estudo, não encontrou diferenças estatísticas entre os grupos IgG+ e

IgG- com relação a sintomas positivos e negativos pela PANSS, assim como Park e colaboradores (2012). O tamanho da amostra e sua relativa estabilidade e homogeneidade ajudam a explicar esse resultado. Não foi aplicada a sub-escala geral da PANSS por ser extensa e ter domínio avaliados por outros testes neste estudo. O grupo chinês liderado por Wang (2006), encontrou diferenças estatísticas em relação aos sintomas positivos mais graves no grupo infectado (IgG+). Entretanto, encontraram sintomas negativos mais graves no grupo infectado e hipotetizaram que os esquizofrênicos mais “apáticos” teriam mais chance de se contaminar. A amostra do referido estudo era robusta ($n = 600$) e esse grupo trabalhou com pacientes em primeiro surto. Esshili e colaboradores (2016) trabalharam com amostra parecida ao presente estudo, de pacientes crônicos e evidenciaram homens infectados com sintomas negativos mais graves ($p = 0,066$).

Em relação à avaliação cognitiva propriamente, diversos fatores podem alterar as funções cognitivas dos pacientes e descartar esses fatores, ou controlar todos eles, parece tarefa difícil de ser operacionalizada na prática, além de gerar uma amostra distante do real. Diante dessa dificuldade, procuramos minimizar os possíveis vieses excluindo aqueles indivíduos com doenças clínicas graves que impactam nas funções cerebrais, doenças neurológicas ou com sequelas cerebrais, demências, quadros de intoxicação/abstinência recente à substâncias e retardo mental diagnosticado clinicamente, já que testes específicos para inteligência não puderam ser viabilizados.

Doenças clínicas diversas, como hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e dezenas de outras, podem impactar diretamente na vascularização e nutrição cerebral, afetando a cognição. No atual estudo, não foram incluídas na análise estatística as comorbidades clínicas por serem extremamente diversas e variadas.

Medicações, especialmente aquelas com efeito anticolinérgico, podem prejudicar as funções cognitivas causando desde alterações sutis até quadro confusionais agudos, com rebaixamento do nível de consciência. Além disso, grande parte dos antipsicóticos provocar efeitos sedativos, que já demonstraram alentar a psicomotricidade, reduzir reflexos atencionais e prejudicar a recuperação de memória e o desempenho executivo (MORRENS *et al.*, 2008). Dado que a grande maioria dos pacientes com Esquizofrenia, do presente

estudo, são polimedicados, incluindo uso de mais de um antipsicótico, estudos focando no impacto de medicações na *performance* cognitiva são necessários para avaliar especificamente este ponto.

Os participantes da pesquisa usam, em sua maioria, antipsicóticos de segunda geração (ou atípicos). Em nossa análise, as medianas das doses de equivalência à Clorpromazina entre os grupos foram semelhantes, sem diferenças estatisticamente relevantes, resultado também encontrado por Campos-Carli (2017) e Holub (2013), sendo que nesse último, após estratificação, categorias de doses altas e doses excessivas, resultaram em diferença estatística a favor do grupo infectado ($p = 0,022$ e $p = 0,004$, respectivamente), aparentemente associando a infecção à pior resposta ao tratamento. Para o cálculo das doses de equivalência utilizou-se como parâmetro Leucht e colaboradores (2013 e 2014). Também não houve diferenças quanto ao uso do antipsicótico Clozapina entre os grupos, medicação usada nos casos refratários que, em tese, possuem maior gravidade clínica, achado semelhante a Holub (2013).

Como a escolaridade e a idade parece ter grande impacto na *performance* cognitiva (TORRES *et al.*, 2010), os idosos e analfabetos foram excluídos. Houve similaridade dos níveis educacionais entre os dois grupos estudados, tanto pela mediana quanto pela estratificação por anos de estudo. Os grupos foram adequadamente pareados pela pontuação do MMSE, teste de avaliação cognitiva global e mundialmente utilizado para este fim.

Em indivíduos saudáveis, sem histórico de transtorno mental, a infecção crônica pelo toxoplasma evidenciou alterações em memória imediata e memória tardia, com significância estatística (YOLKEN *et al.*, 2009). Na tentativa de avaliar o constructo memória, foi escolhido o RAVLT por ser padrão-ouro para avaliação de memória verbal, de fácil aplicação e reproduzido em larga escala, incluindo população esquizofrênica. Em amostra saudável, o RAVLT mostrou correlação significativa com idade e nível educacional (MAGALHÃES e HAMDAN, 2010), a primeira influenciando negativamente os escores e a segunda, positivamente. Torres (2010) concluiu que, na amostra esquizofrênica, IR se mostrou mais sensível que IP. Estudos prévios, como em Holub e colaboradores (2013), não mostraram diferenças em relação aos grupos de esquizofrênicos com e sem infecção pelo *T. gondii*, pelo o RAVLT. Importante

ressaltar que, no presente estudo, dois *outliers* foram eliminados da avaliação específica da variável “soma” por terem sido considerados um possível erro de execução na tarefa ou viés em relação ao alto nível educacional dos participantes, padrão não esperado na população de pacientes.

Com relação aos testes de função executiva, como o Teste do Relógio e 5-pontos, também não houve diferenças significativas. Estudos longitudinais mostraram que a idade afeta sutilmente o desenho do relógio, com piora da *performance* sendo mais notória após os 70 anos, além do nível educacional (MARCOPULOS *et al.*, 1997). Idade e gênero não parecem impactar nos escores do teste de 5-pontos e o impacto do nível educacional parece limitado (LEE *et al.*, 1997; REGARD *et al.*, 1982) sendo que esse teste seria mais sensível para detectar disfunções frontais, com maior tendência a perseveração e queda da performance, resultado já foi descrito em pacientes com TOC (SCHMIDTKE *et al.*, 1988).

Na avaliação da atenção e do controle inibitório, também não houve diferenças significantes entre os grupos. A idade associa-se a um pior desempenho no teste *Stroop* (TROYER *et al.*, SPIELER, 1996; KRISTENSES, 2006) e alguns estudos concluem que o nível educacional também pode ser um influenciador (STRAUSS *et al.*, 2006; SEO *et al.*, 2008).

Ambos os grupos avaliados pontuaram de forma similar nas fluências fonológica e categórica. Diversos autores demonstraram declínio das fluências com a idade e nível educacional (BACKMAN *et al.*, 2004; ACEVADO *et al.*, 2000). Em meta-análise, Henry e Crawford (2005) evidenciaram maior prejuízo na fluência semântica, comparada à fluência fonológica, em população esquizofrênica, sugerindo comprometimento no armazenamento semântico.

Como o presente estudo, muitos estudos não demonstraram qualquer associação entre a infecção latente pelo toxoplasma e as funções cognitivas na Esquizofrenia (SHIRTS *et al.*, 2008; YOLKEN *et al.*, 2011).

Importante ressaltar que o impacto lesivo que o agente pode causar no tecido cerebral pode variar com inúmeros fatores, desde predisposição genética individual, *status* imunológico, carga de protozoários, tempo e idade de infecção, parte do cérebro mais afetada e sorotipos. Diferentes genótipos e virulências de cepas do *T. gondii* estão provavelmente associadas a potenciais

neuropatogênicos distintos (DARDE ML., 2004). Idealmente, estudos com definição de genotipagem, trariam informações importantes nesse quesito.

Não foram encontrados estudo que aplicaram a FAB na amostra com Esquizofrenia e Toxoplasmose. Segundo Beato (2007), o nível educacional está bastante associado ao desempenho na bateria frontal. Em nossa análise, o escore geral não mostrou diferenças significativas entre os grupos.

Amostras grandes fornecem mais oportunidades para controlar os diversos fatores de confusão, como todos citados acima. Dessa forma, a ausência de resultados pode também se dever, em partes, ao tamanho da amostra, que foi fator limitante para prosseguir com análise multivariada.

O presente estudo agrega aos demais estudos da área, já que, até a presente data, os que tiveram objetivo semelhante na mesma população clínica brasileira não utilizaram ferramentas mais precisas de mensurar déficits cognitivos e, por vezes mais sutis, através dos testes neuropsicológicos utilizados e tão pouco avaliaram funcionalidade de forma sistematizada, por domínio do funcionamento psicossocial, como pretende a FAST. Avaliar desempenho funcional demanda tempo e habilidades específicas na aplicação de escalas mais completas e sofisticadas, como a CIF (Classificação Internacional de Funcionalidade), que exigiria dos participantes sessões extras com acompanhante, de difícil aplicabilidade no contexto em que se deu o atual estudo.

8 LIMITAÇÕES

Uma possível limitação do estudo foi o fato de ter sido realizado com uma amostra pequena, de conveniência, composta por pacientes crônicos com Esquizofrenia, com comorbidades clínicas variadas e polimedicados. Controlar variáveis como medicações e doenças clínicas, diretamente relacionadas à disfunções cognitivas, poderia ajudar a reduzir o viés de avaliação cognitiva. Além disso, controlar outros diagnósticos psiquiátricos comórbidos, como depressão, faz-se pertinente dada a grande prevalência das comorbidades psiquiátricas na população esquizofrênica.

A ausência da avaliação quantitativa dos títulos de imunoglobulina bem como a genotipagem do *T. gondii* não permitiu uma análise mais detalhada e

completa do potencial patogênico da infecção e a repercussão em gravidade, cognição e funcionalidade. Estimar o tempo em que se deu a infecção é um desafio encontrado em todos os estudos na área.

9 PERSPECTIVAS

Drogas antiparasitárias podem ter o potencial de melhorar o perfil cognitivo dos pacientes com Esquizofrenia e Toxoplasmose e impactar na resposta ao tratamento (SHIBRE *et al.*, 2009), como já evidenciado por Prasad e colaboradores (2012) com melhora da memória verbal e de trabalho, pela administração de Valacyclovir em esquizofrênicos infectados por herpes Simplex 1, por exemplo. Da mesma forma, antipsicóticos e estabilizadores de humor com ação antiparasitária poderia compor e potencializar os regime de tratamento protocolados para Toxoplasmose (JONES-BRANDO *et al.*, 2003; WEBSTER *et al.*, 2006). Ainda não há evidências robustas o suficiente para adotar a terapia antiparasitárias nos pacientes com esquizofrenia na prática clínica. Diversos ensaios clínicos estão em andamento (YOLKEN *et al.*, 2009).

Além disso, sendo a Toxoplasmose uma zoonose prevenível e com repercussões diversas para o feto, uma política mais assertiva de rastreio e tratamento precoce das infecções perinatais que acometem as gestantes pode trazer desfechos mais favoráveis à saúde mental da prole, com consequências inclusive em nível de saúde pública.

Uma melhor compreensão do papel etiopatogênico do *T. gondii* na Esquizofrenia é de fundamental importância e poderia incluir a dosagem das imunoglobulinas como *screening* básico para a população esquizofrênica, com perspectivas de melhora cognitiva e de resposta ao tratamento.

10 CONCLUSÕES

Apesar de dezenas de estudos conduzidos para evidenciar a relação entre Toxoplasmose e Esquizofrenia, ainda permanece controverso se o agente infeccioso possui, de fato, papel etiológico no desenvolvimento do transtorno mental e o impacto clínico, cognitivo e funcional envolvido.

É provável que somente a infecção pelo *T. gondii* não seja suficiente para causar o transtorno mental, mas pode se comportar como um fator de risco a mais interagindo com fatores de predisposição genética, em determinados estágios de vulnerabilidade do neurodesenvolvimento.

O presente estudo não encontrou associação estatística entre a infecção pelo Toxoplasma e os marcadores de gravidade clínica avaliados na amostra de esquizofrênicos, bem como no desempenho cognitivo e funcional, achados reproduzidos por diversos outros estudos citados.

Estudos de coorte envolvendo amostras grandes e controlando fatores de confusão são fundamentais para de entender melhor o papel patogênico do *T. gondii* na gravidade do quadro psicótico e no potencial prejuízo cognitivo e funcional da Esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

ACEVEDO, A.; LOEWENSTEIN, D. A.; BARKER, W. B., et al. Category fluency test: Normative data for English- and Spanish-speaking elderly. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 6, p. 760–769, 2000

ACHIM, A. M.; LEPAGE, M. Episodic Memory-Related Activation in schizophrenia: Meta-Analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 187, p. 500-509, 2005.

ALEMAN, A.; HIJMAN, R.; DE HAAN, E. H.; et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. **The American Journal of Psychiatry**, v. 156, p. 1358-1366, 1999.

ALEMAN, A.; HIJMAN, R.; DE HAAN, E. H.; KAHN, R. S. Memory impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. **Am. J. Psychiatry** v. 156, p. 1358-1366, 1999.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5**. Artmed Editora, 2014. ISBN 8582710895.

AMMINGER G. P.; MCGORRY P. D.; BERGER G. E.; et al. Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk of psychosis. **Biological Psychiatry**, V. 61, p. 1215-1221, 2007.

ANDERS, S.; KINNEY, D.K. Abnormal immune system development and function in schizophrenia helps reconcile diverse findings and suggests new treatment and prevention strategies. **Brain Research**, v. 18, p. 1617-1693-112, 2015.

ARIAS, I.; SORLOZANO, A.; VILLEGAS, E.; et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 136, p. 136-128, 2012.

ARLING, T.; YOLKEN, R. H.; LAPIDUS, M.; et al. Toxoplasma gondii antibody titres and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 197, p. 905-908, 2009.

ATALAIA-SILVA, K. C.; LOURENÇO, R. A. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 42, p. 930-937, 2008.

BACKMAN, L.; WAHLIN, A.; SMALL, B. J.; HERLITZ, A.; WINBLAD, B.; FRATIGLIONI, L. Cognitive functioning in aging and dementia: The Kugsholmen project. **Aging Neuropsychology & Cognition**, v. 11, p. 212-244, 2004

BARCH, D.M.; SMITH, E. The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, v. 64, p. 11-17, 2008.

BARR, C. E.; MEDNICK, S. A.; MUNK-JORGENSEN, P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. **Arch Gen Psychiatry**, v. 47, p. 869-874, 1990.

BEATO, R.G.; NITRINI, R.; FORMIGONI, A.P.; CARAMELLI, P. Brazilian version of the frontal assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. **Dement Neuropsychol**, v. 1, p. 59-65, 2007

BENJAMINS, J. A.; NEDELKOSKA, L.; LISAK, R. P. Adrenocorticotropin hormone 1-39 promotes proliferation and differentiation of oligodendroglial progenitor cells and protects from excitotoxic and inflammation-related damage. **J Neurosci Res**, v. 92, p. 1243-1251, 2014.

BENNEDSEN, B. E.; MORTENSEN, P. B.; OLESEN, A. V.; HENRIKSEN, T. B. Congenital malformations, stillbirths, and infant deaths among children of women with schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 58, p. 674-679, 2001.

BERDOY, M.; WEBSTER, J. P.; MACDONALD, D. W. Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii. **Proc R Soc Lond B**, v. 267, p. 1591-1594, 2000.

BERENREITEROVÁ, M; FLEGR, J; KUBĚNA, A. A.; NĚMEC, P. The distribution of Toxoplasma gondii cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. **PLoS One**, v. 6, e28925, 2011.

BERTOLUCCI, P. H. F.; BRUCKI, S. M. D.; CAMPACCI, S. R.; JULIANO, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, p. 1-7, 1994.

BEVERLEY, J. K. A.; FLECK, D. G.; KWANTES, W. Age-sex distribution of various diseases with particular reference to toxoplasmic lymphadenopathy. **J**

Hyg (Camb), v. 76, p. 215-228, 1976.

BILDER, R. M.; REITER, G.; BATES, J.; et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. **J. Clin. Experiment Neuropsychol**, v. 28, p. 270-282, 2006.

BIRNER, P.; GATTERBAUER, B.; DROBNA, D.; BERNHEIMER, H. Molecular mimicry in infectious encephalitis and neuritis: binding of antibodies against infectious agents on western blots of human nervous tissue. **J Infect.** v. 41, p. 32-38, 2000.

BLACKWELL, J. M.; ROBERTS, C. W.; ALEXANDER, J. Influence of genes within the MHC on mortality and brain cyst development in mice infected with *Toxoplasma gondii*: kinetics of immune regulation in BALB H-2 congenic mice. **Parasite Immunol**, v. 15, p. 317-324, 1993.

BLOMSTRO, M. A.; KARLSSON, H.; WICKS, S.; et al. Maternal antibodies to infectious agents and risk for non-affective psychoses in the offspring – a matched case-control study. **Schizophr Res**, v. 140, p. 25-30, 2012.

BOWIE, C.R.; LEUNG, W. W.; REICHENBERG, A.; et al. Predicting schizophrenia patients' real world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. **Biol. Psychiatry**, v. 63, p. 505-511, 2008.

BOZIKAS, V. P.; KOSMIDIS, M. H.; GAMVRULA, K.; et al. Clock drawing test in patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 121, p. 229-238, 2004.

BROOKS, J. M.; CARRILLO, G. L.; SU, J.; LINDSAY, D. S.; FOX, M. A.; BLADER, I. J. *Toxoplasma gondii* infections alter GABAergic synapses and signaling in the central nervous system. **MBio**, v. 6, p. (6):e01428-15, 2015.

BROWN, A. S.; BEGG, M. D.; GRAVENSTEIN, S.; et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 61, p. 774-780, 2004.

BROWN, A. S.; COHEN, P.; HARKAVY-FRIEDMAN, J.; et al. A.E. Bennett research award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 49, p. 473-486, 2001.

BROWN, A. S.; SCHAEFER, C. A.; QUESENBERRY, C. P. JR.; LIU, L.; BABULAS, V. P.; SUSSEER, E. S. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. **Am J Psychiatry**, v. 162, p. 767-773, 2005.

BROWN, A. S.; VINOGRADOV, S.; KREMEN, W. S.; et al. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 166, p. 683-690, 2009.

BRUCKI, S.M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.H.; OKAMOTO, I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003

BURKINSHAW, J.; KIRMAN, B. H.; SORSBY, A. Toxoplasmosis in relation to mental deficiency. **Br. Med.**, v. 1, p. 702-704, 1953.

CAIAFFA, W. T.; CHIARI, C. A.; FIGUEIREDO, A. R.; et al. Toxoplasmosis and mental retardation: report of a case-control study. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 88, p. 253-261, 1993.

CAMPOS-CARLI, S. M.; VIEIRA, E. L. M.; ROCHA, N/ P.; OLIVEIRA, K.; GUIMARÃES, F. C.; BARBOSA, I. G.; BARROS, J. L. V. M.; OKUSAGA, O.; MARTINS-FILHO, O. A.; SALGADO, J. V.; TEIXEIRA, A. L. Toxoplasma gondii infection and chronic schizophrenia: is there any association? **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 44, n. 6, p. 145, 2017.

CARDNO, A. G.; MARSHALL, E. J.; COID, B.; MACDONALD, A. M.; RIBCHESTER, T. R.; DAVIES, N. J.; et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the maudsley twin psychosis series. **Arch Gen Psychiatry**, v. 56, p. 162-168, 1999.

CARPENTER, W. T.; HEINRICHS, D. W.; WAGMAN, A. M. I.; Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. **Am. J. Psychiatry**, v. 145, p. 578-583, 1988.

CARRUTHERS, V. B.; SUZUKI, Y. Effects of toxoplasma gondii infection on the brain. **Schizophr Bull**, v. 33, p. 745-751, 2007.

CELIK, T.; KARTALCI, S.; ATAS, O.; et al. Association between latent toxoplasmosis and clinical course of schizophrenia - continuous course of the disease is characteristic for Toxoplasma gondii-infected patients. **Folia Parasitol (Praha)**, v. 62, 2015.

COOK, T. B.; BRENNER, L. A.; CLONINGER, C. R.; et al. "Latent" infection with toxoplasma gondii: association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. **J Psychiatr Res.**, v. 60, p. 87-94, 2015.

COSCIA, F.; FAVAB, G.A. Staging of Mental Disorders: Systematic Review. **Psychother Psychosom**, v. 34, p. 82:20 - DOI: 10.1159/000342243

DARDE, M. L. Genetic analysis of the diversity in Toxoplasma gondii. **Ann Ist Super Sanita**, v. 40, p. 57-63, 2004.

Davies, L. M.; Drummond, M. F. Economics and schizophrenia: the real cost. **Br J Psychiatry Suppl.**, v25, p. 18-21, 1994.

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**, v. 33, p. 737-740, 2007.

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**, v. 93,

p. 261-265, 2007.

DICKERSON, F.; STALLINGS, C.; ORIGONI, A.; VAUGHAN, C.; KHUSHALANI, S.; YANG, S.; YOLKEN, R. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 143, p. 198-202, 2013

DICKINSON, D.; RAMSEY, M. E.; GOLD, J. M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 64, p. 532-542, 2007.

DUBEY, J. P.; BEATTIE, C. P. Toxoplasmosis of animals and man. Boca Raton, FL: Crc Press. Chapter 1, General Biology: Section V, **Epidemiology and epizootiology**, p. 24, 1988.

DUBEY, J. P.; LAGO, E. G.; GENNARI, S. M.; SU, C.; JONES, J. L. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. **Parasitology**, v. 10, p. 1-50, 2012.

DUBEY, J. P.; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissue cysts. **Clin Microbiol Rev**, v. 11, p. 267-299, 1998.

DZITKO, K.; STACZEK, P.; GATKOWSKA, J.; DLUGONSKA, H. Toxoplasma gondii: serological recognition of reinfection. **Exp Parasitol**, v. 112, p. 134-137, 2006.

EACK, S. M.; NEWHILL, C. E. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr. Bull**, v. 33, p. 1225-1237, 2007.

ELSHEIKHA, H. M.; BÜSSELBERG, D.; ZHU, X. Q. The known and missing links between toxoplasma gondii and schizophrenia. **Metab Brain Dis**, v. 31, p. 749-759, 2016.

ERHART, S. M.; MARDER, S. R.; CARPENTER, W. T. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. **Schizophr. Bull**, v. 32, p. 234-237, 2006.

EVANS, A. K.; STRASSMANN, P. S.; LEE, I. P.; SAPOLSKY, R. M. Patterns of Toxoplasma gondii cyst distribution in the forebrain associate with individual variation in predator odor avoidance and anxiety-related behavior in male Long-Evans rats. **Brain Behav Immun**, v. 37, p. 122-133, 2014.

FABIANI S.; PINTO, B.; BONUCCELLI, U.; BRUSCHI, F. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. **J Neurol Sci**, v. 351, p. 3-8, 2015.

FEKADU, A.; SHIBRE, T.; CLEARE, A. J. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders – overview of evidence and mechanisms. **Folia Parasitol**, v. 57, p. 105-113, 2010.

FERREIRA, JUNIOR B. C.; BARBOSA, M. A.; BARBOSA, I. G.; HARA, C.; ROCHA, F. L. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul**, v. 32, p. 57-63, 2010.

FIORAVANTI, M.; CARLONE, O.; VITALE, B.; et al. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. **Neuropsychol. Rev**, v. 15, p. 73-95, 2005.

FLEGR, J. Effects of Toxoplasma on human behavior. **Schizophr Bull**, v. 33, p. 757-760, 2007.

FLEGR, J. Schizophrenia and toxoplasma gondii: an undervalued association? **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 13, p. 817-820, 2015.

FLEGR, J.; HAVLÍČEK, J.; KODYM, P.; MALY, M.; SMAHEL, Z. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. **BMC Infect Dis**, v. 2, p. 11, 2002.

FLEGR, J.; PREISS, M.; KLOSE, J.; HAVLICEK, J.; VITAKOVA, M.; KODYM, P. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite Toxoplasma gondii Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? **Biol Psychol**, v. 63, p. 253-268, 2003.

FLYCKT, L.; MATTSSON, M.; EDMAN, G.; et al. Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. **J. Clin. Psychiatry**, v. 67, p. 916-924, 2006.

FOLSOM, D. P.; HAWTHORNE, W.; LINDAMER, L.; et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. **Am. J. Psychiatry**, v. 162, p. 370-376, 2005.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. 'Mini- Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, p. 189-198, 1975

FOND, G.; BOYER, L.; GAMAN, A.; et al. Treatment with anti-toxoplasmic activity (tata) for toxoplasma positive patients with bipolar disorders or schizophrenia: a cross-sectional study. **J Psychiatr Res**, v. 63, p. 58-64, 2015.

FUKS, J. M.; ARRIGHI, R. B. G.; WEIDNER, J. M.; KUMAR MENDU, S.; JIN, Z.; WALLIN, R. P.; RETHI, B.; BIRNIR, B.; BARRAGAN, A. GABAergic signaling is linked to a hypermigratory phenotype in dendritic cells infected by Toxoplasma gondii. **PLoS Pathog**, v. 8, e1003051, 2012.

FUSAR-POLI, P.; PEREZ, J.; BROOME, M.; et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. **Neurosci. Biobehav Rev**, v. 31, p. 465-484, 2007.

GASKELL, E. A.; SMITH, J. E.; PINNEY, J. W.; WESTHEAD, D. R.; MCCONKEY, G. A. A unique dual activity amino acid hydroxylase in Toxoplasma gondii.

Plos One, v. 4, p. E4801, 2009.

GATKOWSKA, J.; WIECZOREK, M.; DZIADEK, B.; DZITKO, K.; DLUGONSKA, H. Sex-dependent neurotransmitter level changes in brains of *Toxoplasma gondii* infected mice. **Exp Parasitol**, v. 133, p. 1-7, 2013.

GOODWIN, D. G.; JEANNINE, S. S.; DAVID, S. L. Evaluation of five antischizophrenic agents against *Toxoplasma gondii* in human cell cultures. **The Journal of parasitology**, v. 97.1, p. 148-151, 2011.

GOTTESMAN, I. Schizophrenia genesis: the origin of madness. **Ney York: Freeman**, 1991.

GRIMWOOD, B.; O'CONNOR, G.; GAAFAR, H. A. Toxofactor associated with *Toxoplasma-gondii* infection is toxic and teratogenic to mice. **Infect Immun**, v. 42, p. 1126-1135, 1983.

GUIDETTI, P.; SCHWARCZ, R.; 3-Hydroxykynurenine and quinolinate: pathogenic synergism in early grade Huntington's disease? **Adv Exp Med Biol**, v. 527, p. 137-145, 2003.

GUILLEMIN, G. J.; MEININGER, V.; BREW, B. J. Implications for the kynurenine pathway and quinolinic acid in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurodegener Dis**, v. 2, p. 166-176, 2006.

HAKER, H.; ROSSLER, W. Empathy in schizophrenia: impaired resonance. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 259, p. 352–361, 2009 - DOI 10.1007/s00406-009-0007-3

HALL, S.; RYAN, M.; BUXTON, D. The epidemiology of *Toxoplasma* infection. In JOYNSON, D. H. M.; WREGHITT, T. G. *Toxoplasmosis: a Comprehensive Clinical Guide*. **Cambridge, Cambridge University Press**, p. 58-124, 2001.

HAMDANI N, DABAN-HUARD C, LAJNEF M et al. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. **J Affect Disord**, v. 148, p. 444-448, 2013.

HAMIDINEJAT, H.; GHORBANPOOR, M.; HOSSEINI, H.; ALAVI, S. M.; NABAVI, L.; JALALI, M. H.; BOROJENI, M. P.; JAFARI, H.; MOHAMMADALIGOL, S. *Toxoplasma gondii* infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia. **Int J Infect Dis**, v. 14, p. 978-981, 2010.

HANES, K. R.; ANDREWES, D. G.; SMITH, D. J.; PANTELIS, C. A brief assessment of executive control dysfunction: Discriminant validity and homogeneity of planning, set shift, and fluency measures. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 11, p. 185–191, 1996

HAROON, F.; HÄNDEL, U.; ANGENSTEIN, F.; GOLDSCHMIDT, J.; KREUTZMANN, P.; LISON, H.; FISCHER, K. D.; SCHEICH, H.; WETZEL, W.; SCHLÜTER, D.; BUDINGER, E. *Toxoplasma gondii* actively inhibits neuronal function in chronically infected mice. **PLoS One**, v. 7, e35516, 2012.

HAVLICEK, J.; GASOVM, Z.; SMITH, A. P.; ZVMRA, K.; FLEGR, J. Decrease in psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. **Parasitology**, v. 122, p. 515-520, 2001.

HEINIK, J.; SOLOMESH, I.; BECKMAN, P. Correlation between the CAMCOG, the MMSE, and three clock drawing tests in a specialized outpatient psychogeriatric service. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 38, p. 77-84, 2004.

HENNEKENS, C. H.; HENNEKENS, A. R.; HOLLAR, D.; CASEY, D. E. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. **Am Heart J**, v. 150, p. 1115-1121, 2005.

HENRIQUEZ, S. A.; ALEXANDER, J.; ROBERTS, C. W.; PRATT, J. Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. **Neuroimmunomodulation**, v. 16, p. 122-133, 2009.

HENRY, J. D.; CRAWFORD, J. R. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. **Cognit Neuropsychiatry**, v. 10, p. 1-33, 2005.

HERRMANN, N.; KIDRON, D.; SHULMAN, K. I.; KAPLAN, E.; BINNS, M.; SONI, J.; LEACH, L.; FREEDMAN, M. The use of clock tests in schizophrenia. **General Hospital Psychiatry**, v. 21, p. 70-73, 1999.

HIGUCHI, C.H.; ORTIZ, B.B.; BERBERIAN, A.A.; NOTO, A.; *et al.* Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil – convergent validation of the Brazilian version. **Rev Bras Psiquiatr** 2014

HINZE-SELCH, D.; DÄUBENER, W.; EGGERT, L.; ERDAG, S.; STOLTENBERG, R.; WILMS, S. A controlled prospective study of toxoplasma gondii infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence. **Schizophr Bull**, v. 33, p. 782-788, 2007.

HOFF, A.; SVETINA, C.; SHIELDS, G.; *et al.* Ten-year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. **Schizophr. Res.**, v. 78, p. 27-34, 2005.

Holliman, R. E. Toxoplasmosis, behaviour and personality. **J Infect**, v. 35, p. 105-110, 1997.

HOLUB, D.; FLEGR, J.; DRAGOMIRECKÁ, E.; *et al.* Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand**, v. 127, p. 227-238, 2013.

HORACEK, J.; FLEGR, J.; TINTERA, J.; *et al.* Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (vbm) study. **World J Biol Psychiatry**, v. 13, p. 501-509, 2012.

HOWARD, R.; RABINS, P. V.; SEEMAN, M. V.; JESTE, D. V. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international

consensus. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, p. 172-178, 2000.

HUERTA, P. T.; KOWAL, C.; DEGIORGIO, L. A.; VOLPE, B. T.; DIAMOND, B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. **Acad Sci USA**, v. 103, p. 678-683, 2006.

HUERTA, P. T.; KOWAL, C.; DEGIORGIO, L. A.; VOLPE, B. T.; DIAMOND, B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 103, p. 678-683, 2006.

JENSEN, A.; ROHWER, J. The Stroop color-word test: a review. **Acta Psychologica**, v. 25, p. 36-93, 1966

JOBÉ, T. H.; HARROW, M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. **Can. J. Psychiatry**, v. 50, p. 892-900, 2005.

JONES-BRANDO, L.; TORREY, E. F.; YOLKEN, R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. **Schizophrenia research**, v. 62, n. 3, p. 237-244, 2003.

JONES, J. L.; KRUSZON-MORAN, D.; SANDERS-LEWIS, K.; WILSON, M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade. **Am J Trop Med Hyg**, v. 77, p. 405-410, 2007.

JONES, J. L.; LOPEZ, A.; WILSON, M.; SCHULKIN, J.; GIBBS, R. Congenital toxoplasmosis: a review. **Obstet Gynecol Surv**, v. 56, p. 296-305, 2001.

JONES, M. R.; QUINTON, L. J.; SIMMS, B. T.; LUPA, M. M.; KOGAN, M. S.; MIZGERD, J. P. Roles of interleukin-6 in activation of STAT proteins and recruitment of neutrophils during *Escherichia coli* pneumonia. **J Infect Dis**, v. 193, n. 3, p. 360-369, 2006.

KAMERKAR, S.; DAVIS, P. H. *Toxoplasma* on the brain: Understanding host-pathogen interactions in chronic CNS infection. **J Parasitol Res**, 2012.

KANNAN, G.; PLETNIKOV, M. V. *Toxoplasma gondii* and cognitive deficits in schizophrenia: an animal model perspective. **Schizophrenia Bulletin**, v. 38, n. 6, p. 1155-1161, 2012.

KARABULUT, N.; BILGIÇ, S.; GUROK, M. G.; KARABOGA, F. Is there any role of latent toxoplasmosis in schizophrenia disease? **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 78, n. 9, p. 533-537, 2015.

KASPER, L. H. *Toxoplasma* Infection. In: FAUCI, A. S.; BRANWALD, E.; ISSELBACHER, K. J.; Et al. Eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 14th Ed. New York: **Mcgraw-Hill**, p. 1197-1202, 1998.

KEEFE, R. S. E.; BILDER, R. M.; DAVIS, S. M.; et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with schizophrenia in the catie trial. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 64, p. 633-647, 2007.

KESHAVAN, M. S.; TANDON, R.; BOUTROS, N.; NASRALLAH, H. A. Schizophrenia, "Just The Facts". What We Know In 2008. Part 3: Pathophysiology. **Schizophr. Res**, v. 106, p. 89-107, 2008.

KHADEM VATAN, S.; KHAJEDDIN, N.; IZADI, S.; YOUSEFI, E. Investigation of anti-Toxocara and anti-toxoplasma antibodies in patients with schizophrenia disorder. **Schizophr Res Treatment**, v. 2014, n. 230349, 2014.

KHADEM VATAN, S.; KHAJEDDIN, N.; SAKI, J.; IZADI-MAZIDI, S. Effect of toxoplasmosis on personality profiles of Iranian men and women. **S. Afr. J. Sci.**, v. 109, p. 1-4, 2013.

KHADEM VATAN, S.; SAKI, J.; KHAJEDDIN, N.; IZADI-MAZIDI, M.; BELADI, R.; SHAFIEE, B.; SALEHI, Z. Toxoplasma gondii Exposure and the Risk of Schizophrenia. **Jundishapur J Microbiol**, v. 7, 2014.

KOPPE, J. G.; ROTHOVA, A. Congenital toxoplasmosis: a long-term follow-up of 20 years. **Int Ophthalmol**, v. 13, p. 387–390, 1989.

KOSUGI, I.; KAWASAKI, H.; TSUCHIDA, T.; TSUTSUI, Y. Cytomegalovirus infection inhibits the expression of n-methyl-d-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and primary neuronal cultures. **Acta Neuropathol**, v. 109, p. 475-482, 2005.

KREMEN, W. S.; SEIDMAN, L. J.; FARAONE, S. V.; TSUANG, M. T. Decline in cross-sectional studies of schizophrenia: methodology and interpretation. **Psychiatry Res**, v. 158, p. 181-194, 2008.

KRUSZON-MORAN, D.; MCQUILLAN, G. M. Seroprevalence of six infectious diseases among adults in the United States by race/ethnicity: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Adv Data**, v. 352, p. 1-9, 2005.

KULAIF, T. O teste de cores e palavras de Stroop modificado para analfabetos. **Dissertação de mestrado, Universidade de Sao Paulo**, Sao Paulo. 2005

KUSBECI, O. Y.; MIMAN, O.; YAMAN, M.; AKTEPE, O. C.; YAZAR, S. Could Toxoplasma gondii have any role in Alzheimer disease? **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 25, p. 1–3, 2011.

LAWS, K. R. A Meta-analytic review of the Wisconsin card sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? **Cognit Neuropsychiatry**, v. 4, p. 1-30, 1999.

LEE, G. P.; LORING, D. W.; NEWELL, J.; MCCLOSKEY, L. Figural fluency on the Five-Point Test: Preliminary normative and validity data. **International Neuropsychological Society Program and Abstracts**, v. 1, p. 51, 1994

LEE, G. P.; STRAUSS, E.; LORING, D. W.; MCCLOSKEY, L.; HAWORTH, J. M. Sensitivity of figural fluency on the Five-Point Test to focal neurological disease. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 11, p. 59-68, 1997.

LEE, J.; PARK, S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. **J Abnormal Psychology**, v. 114, p. 599-611, 2005.

LEONARD, B.; MAES, M.; Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 36, p. 764-785, 2012.

LEUCHT, S.; BURKARD, T.; HENDERSON, J.; et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. **Acta Psychiatr Scand**, v. 116, p. 317-333, 2007.

LEUCHT, S.; CIPRIANI, A.; SPINELLI, L.; et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**, v. 382, p. 951-962, 2013.

LEUCHT, S.; SAMARA, M.; HERES, S.; PATEL, M. X.; WOODS, S. W.; DAVIS, J. M. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: The minimum effective dose method. **Schizophr. Bull**, v. 40, p. 314-326, 2014.

LEWEKE, F. M.; GERTH, C. W.; KOETHE, D.; KLOSTERKÖTTER, J.; RUSLANOVA, I.; KRIVOGORSKY, B.; et al. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 254, p. 4-8, 2003.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W. Neuropsychological assessment (4th Ed.). **New York: Oxford University Press**, 2004.

LIM, A.; KUMAR, V.; HARI DASS, S. A.; VYAS, A. Toxoplasma gondii infection enhances testicular steroidogenesis in rats. **Mol Ecol**, v. 22, p. 102-110, 2013.

LYONS, R. E.; MCLEOD, R.; ROBERTS, C. W. Toxoplasma gondii tachyzoite-bradyzoite interconversion. **Trends Parasitol**, v. 18, p. 198-201, 2002.

MALLOY-DINIZ, L. F.; DA CRUZ, M. F.; TORRES, V.; COSENZA, R. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 36, p. 79-83, 2000.

MALLOY-DINIZ, L. F.; LASMAR, V. A. P.; GAZINELLI, L. S. R.; FUENTES, D.; SALGADO, J. V. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 4, p. 324-329, 2007.

MARCOPULOS, B. A.; MCLAIN, C. A.; GIULIANO, A. J. Cognitive impairment or inadequate norms? **The Clinical Neuropsychologist**, v. 11, p. 111-131, 1997.

MARDER, S. M. D.; STROUP, S. T.; Pharmacotherapy for schizophrenia: Side effect management. In: **UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate**, Waltham, MA, 2016.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A Epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira De Psiquiatria**, v. 22, p. 15-17, 2000.

MCAFOOSE, J.; BAUNE, B. T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, p. 355-366, 2009.

MCCONKEY, G.A.; MARTIN, H.L.; BRISTOW, G.C.; WEBSTER, J.P. Toxoplasma gondii infection and behaviour – location, location, location? **The Journal of Experimental Biology**, v. 216, p. 113-119, sept 2012

MEDNICK, S. A.; MACHON, R. A.; HUTTUNEN, M. D.; BONNETT, D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. **Arch Gen Psychiatry**, v. 45, p. 189-192, 1988.

MENDY, A.; et al. Toxoplasma gondii seropositivity and cognitive functions in school-aged children. **Parasitology**, v. 142.09, p. 1221-1227, 2015.

MILLER, C. M.; BOULTER, N. R.; IKIN, R. J.; SMITH, N. C. The immunobiology of the innate response to Toxoplasma gondii. **Int J Parasitol**, v. 39, p. 23-39, 2009.

MIMAN, O.; KUSBECI, O. Y.; AKTEPE, O. C.; CETINKAYA, Z. The probable relation between Toxoplasma gondii and Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 475, p. 129-131, 2010.

MIMAN, O.; MUTLU, E. A.; OZCAN, O.; ATAMBAY, M.; KARLIDAG, R.; UNAL, S. Is there any role of Toxoplasma gondii in the etiology of obsessive-compulsive disorder? **Psychiatry Res**, v. 177, p. 263-265, 2010.

MINTO, A.; ROBERTS, F. J. The psychiatric complications of toxoplasmosis. **Lancet**, v. 1, p. 1180–1182, 1959.

MIOT, H.A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **J Vasc Bras**, v. 10, n. 4, 2011

MITRA, R.; SAPOLSKY, R. M.; VYAS, A. Toxoplasma gondii infection induces dendritic retraction in basolateral amygdala accompanied by reduced corticosterone secretion. **Dis Model Mech**, v. 6, p. 516-520, 2013.

MONROE, J. M.; BUCKLEY, P. F.; MILLER, B. J. Meta-analysis of anti-toxoplasma gondii IgM antibodies in acute psychosis - **Schizophrenia Bulletin**, v. 41, n. 4, p. 989-998, 2015.

MORISSET, S.; PEYRON, F.; LOBRY, J. R.; et al. Serotyping of Toxoplasma gondii: striking homogeneous pattern between symptomatic and asymptomatic infections within Europe and South America. **Microbes Infect**. 2008.

MORITZ, S.; BIRKNER, C.; KLOSS, M. Executive functioning in obsessive-

compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 17, p. 477–483, 2002

MORRENS, M.; HULSTIJN, W.; LEWI, P. J.; et al. Stereotypy in Schizophrenia. **Schizophr. Res.** 84, p. 397-404, 2006.

MORRENS, M.; HULSTIJN, W.; SABBE, B. The effects of atypical and conventional antipsychotics on reduced processing speed and psychomotor slowing in schizophrenia: a cross-sectional exploratory study. **Clin Ther**, v. 30, p. 684-692, 2008.

MORTENSEN, P. B.; NØRGAARD-PEDERSEN, B.; WALTOFT, B. L.; et al. Toxoplasma gondii as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. **Biol Psychiatry**, v. 61, p. 688–693, 2007.

NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; DA SILVA, A. G. Esquizofrenia: Teoria e Clínica, 1 ed., Porto Alegre: Artmed, 2015.

NEWCOMER, J. W.; HENNEKENS, C. H.; Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. **Jama**, v. 298, p. 1794-1796, 2007.

NIEBUHR, D. W.; MILLIKAN, A. M.; COWAN, D. N.; YOLKEN, R.; LI, Y.; WEBER, N. S. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. **Am J Psychiatry**, v. 165, p. 99-106, 2008.

NILSSON, E.; LICHTENSTEIN, P.; CNATTINGIUS, S.; MURRAY, R. M.; HULTMAN, C. M. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. **Schizophr Res**, v. 58, p. 221-229, 2002.

No Author. Is Insanity due to a microbe? **Sci Am**, v. 75, p. 303, 1896.

NOTARANGELO, F. M.; WILSON, E. H.; HORNING, K. J.; THOMAS, M. A.; HARRIS, T. H.; FANG, Q.; HUNTER, C. A.; SCHWARCZ, R. Evaluation of kynurenine pathway metabolism in Toxoplasma gondii-infected mice: implications for schizophrenia, **Schizophrenia Res.**, v. 152, p. 261-267, 2014.

NOVOTNA, M.; HANUSOVA, J.; KLOSE, J.; et al. Probable neuroimmunological link between toxoplasma and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host. **Bmc Infect Dis**, p. 5-54, 2005.

OKUSAGA, O.; DUNCAN, E.; LANGENBERG, P.; BRUNDIN, L.; FUCHS, D.; GROER, M. W.; GIEGLING, I.; STEARNS-YODER, K. A.; HARTMANN, A. M.; KONTE, B.; FRIEDL, M.; BRENNER, L. A.; LOWRY, C. A.; RUJESCU, D.; POSTOLACHE, T. T. Combined Toxoplasma gondii seropositivity and high blood kynurenine - Linked with nonfatal suicidal self-directed violence in patients with schizophrenia. **J Psychiatr Res**, v. 72, p. 74-8, 2016.

ORZACK, M. H.; KORNETSKY, C. Attention dysfunction in schizophrenia. **Arch gen psychiatry**, v. 14, p. 323-326, 1996.

PALMER, B. A.; PANKRATZ, V. S.; BOSTWICK, J. M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a re-examination. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 62, p. 247-253,

2005.

PAPPAS, G.; ROUSSOS, N.; FALAGAS, M. E. Toxoplasmosis snapshots: global status of toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. **International Journal For Parasitology**, v. 39, p. 1385-1394, 2009.

PARK, M. H.; KWON, Y. J.; JEONG, H. Y.; LEE, H. Y.; HWANGBO, Y.; YOON, H. J.; et al. Association between intracellular infectious agents and schizophrenia. **Clin Psychopharmacol Neurosci**, v. 10, p. 117-123, 2012.

PEARCE, B. D.; KRUSZON-MORAN, D.; JONES, J. L. The association of Toxoplasma gondii infection with neurocognitive deficits in a population-based analysis. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 49, n. 6, p. 1001-1010, 2014.

PENN, D. L.; SANNA, L. J.; ROBERTS, D. L. Social cognition in schizophrenia: an overview. **Schizophr. Bull.**, v. 34, p. 408-411, 2008.

PIEKARSKI, G. Behavioral alterations caused by parasitic infection in case of latent toxoplasma infection. **Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg**, v. 250, p. 403-406, 1981.

PRANDOVSKY, E.; GASKELL, E.; MARTIN, H.; DUBEY, J. P.; WEBSTER, J. P.; MCCONKEY, G. A. The neurotropic parasite toxoplasma gondii increases dopamine metabolism. **Plos One**, v. 6, E23866, 2011.

PRASAD, K. M.; WATSON, A. M.; DICKERSON, F. B.; YOLKEN, R. H.; NIMGAONKAR, V. L. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. **Schizophr. Bull.**, v. 38, p. 1137-1148, 2012.

RANGANATH, C.; MINZENBERG, M. J.; RAGLAND, D. J.; The Cognitive Neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, v. 64, p. 18-25, 2008.

REGARD, M.; STRAUSS, E.; KNAPP, P. Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. **Perceptual and Motor Skills**, v. 55, p. 839-844, 1982.

REICHENBERG, A.; HARVEY, P. D. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. **Psychol Bull**, v. 133, p. 833-858, 2007.

REICHENBERG, A.; WEISER, M.; CASPI, A.; et al. Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 28, p. 193-207, 2006.

ROBERTS, C. W.; CRUICKSHANK, S. M.; ALEXANDER, J. Sex-determined resistance to toxoplasma gondii is associated with temporal differences in

cytokine production. **Infect Immun**, v. 63, p. 2549-2555, 1995.

ROGHMANN, M. C.; FAULKNER, C. T.; LEFKOWITZ, A.; et al. Decreased seroprevalence for toxoplasma gondii in seventh day adventists in maryland. **Am J Trop Med Hyg**, v. 60, p. 790-792, 1999.

ROSSLER, A. R.; ROSSLER, W. The course of schizophrenic psychoses: what do we really know? A selective review from the epidemiological perspective. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.** v. 248, p. 189-202, 1998.

RYAN, M.; HALL, S. M.; BARRETT, N. J.; BALFOUR, A. H.; HOLLIMAN, R. E.; JOYNSON, D. H. Toxoplasmosis in England and Wales 1981 to 1992. **Commun Dis Rep CDR Rev**, v. 5, p. R13-R21, 1995.

SAEIJ, J. P.; BOYLE, J. P.; BOOTHROYD, J. C. Differences among the three major strains of toxoplasma gondii and their specific interactions with the infected host. **Trends Parasitol**, v. 21, p. 476-481, 2005.

SAXON, S. A.; KNIGHT, W.; REYNOLDS, D. W.; STAGNO, S.; ALFORD, C. A. Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis: a preliminary report. **J. Pediatr**, v. 82, p. 797-797, 1973.

SCHMIDTKE, K.; SCHORB, A.; WINKELMANN, G.; HOHAGEN, F. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. **Society of Biological Psychiatry**, v. 43, p. 666-673, 1988.

SCHNEIDER, K. Clinical Psychopathology. **Grune And Stratton**, New York. Translated By Hamilton, Mw, 1959.

SCHWARCZ, R.; HUNTER, C. A. Toxoplasma Gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? **Schizophr Bull**, v. 33, p. 652-653, 2007.

SCHWARCZ, R.; PELLICCIARI, R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 303, p. 1-10, 2002.

SCHWARCZ, R.; RASSOULPOUR, A.; WU, H. Q.; MEDOFF, D.; TAMMINGA, C. A.; ROBERTS, R. C. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 50, p. 521-530, 2001.

SCHWEITZER, L.; SU, E. H. Population density and the rate of mental illness. **Am J Public Health**, v. 67, p. 1165-1172, 1977.

SEEMAN, M. V. An Outcome measure in schizophrenia: mortality. **Can J Psychiatry**, v. 52, p. 55-60, 2007.

SEVER, J. L.; ELLENBERG, J. H.; LEY, A. C.; MADDEN, D. L.; FUCCILLO, D. A.; TZAN, N. R.; EDMONDS, D. M. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. **Pediatrics**, v. 82, p. 181-192, 1998.

SHEPHERD, M.; WATT, D.; FALLOON, I.; SMEETON, N. The natural history of

schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. **Psychol Med Monogr Suppl.**, v. 15, p. 1-46, 1989.

SHIBRE, T.; ALEM, A.; ABDULAH, A.; et al. Trimethoprim as adjuvant treatment in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Schizophr Bull**, v. 36, p. 846-851, 2009.

SHIRTS, B. H.; PRASAD, K. M.; POGUE-GEILE, M. F.; DICKERSON, F.; YOLKEN, R. H.; NIMGAONKAR, V. L. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 106, p. 268-74, 2008.

SHULMAN, K. I. Clock-Drawing: Is it the ideal cognitive screening test? **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 15, p. 548-561, 2000.

SITSKOORN, M. M.; ALEMAN, A.; EBISCH, S. J.; et al. cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr. Res.**, v. 71, p. 285-295, 2004.

SKALLOVÁ, A.; KODYM, P.; FRYNTA, D.; FLEGR, J. The role of dopamine in Toxoplasma-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. **Parasitology**, v. 133, p. 525-535, 2006.

SKALLOVA, A.; NOVOTNA, M.; KOLBEKOVA, P.; et al. Decreased level of novelty seeking in blood donors infected with toxoplasma. **Neuro Endocrinol Lett**, v. 26, p. 480-486, 2005.

SNITZ, B. E.; MACDONALD III, A. W.; CARTER, C. S.; Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative phenotypes. **Schizophr Bull**, v. 32, p. 179-194, 2006.

SPRONG, M.; SCHOTHORST, P.; VOS, E.; et al. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. **Br. J. Psychiatry**, v. 191, p. 5-13, 2007.

STAGNO, S.; DYKES, A. C.; AMOS, C. S.; HEAD, R. A.; JURANEK, D. D.; WALLS, K. An outbreak of toxoplasmosis linked to cats. **Pediatrics**, v. 65, p. 706-712, 1980.

STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. **Acta Psychiatr. Scand.**, v. 115, p. 4-11, 2007.

STIBBS, H. H. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in Toxoplasma gondii infected mice. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 79, p. 153-157, 1985.

STOMMEL, E. W.; SEGUIN, R.; THADANI, V. M.; SCHWARTZMAN, J. D.; GILBERT, K.; RYAN, K. A.; TOSTESON, T. D.; KASPER, L. H. Cryptogenic epilepsy: an infectious etiology? **Epilepsia**, v. 42, p. 436-438, 2001.

STROOP, J. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of Experimental Psychology**, v. 18, p. 643-661, 1935

SUTTERLAND, A. L.; FOND, G.; KUIN, A.; et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand**, v. 132, p. 161-179, 2015.

SZOKE, A.; SCHURHOFF, F.; MATHIEU, F.; et al. Tests of executive function in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. **Psychol Med**, v. 35, p. 771-782, 2005.

TABOAS, W.; MCKAY, D.; TAYLOR, S.; Does *Toxoplasma gondii* play a role in obsessive-compulsive disorder? **Psychiatry Res**, v. 198, p. 176-177, 2012.

TANDON, R.; NASRALLAH, A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. **Schizophrenia Research**, v. 110, p. 1-23, 2009.

TANYUKSEL, M.; UZUN, O.; ARAZ, E.; KORU, O.; BABUR, C. Possible role of toxoplasmosis in patients with first-episode schizophrenia. **Turk J Med Sci**, v. 40, p. 399-404, 2010.

TAYLOR, M. R.; LENNON, B.; HOLLAND, C. V.; CAFFERKEY, M. Community study of *Toxoplasma* antibodies in urban and rural schoolchildren aged 4 to 18 years. **Arch Dis Child**, v. 77, p. 406-9, 1997.

TORRES, I.J.; FLASHMAN, L.A.; O'LEARY, D.S.; ANDREASEN, N.C. Effects of retroactive and proactive interference on word list recall in schizophrenia **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 7, p. 481-490, 2001

TORREY, E. F.; BARTKO, J. J.; LUN, Z-R.; YOLKEN, R. H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: A Meta-Analysis. **Schizophr Bull**, v. 33, p. 729-736, 2007.

TORREY, E. F.; BARTKO, J. J.; YOLKEN, R. H. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. **Schizophrenia Bulletin**, v. 38, n. 3, p. 642-647, 2012.

TORREY, E. F.; TORREY, B. B.; BURTON-BRADLEY, B. G. The epidemiology of schizophrenia in Papua New Guinea. **Am J Psychiatry**, v. 131, p. 567-572, 1974.

TORREY, E. F.; YOLKEN, R. H. *Toxoplasma Gondii* And Schizophrenia. **Emerg Infect Dis**, v. 9, p. 1375-1380, 2003.

TOULOPOULOU, T.; PICCHIONI, M.; RIJSDIJK, F.; et al. Substantial Genetic Overlap Between Neurocognition And Schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, p. 1348-1355, 2007.

TRENERRY, M. R.; CROSSON, B.; DEBOE, J.; LEBER, W. R. Stroop Neuropsychological Screening Test. **Psychological Assessment Resources**, 1989

TURNBULL, A. V.; RIVIER, C. Regulation of the HPA axis by cytokines. **Brain Behav Immun**, v. 9, p. 253-275, 1995.

VAN HOOREN, S.; VERSMISSEN, D.; JANSSEN, I.; et al. Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. **Schizophr Res**, v. 103, p. 257-265, 2008.

VAN WINKEL, R.; MYIN-GERMEYS, I.; DE-HERT, M.; et al. The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery solved. **Acta Psychiar Scand**, v. 116, p. 119-124, 2007.

VAUTH, R.; RUSCH, N.; WIRTZ, M.; CORRIGAN, P. W. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? **Psychiatry Res.**, v. 128, p. 155-165, 2004.

VENKATASUBRAMANIAN, G.; DEBNATH, M.; Neuroimmunological aberrations and cerebral asymmetry abnormalities in schizophrenia: Select perspectives on pathogenesis. **Clin Psychopharmacol Neurosci**. v. 12, p. 8-18, 2014.

VYAS, A.; KIM, K. S.; GIACOMINI, N.; BOOTHROYD, J. C.; SAPOLSKY, R. M. Behavioral changes induced by Toxoplasma infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 104, p. 6442-6447, 2007.

WALLACE, G. D.; ZIGAS, V.; GAJDUSEK, D. C. Toxoplasmosis and cats in New Guinea. **Am J Trop Med Hyg**, v. 23, p. 8-14, 1974.

WANG, H. L.; WANG, G. H.; LI, Q. Y.; et al. Prevalence of toxoplasma infection in first-episode schizophrenia and comparison between toxoplasma-seropositive and toxoplasma-seronegative schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand**, v. 114, p. 40-8, 2006.

WANG, H. L.; XIANG, Y. T.; LI, Q. Y.; et al. The effect of artemether on psychotic symptoms and cognitive impairment in first-episode, antipsychotic drug-naïve persons with schizophrenia seropositive to Toxoplasma gondii. **J Psychiatr Res**, v. 53, p. 119-124, 2014.

WEBSTER, J. P. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. **Microbes Infect**, v. 3, p. 1037-1045, 2001.

WILSON, C. B.; REMINGTON, J. S.; STAGNO, S.; REYNOLDS, D. W. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. **Pediatrics**, v. 66, p. 767-774, 1980.

WITTING, P-A. Learning capacity and memory of normal and Toxoplasma-infected laboratory rats and mice. **Z Parasitenkd**, v. 61, p. 29-51, 1979.

WOODBERRY, K. A.; GIULIANO, A. J.; SEIDMAN, L. J.; Premorbid Iq in schizophrenia: a meta-analytic review. **Am. J. Psychiatry**, v. 165, p. 579-587, 2008.

XIAO, J.; BUKA, S. L.; CANNON, T. D.; et al. Serological pattern consistent with infection with type I Toxoplasma gondii in mothers and risk of psychosis among adult offspring. **Microbes Infect**, v. 11, p. 1011-1018, 2009.

XIAO, J.; JONES-BRANDO, L.; TALBOT, C. C. Jr.; YOLKEN, R. H. Differential

effects of three canonical toxoplasma strains on gene expression in human neuroepithelial cells. **Infect Immun**, v. 79, p. 1363-73, 2011.

XIAO, J.; LI, Y.; JONES-BRANDO, L.; YOLKEN, R. H. Abnormalities of neurotransmitter and neuropeptide systems in human neuroepithelioma cells infected by three Toxoplasma strains. **J Neural Transm**, v. 120, p. 1631-163, 2013.

XIAO, Y.; YIN, J.; JIANG, N.; XIANG, M.; HAO, L.; LU, H.; et al. Seroepidemiology of human Toxoplasma gondii infection in China. **BMC Infect Dis.**, v. 10:4, 2010.

YERELI, K.; BALCIOGLU, I. C.; OZBILGIN, A. Is toxoplasma gondii a potential risk for traffic accidents in turkey? **Forensic Sci Int.**, v. 163, p. 34-37, 2006.

YOLKEN, R. H.; BACHMANN, S.; RUSLANOVA, I.; LILLEHOJ, E.; FORD, G.; TORREY, E. F.; SCHROEDER, J. Antibodies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia. **Clin Infect Dis**, v. 32, p. 842- 844, 2001.

YOLKEN, R. H.; DICKERSON, F. B.; TORREY, E. F. Toxoplasma and Schizophrenia. **Parasite Immunol**, v. 31, p. :706-715, 2009.

YOLKEN, R. H.; TORREY, E. F.; LIEBERMAN, J. A.; YANG, S.; DICKERSON, F. B. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. **Schizophr Res.**, v. 128, p. 61-65, 2011.

ZGHAIR, K. H.; AL-QADHI, B. N.; MAHMOOD, S. H. The effect of toxoplasmosis on the level of some sex hormones in males blood donors in Baghdad. **J Parasit Dis**, v. 39, p. 393-400, 2015.

ZHOU, C. X.; ZHOU, D. H.; ELSHEIKHA, H. M.; LIU, G. X.; SUO, X.; ZHU, X. Q.; Global metabolomic profiling of mice brains following experimental infection with the cyst-forming Toxoplasma gondii. **PLoS One**, v. 10, 2015.

ZHOU, C. X.; ZHOU, D. H.; ELSHEIKHA, H. M.; ZHAO, Y.; SUO, X.; ZHU, X. Q. Metabolomic profiling of mice serum during toxoplasmosis progression using liquid chromatography-mass spectrometry. **Sci Rep**, v. 6, n.19557, 2016.

ZORTEA, K.M.S.; DA SILVA, V.; MAGALHÃES, P.; RIBEIRO, R.A.; FREITAS, L.D.; et al. Concurrent validity and reliability of the Brazilian version of the functioning assessment short test in patients with schizophrenia. **Value Health Reg Issues**, v. 1, p. 244–247, 2012

ANEXOS

ANEXO 1 – DECISÃO DE APROVAÇÃO PELO COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0434.0.203.000-10

Interessado(a): Prof. Rodrigo Nicolato
Departamento de Saúde Mental
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de dezembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Desregulação do sistema glutational/redox: em busca de um perfil de biomarcadores para intervenção precoce na psicose / Braswitsz – Consórcio Brasil/Suíça"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Termo do grupo de pacientes

DESREGULAÇÃO DO SISTEMA GLUTATIONA/REDOX: EM BUSCA DE UM PERFIL DE BIOMARCADORES PARA INTERVENÇÃO PRECOCE NA PSICOSE / BRASWISZ Consórcio-Brasil/ Suíça

As informações abaixo são para tirar suas dúvidas sobre o estudo que será feito.

Além de tirar suas dúvidas, esperamos ter sua autorização para a participação neste estudo.

Queremos fazer esta pesquisa porque existem, hoje em dia, indicações científicas de que a saúde emocional das pessoas pode ser resultado de algumas alterações nos genes, no metabolismo e em algumas substâncias endógenas (do próprio corpo) isto é, a pessoa nasceria com algumas características que facilitariam o aparecimento de doenças emocionais, principalmente psicose e transtornos do humor.

Em primeiro lugar faremos uma entrevista, de aproximadamente 40 minutos, para reunir informações sobre sua personalidade e seus sentimentos. Depois, pediremos que você preencha algumas folhas com perguntas sobre seu estilo de vida e suas emoções.

Não existe um benefício direto para você na participação deste estudo. Não existe também nenhum retorno financeiro previsto. No entanto, se você concordar em participar deste estudo, você estará nos ajudando a entender melhor porque alguns pacientes adoecem e se há como prever o surgimento de determinadas doenças por meio de dados clínicos ou laboratoriais. Você estará contribuindo para que, no futuro, sejam desenvolvidos exames ou testes que ajudem a identificar estas pessoas com maior chance de adoecer, facilitando a identificação e o tratamento delas.

Você não está abrindo mão dos seus direitos legais ao assinar este termo.

Ao assinar este termo, haverá algumas etapas de avaliação que consistirão em exames, como os descritos abaixo:

- 1- Coleta de sangue, para análise de material genético, metabólico e inflamatório, por meio de punção venosa (riscos mínimos de infecção para o paciente, inerentes à coleta habitual de sangue para exame bioquímico de rotina, com profissionais bem treinados por técnicos de laboratórios bioquímicos e que já conduzem tais coletas rotineiramente)-~~Obs: os~~ pacientes em uso de medicamentos que podem resultar em sangramento (AAS, warfarin) ou com histórico de ~~discrepâncias~~ sangüíneas ou hemofilia serão excluídos do estudo
- 2- Coleta de material da pele, por meio de ~~punch~~ de 2 mm, descartável, após anestesia local (botão anestésico). (riscos mínimos, o procedimento será executado por cirurgião /com medidas rigorosas de antisepsia para realização de biópsia de pele, sem necessidade de sutura, com riscos mínimos de infecção para o paciente, desde que mantenha a limpeza e comunique aos médicos pesquisadores qualquer alteração quanto à cicatrização e inflamação). O paciente pode recusar este item e optar só pelos outros.
- 3- Avaliação psiquiátrica (conduta habitual e necessária)
- 4- Avaliação neuropsicológica (conduta habitual e necessária, sendo dividida em 3 sessões para se evitar a fadiga do paciente)
- 5- Avaliação por meio de exame de ~~neuroimagem~~ (PET /FDG) (o paciente será examinado e conduzido por médico nuclear, com injeção endovenosa de FDG/este procedimento é bem tolerado, relativamente usual em clínica oncológica e cardiovascular, com poucos riscos para o paciente, mediante avaliação de remota possibilidade reação ao contraste e com acesso do paciente ao médico nuclear e pesquisadores)

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis, para esclarecimento das dúvidas que aparecerem. Os telefones para contato com os pesquisadores são:

- Humberto Correa da Silva Filho (31) 3409-9786 (Fac. Medicina UFMG)
- Marco Aurélio Romano-Silva (31) 3409-9135 (Fac. Medicina UFMG)
- Rodrigo Nicolato (31) 3409-9135 (Fac. Medicina UFMG)
- Luiz Armando de Marco (31) 3409-9786 (Fac. Medicina UFMG)

As informações de todas as pessoas que serão analisadas neste estudo serão mantidas em completo segredo, como manda a lei. Para isto, os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para proteger, de quaisquer outras pessoas, suas informações. Seu nome será substituído por um código em todos os materiais. Seu nome e as informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação deste trabalho. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, que também tem a finalidade de preservar os indivíduos que participam das pesquisas, pode também ser contatado na Av. Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II, segundo andar, sala 2005 – CEP: 31.270-901, telefax: (31) 3409-4592.

Você deve saber também que, a qualquer momento, pode pedir a retirada do seu consentimento de participação no trabalho.

Confirmo que fui devidamente esclarecido sobre os objetivos e procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar dele.

Nome por extenso : _____

Assinatura: _____

Belo Horizonte, ____ de ~~de~~ 201 .

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO SOCIOEPIDEMIOLÓGICO

Pesquisa Esquizofrenia e Toxoplasmose

QUESTIONÁRIO SOCIOEPIDEMIOLÓGICO

Idade: _____ anos	Tem ou já teve contato com cães e gatos?
Sexo: () Masculino () Feminino	() SIM () NÃO
Escolaridade: () analfabeto (a) () ensino primário () ensino fundamental () ensino médio () ensino superior/faculdade () não respondeu	Tem ou já teve o hábito de consumir carne mal passada, ovos ou leite?
	() SIM () NÃO
Estado civil: () solteiro (a) () casado (a)/união estável () divorciado (a) () viúvo (a) () não respondeu	Você tem ou já teve Toxoplasmose?
	() SIM () NÃO
Com qual idade se iniciaram os sintomas da esquizofrenia?	Na sua família tem alguém com Toxoplasmose?
_____ anos	() SIM () NÃO
Na sua família tem alguém com Esquizofrenia?	Histórico de tabagismo?
() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Já teve alguma internação psiquiátrica?	Anos/maço: _____
() SIM () NÃO	Classe socioeconômica pelo Critério Brasil:
Quantas? _____ vezes	() A () B1 () B2 () C1 () C2 () D-E
Já teve alguma tentativa de suicídio?	
() SIM () NÃO	
Quantas? _____ tentativas	

ANEXO 4 – FAST

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Qual é o grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala
(0) nenhuma ; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA	(0)	(1)	(2)	(3)
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Morar sozinho	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Fazer as compras da casa	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
TRABALHO	(0)	(1)	(2)	(3)
5. Realizar um trabalho remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
COGNIÇÃO	(0)	(1)	(2)	(3)
10. Concentrar-se em uma leitura ou filme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Fazer cálculos mentais	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender uma nova informação	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANÇAS	(0)	(1)	(2)	(3)
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Fazer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS	(0)	(1)	(2)	(3)
17. Manter uma amizade	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar de atividades sociais	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Dar-se bem com as pessoas à sua volta	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivência familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0)	(1)	(2)	(3)
LAZER	(0)	(1)	(2)	(3)
23. Praticar esporte ou exercício	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Ter atividade de lazer	(0)	(1)	(2)	(3)

Total: _____ pontos

ANEXO 5 – PANSS



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Examinador: _____

PANSS (Escala para Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa)

1= ausente, 2= mínimo, 3= leve, 4= moderado, 5= ,moderadamente grave, 6= grave, 7= extremo

Escala Positiva								
P1	Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Comportamento alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidade	1	2	3	4	5	6	7
P6	Desconfiança/Perseguição	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
Escala Negativa								
N1	Embotamento afetivo	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retraimento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Contato pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retraimento social passivo/apático	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificuldade no pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6	Falta de espontaneidade na fluência da conversa	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								

ANEXO 6 – MMSE



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Examinador: _____

Escolaridade: _____ anos

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

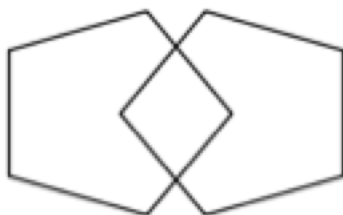
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

Total: ____ / 30 pontos



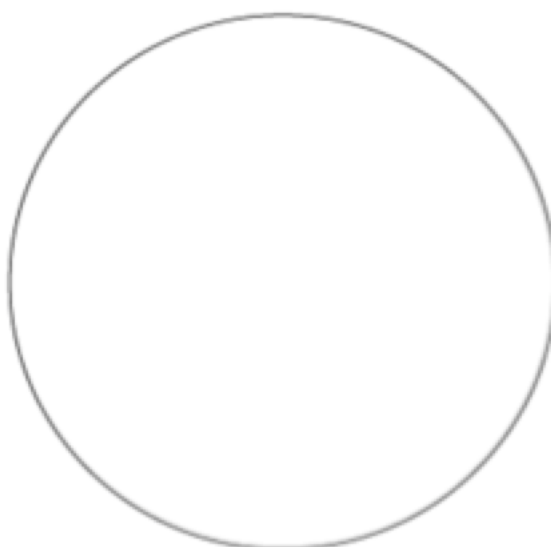
FECHE OS OLHOS

ANEXO 7 – TESTE DO RELÓGIO



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

Teste do Relógio



TESTE DE DESENHO DO RELÓGIO (score de shulman)	0	Inabilidade para representar o relógio
	1	O desenho tem algo a ver com o relógio mas com desorganização visuo-espacial grave
	2	Desorganização visuo-espacial moderada que leva a uma marcação de hora incorreta, perseveração, confusão esquerda-direita, números faltando, números repetidos, sem ponteiros, com ponteiros em excesso
	3	Distribuição visuo-espacial correta com marcação errada da hora
	4	Pequenos erros espaciais com dígitos e hora corretos
	5	Relógio perfeito

ANEXO 8 – FAB



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Examinador: _____

FAB

1. Similaridades (conceitualização)

"De que maneira eles são parecidos?"

"Uma banana e uma laranja".

(Caso ocorra falha total: "eles não são parecidos" ou falha parcial: "ambas têm casca", ajude o paciente dizendo: "tanto a banana quanto a laranja são..."; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

"Uma mesa e uma cadeira".

"Uma tulipa, uma rosa e uma margarida".

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

"Diga quantas palavras você puder começando com a letra 'S', qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios".

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: "por exemplo, sapo". Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: "qualquer palavra começando com a letra 'S'". O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

"Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo".

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria "punho-borda-palma".

"Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho".

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: "Agora, faça sozinho".

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

"Bata duas vezes quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Bata uma vez quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

"Bata uma vez quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Não bata quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

"Não pegue minhas mãos".

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/ela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: "Agora, não pegue minhas mãos".

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Total: _____ pontos

ANEXO 9 – RAVL



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Examinador: _____

TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY – RAVLT

LISTA A	1	2	3	4	5	LISTA B	B1	A6	A7	LISTA A
BALÃO						CARRO				BALÃO
FLOR						MEIA				FLOR
SALA						PATO				SALA
BOCA						FOGO				BOCA
CHUVA						SOFÁ				CHUVA
MÃE						DOCE				MÃE
CIRCO						PONTO				CIRCO
PEIXE						VASO				PEIXE
LUA						LIVRO				LUA
CORPO						PORTA				CORPO
CESTA						ÍNDIO				CESTA
LÁPIS						VACA				LÁPIS
MESA						ROUPA				MESA
CHAPÉU						CAIXA				CHAPÉU
MILHO						RIO				MILHO

Total A1 – A5:

B1/A1:

A6/A5:

A7/A6:

LOT:

LISTA PARA O RECONHECIMENTO:

__ LUA (A)	__ COR (FA)	__ PONTO (B)	__ VACA (B)	__ MEIA (B)
__ GALO (SB)	__ ÍNDIO (B)	__ FLOR (A)	__ SALA (A)	__ JARDIM (SA)
__ FOGO (B)	__ BALÃO (A)	__ ISCA (SA)	__ FILHO (SA/FA)	__ SOFÁ (B)
__ CHAPÉU (A)	__ RUA (FA)	__ BOCA (A)	__ BOLA (SA)	__ FESTA (FA)
__ VASO (B)	__ PLANTA (SA/SB)	__ CHUVA (A)	__ AULA (SA)	__ DOCE (B)
__ MESA (A)	__ ROUPA (B)	__ CAIXA (B)	__ MILHO (A)	__ SOL (SA)
__ LAGO (SB)	__ CORPO (A)	__ ROSA (SA)	__ BOLO (SB)	__ MÃE (A)
__ PORTA (B)	__ PATO (B)	__ CIRCO (A)	__ PEIXE (A)	__ PAPEL (FA)
__ DENTE (SA)	__ CESTA (A)	__ CARRO (B)	__ BOTÃO (FA)	__ MAR (SB)
__ RIO (B)	__ LIVRO (B)	__ LÁPIS (A)	__ LEITE (SA)	__ VENTO (FB)

A = palavra da lista A.; B = Palavra da lista B; SA = Semanticamente semelhante a palavra da lista A; SB = Semanticamente semelhante a palavra da lista B; FA = fonologicamente semelhante a palavra da lista A; FB = fonologicamente semelhante a palavra da lista B;

RECONHECIMENTO:

Número de palavras-alvo corretamente identificadas _____

ANEXO 10 – FLUÊNCIA VERBAL E SEMÂNTICA



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

Paciente: _____

Data: ____/____/____

Examinador: _____

Fluência Verbal Semântica
Categoria Animais

0 – 15s
16 – 30s
31 – 40s
41 – 60s

TOTAL

Fluência Verbal Fonêmica
F

0 – 15s
16 – 30s
31 – 40s
41 – 60s

TOTAL

Fluência Verbal Fonêmica
A

0 – 15s
16 – 30s
31 – 40s
41 – 60s

TOTAL

Fluência Verbal Fonêmica
S

0 – 15s
16 – 30s
31 – 40s
41 – 60s

TOTAL

ANEXO 11 – STROOP



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa
Hospital das Clínicas da UFMG

STROOP (Folha de resposta)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Idade: _____

Escolaridade: _____

Examinador: _____

RETÂNGULOS			
V	R	A	M
R	M	V	A
A	V	R	M
M	R	A	V
R	A	V	M
M	V	A	R

CORES DAS PALAVRAS			
V	R	A	M
R	M	V	A
A	V	R	M
M	R	A	V
R	A	V	M
M	V	A	R

CORES IMPRESSAS			
V	R	A	M
R	M	V	A
A	V	R	M
M	R	A	V
R	A	V	M
M	V	A	R

Tempos

1. _____
2. _____
3. _____

Erros

1. _____
2. _____
3. _____

Observações

1. _____
2. _____
3. _____

ANEXO 12– 5-PONTOS



Ambulatório de Esquizofrenia – Anexo Borges da Costa

Hospital das Clínicas da UFMG

Teste dos cinco-pontos

Paciente: _____ Data: ____/____/____
 T de desenhos: _____ T de Desenhos Novos: _____ % Correta: _____ Repetição: _____
