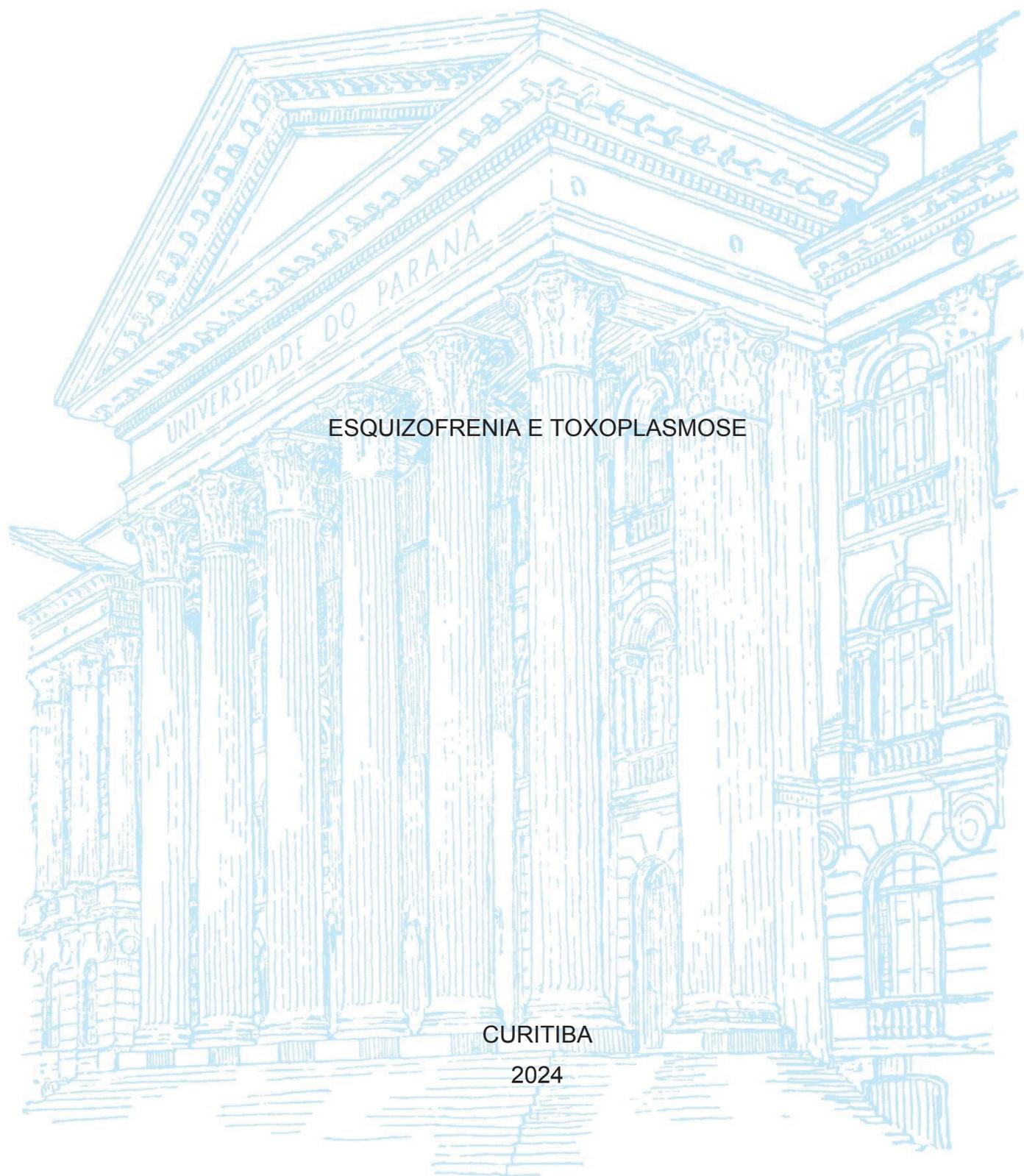


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PEDRO HENRIQUE PEREIRA ALVIM



ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE

CURITIBA

2024

PEDRO HENRIQUE PEREIRA ALVIM

ESQUIZOFRENIA E TOXOPLASMOSE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Raffael Massuda
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Letusa Albrecht

CURITIBA
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

A475 Alvim, Pedro Henrique Pereira
Esquizofrenia e toxoplasmose [recurso eletrônico] / Pedro Henrique Pereira Alvim. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2024.

Orientador: Raffael Massuda – Coorientadora: Letusa Albrecht.

Bibliografia: p. 45-48.

1. Toxoplasmose – complicações. 2. Inflamação – complicações. 3. Biomarcadores. 4. Esquizofrenia – fisiopatologia. 5. Esquizofrenia – terapia. 6. Esquizofrenia – prevenção & controle. I. Universidade Federal do Paraná. II. Massuda, Raffael. III. Albrecht, Letusa. IV. Título.

NLMC: WM 203

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR, Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **PEDRO HENRIQUE PEREIRA ALVIM** intitulada: **Esquizofrenia e Toxoplasmose**, sob orientação do Prof. Dr. RAFFAEL MASSUDA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 26 de Março de 2024.

Assinatura Eletrônica

31/03/2024 21:08:08.0

RAFFAEL MASSUDA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

18/04/2024 12:28:59.0

DAVID DE FREITAS LUCENA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

Assinatura Eletrônica

30/03/2024 07:50:22.0

ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

AGRADECIMENTOS

Gostaria antes de mais nada agradecer os participantes desta pesquisa, em especial aqueles portadores de esquizofrenia que apesar das dificuldades encontradas reiteradamente, concordaram em ajudar com a pesquisa. Sem essa ajuda nada disso seria viável. Agradeço meu orientador Prof. Dr Raffael Massuda pelos ensinamentos, paciência, comprometimento e diligência em me guiar e, por conseguinte, conduzir este projeto. Agradeço também a toda equipe da FIOCRUZ, em especial a Prof. Dra Letusa Albrecht, a Prof. Victória Cavalari e Luis Fernando que foram cruciais ao analisar as amostras de sangue. Também agradeço a toda equipe da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, liderados pela Prof. Dra Clarissa Gama e a todo pessoal da Escola Paulista de Medicina, liderados pelo Prof. Dr. Ary Gadelha. Finalmente agradeço aos meus pais João e Celina e à minha melhor parte, minha esposa Caroline, pelo apoio, paciência, companheirismo e amor durante a jornada.

De ontem em diante

De Ontem em Diante
Serei o que sou, num instante agora
Onde ontem, hoje e amanhã
São a mesma coisa
Sem a ideia ilusória
Que o dia, a noite e a madrugada
São coisas distintas
Separadas pelo canto de um galo velho
Eu apóstolo contigo que não sabes do evangelho
Do versículo e da profecia
Quem surgiu primeiro?
O antes, o outrora, a noite ou o dia?
Minha vida inteira é meu dia inteiro
Meus dilúvios imaginários ainda faço no chuveiro
Minha mochila de lanches?
É minha marmita requentada em banho-maria
Minha mamadeira de leite em pó
É cerveja gelada na padaria
Meu banho no tanque?
É lavar carro com mangueira
E se antes um pedaço de maçã
Hoje quero a fruta inteira
E da fruta, tiro a polpa
Da puta, tiro a roupa
Da luta não me retiro
Me atiro do alto e que me atirem no peito
Da luta, não me retiro
Todo dia de manhã é nostalgia
Das besteiras que fizemos ontem

Fernando Anitelli

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença grave que implica em alterações neuro-imunológicas. Uma série de estudos demonstra correlação entre infecções e o transtorno, destacando-se a toxoplasmose. O objetivo deste estudo é identificar se há relação entre toxoplasmose, a presença de esquizofrenia e a intensidade de seus sintomas em uma amostra brasileira. A coleta de sangue periférico foi feita para identificação de imunoglobulinas anti-toxoplasma, bem como foi realizada a gradação dos sintomas por meio de entrevista. Foram incluídos pacientes com esquizofrenia e indivíduos controle entre 18 e 65 anos, sendo excluídos aqueles com comorbidades reumatológicas e neurológicas, doenças cardio-metabólicas descompensadas, déficit intelectual, autismo, transtorno por uso de álcool ou substâncias ilícitas atual. A pesquisa é considerada de risco mínimo. Espera-se contribuir para o entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia, assim como com ideias para novos tratamentos e prevenções.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Toxoplasmose; Inflamação; Marcadores Inflamatórios.

ABSTRACT

Schizophrenia is a serious illness that involves neuro-immunological alterations. A number of studies have shown a correlation between infections and the disorder, in particular toxoplasmosis. The aim of this study is to identify whether there is a relationship between toxoplasmosis, the presence of schizophrenia and the intensity of its symptoms in a Brazilian sample. Peripheral blood was collected to identify anti-toxoplasma immunoglobulins, and symptoms were graded by interview. Patients with schizophrenia and control subjects aged between 18 and 65 were included, and those with rheumatological and neurological comorbidities, decompensated cardio-metabolic diseases, intellectual deficit, autism, current alcohol or illicit substance use disorder were excluded. The research is considered minimal risk. It is hoped to contribute to the understanding of the pathophysiology of schizophrenia, as well as ideas for new treatments and prevention.

Keywords: Schizophrenia; Toxoplasmosis; Inflammation; Inflammatory Markers

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPA	ácido alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxasol-propiónico
APA	<i>American Psychiatric Association</i> (Associação psiquiátrica americana)
DA	dopamina
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 3 (Manual diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais versão 3)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 (Manual diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais versão 4)
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5 (Manual diagnóstico e estatístico de Transtornos Mentais versão 5)
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IFN	interferon
IgM	imunoglobulina M
IgG	imunoglobulina G
IL	Interleucina
NAD+	nicotinamida adenina dinucleotídeo
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (escala de síndrome positiva e negativa)
PCR	Proteína C-reativa
TNF	<i>tumoral necrosis factor</i>

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	INCIDÊNCIA ACUMULADA DE ESQUIZOFRENIA POR SEXO E IDADE NA INGLATERRA, 1950-2009	19
FIGURA 2	ILUSTRAÇÃO SIMPLIFICADA DA VIA DAS QUINURENINAS. EM VERDE, O METABÓLITO NEUROPROTETOR E EM VERMELHO, O NEUROTÓXICO. ADAPTADO DE (SAVITZ, 2020)	25
FIGURA 3	CISTO NÃO ESPORULADO (ESQUERDA) E ESPORULADO (DIREITA) MOSTRANDO 4 ESPOROZOÍTOS (SETAS)	27
FIGURA 4	ESFREGAÇO DE FLUIDO PERITONEAL DE RATO CORADO COM GIEMSA MOSTRANDO TAQUIZOÍTOS	27
FIGURA 5	COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA DE CISTO CEREBRAL	27
FIGURA 6		28

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1 COMPARATIVO ENTRE DSM-5 E CID-11	18
QUADRO 2 FASES DA ESQUIZOFRENIA	21
QUADRO 3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS SEGUNDO DSM-5	22
QUADRO 4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ESQUIZOFRENIA SEGUNDO A CID-11	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. ESQUIZOFRENIA	16
2.1 EVOLUÇÃO DO CONCEITO DA DOENÇA	16
2.2 EPIDEMIOLOGIA	18
2.3 PSICOPATOLOGIA	19
2.4 CURSO DA ESQUIZOFRENIA	20
2.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ESQUIZOFRENIA	22
2.6 NEUROBIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA	23
3. TOXOPLASMOSE	26
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS	26
3.2 CICLO DE VIDA	27
3.3 TOXOPLASMOSE E A RESPOSTA IMUNE	28
3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE TOXOPLASMOSE E ESQUIZOFRENIA	29
4. ARTIGO	30
5. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO 1 - O PROTOCOLO DE PESQUISA	49
ANEXO 2 - ACEITE DO CEP	62

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que afeta cerca de 0.6% da população mundial (VELLIGAN E RAO, 2023), e afeta mais homens do que mulheres em uma razão aproximada de 1.7 para 1 [95%CI 1.46-1.97] (JONGSMA et al., 2019). Caracteriza-se por sintomas psicóticos como delírios, alucinações, pensamento e fala desorganizados bem como comportamento motor bizarro e inapropriado, além de sintomas negativos (associalidade e alogia) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Além disso, a esquizofrenia está associada a déficits cognitivos, especialmente em funções executivas, memória e atenção (GUO; RAGLAND; CARTER, 2019) , bem como déficits na funcionalidade que, conjuntamente, comprometem a qualidade de vida dos pacientes, resultando em uma redução de expectativa média de 13 a 15 anos (HJORTHØJ et al., 2017).

A etiologia da esquizofrenia é complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos (JAUHAR; JOHNSTONE; MCKENNA, 2022). Entre os fatores ambientais, destacou-se a hipótese de que a infecção por agentes infecciosos possa ser um possível fator de risco para o desenvolvimento do transtorno por já ser conhecido de longa data que infecções perinatais- principalmente toxoplasmose, citomegalovírus (CMV), rubéola e herpes simples (HSV)- aumentam a incidência de déficit intelectual, hipoplasia cerebral, ventriculomegalia e outras anormalidades comportamentais (KHANDAKER et al., 2013). Um dos agentes mais estudados nesse contexto é o *Toxoplasma gondii*, o protozoário causador da toxoplasmose.

A toxoplasmose é uma doença parasitária que infecta praticamente qualquer animal de sangue quente, incluindo humanos (SANCHEZ E BESTEIRO, 2021). O parasita só pode se reproduzir de forma sexuada no sistema digestivo de gatos e felinos, seus hospedeiros definitivos; os demais animais que infecta são, portanto, seus hospedeiros intermediários (DA SILVA E LANGONI, 2009). A transmissão da doença ocorre pelo contato direto com as fezes de animais contaminados ou pela ingestão de alimentos e água contaminados. Estima-se que quase metade de toda a população adulta do planeta esteja infectada por esse protozoário, mas, na maioria dos casos, a presença dele passa despercebida e apresenta sintomas inespecíficos

como febre e linfadenopatia; há risco, porém, para pessoas com um sistema imunológico comprometido e também para o bebê, caso adquirido durante a gravidez. Uma vez infectado, a doença persiste por toda a vida, ainda que assintomática (AGUIRRE et al., 2019).

Estudos de associação apontam para uma 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* (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2022). Diversos mecanismos lesivos já foram propostos, como a alteração do metabolismo cerebral, a modulação do sistema imune e a interferência nos neurotransmissores (BUZONI-GATEL E WERTS, 2006). A infecção por *T. gondii* induz uma resposta imune celular inata e humoral no hospedeiro, que pode persistir por toda a vida e causar inflamação crônica no cérebro. Essa inflamação pode afetar a integridade da barreira hematoencefálica (RICHARD E BRAHM, 2012), a função dos astrócitos (DE KEYSER; MOSTERT; KOCH, 2008) e dos microglias, a expressão de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (BUZONI-GATEL E WERTS, 2006), e o metabolismo dos neurotransmissores dopamina, glutamato e serotonina. Essas alterações podem interferir na neurogênese, na plasticidade sináptica, na neuroproteção e na modulação do humor e do comportamento. Contudo, maiores evidências são necessárias para a determinação da infecção como marcador de gravidade clínica, cognitiva e funcional na esquizofrenia.

A relação entre esquizofrenia e toxoplasmose tem sido extensivamente estudada nas últimas duas décadas, por meio de estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos. Uma revisão sistemática e meta-análise de 66 estudos de caso-controle e coorte, envolvendo 11.540 pacientes e 69.491 controles mostrou que a soropositividade para *T. gondii* foi significativamente maior nos pacientes com esquizofrenia (OR = 1,91; IC 95%: 1,61-2,27), sugerindo uma associação entre a infecção e o transtorno (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2022).

Diante desse cenário, surge a hipótese de que o tratamento da toxoplasmose em pacientes com esquizofrenia possa ter um impacto positivo na evolução clínica, cognitiva e funcional do transtorno. No entanto, os ensaios clínicos randomizados que testaram essa hipótese, e avaliados por uma revisão sistemática de 2017, até o momento apresentaram resultados negativos. A mesma revisão

concluiu que não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso de tratamento anti-Toxoplasma em pacientes com esquizofrenia soropositivos para *toxoplasmose* dado a quantidade de artigos avaliados (CHORLTON, 2017).

Portanto, existem ainda algumas lacunas de conhecimento sobre o papel da toxoplasmose na esquizofrenia ainda persistem: no Brasil, há poucos estudos sobre a epidemiologia da toxoplasmose no paciente com esquizofrenia; não se sabe sobre a eficácia do tratamento anti-toxoplasma e seu impacto nos sintomas positivos, negativos ou cognitivos. Mais estudos são necessários para elucidar essas questões e para explorar possíveis biomarcadores de infecção ativa ou reativação do parasita no cérebro dos pacientes com esquizofrenia. Esses avanços podem contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas para esse transtorno.

Levando em conta o exposto, este estudo tem como objetivo é verificar a associação de esquizofrenia com toxoplasmose e traçar uma estimativa da epidemiologia da prevalência de IgG e IgM para toxoplasmose em Porto Alegre, Curitiba e São Paulo, bem como abrir portas para futuros estudos sobre o tema.

2. ESQUIZOFRENIA

2.1 EVOLUÇÃO DO CONCEITO DA DOENÇA

O cérebro e a mente são objetos de interesse desde a antiguidade egípcia, como mostra o papiro de Ebber (ca 1550 AEC), que contém a descrição mais antiga conhecida acerca desses temas. Já nessa época encontram-se frases como "perecimento da mente", "sua mente divaga" e "é difícil para ele escutar o mundo falado", o que poderia ser uma alusão a um quadro semelhante ao que hoje chamamos de esquizofrenia (NASSER, 1987). Uma referência mais clara ocorre nos textos *vedas* dos hindus (ca 1400 AEC), os quais descrevem uma condição induzida por demônios em que a pessoa ficava nua, suja, confusa e sem autocontrole (ADITYANJEE et al., 1999). A esquizofrenia como conceito estruturado surge no séc XIX, quando Emil Kraepelin (1856-1926) divide os pacientes observados em um hospital psiquiátrico naqueles que possuíam "*dementia praecox*" (demência precoce) e doença maníaco-depressiva, a qual foi posteriormente desmembrada nos conceitos de depressão recorrente e transtorno bipolar. Apesar de utilizar descrições e conceitos de autores anteriores, como a catatonia de Hecker e a hebefrenia de Kahlbaum, foi ele quem sistematizou o conceito e sugeriu fatores etiológicos e predisponentes para a doença como intercorrências maternas, temperamento, independência da raça e local de nascimento (ADITYANJEE et al., 1999). A evolução do conceito de *dementia praecox* para o atual termo "esquizofrenia" foi feita pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler (1857-1939) em 1908 influenciado pelo entendimento da mente derivado de estudos de Wilhelm Wundt (1832-1920), Sigmund Freud (1865-1939) e Karl Gustav Jung (1875-1961). Segundo Bleuler, o processo do pensamento estaria cindido ("*schizein*"= gr. cindir, separar e "*phrenos*"= mente); ele então passa a enfatizar sintomas nucleares, os quais foram conhecidos como os "4As" de Bleuler: associações frouxas, afeto aplainado, autismo (aqui entendido como uma dificuldade ou incapacidade de socialização) e ambivalência. Para além de uma aparente simples mudança de nome, Bleuler acrescenta os subtipos "simples" e "latente" aos "hebefrênico", "catatônico" e

"paranoide" descritos por Kraepelin bem como subdivide a esquizofrenia em "processo" e "reação"- servindo de base para a futura separação entre esquizofrenia e transtorno esquizofreniforme (HOENIG, 1983). O terceiro grande autor citado referente a esquizofrenia foi o alemão Kurt Schneider (1887-1967), que definiu sintomas de primeira (percepção delirante, alucinações auditivas características, sonorização, difusão ou roubo de pensamento e vivências de influência ou passividade) e segunda ordem (1948), baseados somente na descrição fenomenológica dos sintomas e destituída de qualquer suposição etiológica *a priori*, conforme postulado por seu colega de faculdade Karl jaspers (1883-1969) em sua obra seminal *Psicopatologia Geral* (ADITYANJEE et al., 1999; ELKIS, 2000).

Nos Estados Unidos, por influência da psicanálise, o conceito de esquizofrenia era menos objetivo e se aproximava mais de uma modificação do conceito de neurose criado por Freud; tal interpretação culmina com a publicação do *Diagnostic and Statistical Manual-II* (DSM-II) da *American Psychiatric Association* (APA), que utilizava critérios poucos precisos e considerava psicótico qualquer paciente que era "incapaz de atender às demandas da vida diária". (ELKIS, 2000). Em 1980, com a publicação do DSM-III, o conceito de esquizofrenia foi restringido: os subtipos agudo, simples e latente foram excluídos mas, assim como enfatizava Kraepelin, assume que o curso é deteriorante e crônico (ANDREASEN, 1994). Os sintomas positivos e negativos tornam-se então o centro do diagnóstico apesar de não serem formalmente descritos; é somente no DSM IV (1994) que esses conceitos são formalmente separados, sintomas schneiderianos são enfatizados, e um tempo de sintomas agudos (1 mês) e crônicos ou residuais (6 meses). O diagnóstico é estreitado quando em comparação com os anos 60 e 70 (ANDREASEN E CARPENTER, 1993), mantendo-se as raízes kraepelinianas e sem buscar uma origem biológica.

Atualmente, a CID-11 reduz a preponderância dada pela sua versão anterior aos sintomas de primeira ordem de Schneider devido à sua baixa especificidade em diferenciar esquizofrenia de outros tipos de psicose (PERALTA E CUESTA, 1999) e, também diferenciando-se em relação à décima edição, não inclui subtipos de esquizofrenia como catatônica, hebefrênica, indiferenciada, etc. por não apresentarem estabilidade diagnóstica ao longo do tempo (DEISTER E MARNEROS, 1993); como compensação, especificadores foram criados (de sintomas, de declínio cognitivo e de curso) para acompanhar a evolução clínica. Quanto ao DSM-5, as

similaridades com a CID-11 são quase totais; as duas exceções são os 6 meses de sintomas prodrômicos ou residuais e o déficit funcional, ambos presentes no DSM-5 e ausentes na CID-11 (VALLE, 2020).

QUADRO 1 COMPARATIVO ENTRE DSM-5 E CID-11

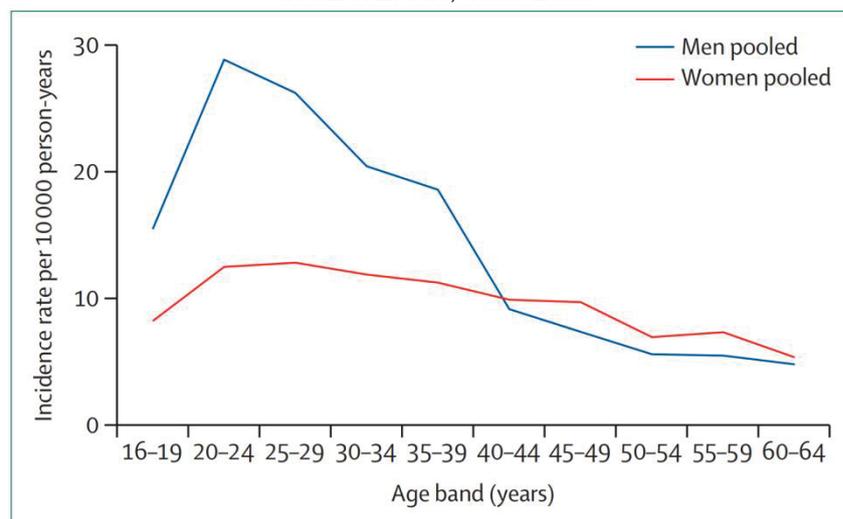
ASPECTOS	DSM-5	CID-11
Nome do capítulo	Espectro da Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos	Esquizofrenia e outros transtornos psiquiátricos primários
Sintomas de primeira-ordem	Não enfatizados	
Duração dos sintomas psicóticos	1 mês para o critério A Sintomas persistem por pelo menos 6 meses	Sintomas psicóticos por pelo menos 1 mês
Critério funcional	Critério B: funcionamento no trabalho, interpessoal ou de autocuidado bem abaixo do pré-mórbido	Não inclui critério funcional
Subtipos	Não incluídos	
Especificadores	Alucinações Delírios Curso desorganizado Comportamento psicomotor anormal Sintomas negativos Disfunção cognitiva Depressão Mania	Sintomas positivos Sintomas negativos Sintomas depressivos Sintomas maníacos Sintomas psicomotores Disfunção cognitiva
Especificador de curso	- Primeiro episódio: agudo, em remissão parcial ou em remissão completa - Múltiplos episódios: agudo, em remissão parcial ou em remissão completa - Contínua - Não especificada	- Primeiro episódio: sintomático, em remissão parcial ou em remissão completa, não especificado - Múltiplos episódios: sintomático, em remissão parcial ou em remissão completa, não especificado - Contínua: sintomático, em remissão parcial ou em remissão completa, não especificado - Outra, especificada - Não especificada

LEGENDA: AUTOR (2024) ADAPTADO DE VALLE (2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Alguns estudos estimam a prevalência próximo a 1 % (MCGRATH et al., 2008), com uma incidência mediana de 7,2 para cada 1000 habitantes, a qual fornece uma melhor estimativa segundo os autores. Outras referências, no entanto, estimam uma prevalência tão baixa quanto 0,2 a 0,4% (NARDI et al.; 2021). A proporção entre homens e mulheres se mostra um pouco superior no sexo masculino, com uma razão de incidência de 1,70 (JAUHAR; JOHNSTONE; MCKENNA, 2022). O pico de incidência ocorre em torno dos 20 anos em homens, declinando constantemente ao longo dos anos; nas mulheres há um leve aumento próximo à menopausa, conforme figura 1 abaixo (JAUHAR; JOHNSTONE; MCKENNA, 2022).

FIGURA 1 INCIDÊNCIA ACUMULADA DE ESQUIZOFRENIA POR SEXO E IDADE NA INGLATERRA, 1950-2009



FONTES: JAUHAR; JOHNSTONE; MCKENNA (2022).

A abertura do quadro na adolescência é rara, e ainda mais improvável antes dos 13 anos de idade, com uma frequência na população aproximada de 1:40000 e média de início aos 10 anos (DRIVER; GOGTAY; RAPOPORT, 2013). É importante ressaltar também que a incidência aumenta em áreas urbanas e em imigrantes (MCGRATH et al., 2008).

2.3 PSICOPATOLOGIA

Após análises fatoriais, os sintomas da esquizofrenia podem ser divididos em 5 domínios: positivos, negativos, cognitivos/desorganização, excitação e de humor/ansiedade (HIGUCHI et al., 2014; SHAFER E DAZZI, 2019). Segundo esses autores, os positivos são alucinações, delírios, grandiosidade, persecutoriedade e conteúdo incomum do pensamento; os negativos, alogia, retardo motor, embotamento afetivo, apatia social, falta de espontaneidade e *rappor*t pobre; quanto aos de desorganização/cognição, correspondem a desorganização conceitual, atenção pobre, desorientação, distúrbio volitivo, dificuldade de pensamento abstrato, pensamento desorganizado e maneirismos; sintomas de excitação são: baixo controle de impulsos, hostilidade, excitação e não cooperação; por fim, os depressivos/ansiosos incluem ansiedade, sentimento de culpa, depressão e tensão.

2.4 CURSO DA ESQUIZOFRENIA

Considerando a era pré anti-psicóticos, estudos em comunidades na China (RAN et al., 2001), Índia (PADMAVATHI; RAJKUMAR; SRINIVASAN, 1998) e Escócia (GEDDES E KENDELL, 1995) estimaram que 30,6%, 28,7% e 6,7% dos paciente nunca foram hospitalizados. Uma grande metanálise que envolveu estudos de 1895 a 1992, apesar de um pouco antiga, mostrou que aproximadamente 50% não demonstra melhora significativa após 6 anos de acompanhamento; houve melhora significativa dos desfechos após 1920, porém declinou após 1970, possivelmente por mudanças de critérios diagnósticos e enfoque de desfechos. (HEGARTY et al., 1994). Uma análise mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) incluindo diversos países corrobora com os dados, sugerindo uma recuperação geral de 48% e 54% em seguimento de 15 e 25 anos, respectivamente; além disso, apesar do curso ser deteriorante independentemente do local, o desfecho como um todo é melhor em países desenvolvidos e em áreas rurais, provavelmente por mais acesso a recursos e integração com a comunidade (JABLENSKY, 2020).

A doença tem um pico de incidência entre 20 e 24 anos, e raramente se manifesta antes dos 13 anos de idade, apresentando grande heterogeneidade de curso: desde recuperação funcional quase completa até incapacidade total e

necessidade de cuidadores continuamente. A fase inicial é o risco, onde os déficits, caso existam, são totalmente subclínicos. Os sintomas se iniciam antes de um quadro exuberante de delírios, alucinações e desorganização- a chamada fase prodrômica- que se caracteriza por sintomas cognitivos (déficits, ainda que leves, em função executiva, memórias, cognição social e outros domínios), ansiosos, negativos e de humor (TANDON et al., 2024); também podem ocorrer na fase prodrômica sintomas psicóticos curtos, intermitentes e limitados (*brief, limitedintermitent psychotic symptoms*- BLIPS). Após os sintomas francamente psicóticos ocorrerem, eles podem se manter episódicos ou cronificarem, mantendo-se persistentes. Infelizmente, apenas 13.4% dos pacientes apresentam critérios estritos para recuperação, evidenciando o caráter debilitante da doença (JAUHAR; JOHNSTONE; MCKENNA, 2022). O quadro abaixo resume as principais características das fases das esquizofrenias.

QUADRO 2 FASES DA ESQUIZOFRENIA

	Risco	Pródromo	Psicose Aguda	Psicose Crônica
Características	- Vulnerabilidade genética - Fatores ambientais	- Déficités cognitivos, sociais e comportamentais	- Comportamento e pensamento anormais - Surto e remissões	- Perda de função - Complicações médicas - Internamento
Diagnóstico	- Sequenciamento genético História familiar	- Exames de imagem - Avaliação cognitiva	- Entrevista clínica	- Entrevista clínica Perda de função
Disfunção	- Ausente ou déficit cognitivo leve	- Mudanças na escola e função social	- Perda aguda de função e estresse familiar	- Disfunção crônica - Desemprego - Situação de rua
Intervenção	- Desconhecida	- Treinamento cognitivo?	- Anti-psicóticos - Intervenções psicossociais	- Anti-psicóticos - Intervenções psicossociais - Serviços de reabilitação

FONTE: AUTOR (2024).

2.5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ESQUIZOFRENIA

Nos quadros A e B pode-se ver os critérios segundo o DSM-5-TR e CID-11.

QUADRO 3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS SEGUNDO DSM-5

A. No mínimo dois dos seguintes sintomas, cada qual presentes por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso). Ao menos um destes deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios
2. Alucinações
3. Discurso desorganizado ou incoerente (descarrilamento ou incoerência)
4. Comportamento desorganizado ou catatônico
5. Sintomas negativos (diminuição da expressão emocional ou avolia)

B. Disfunção social/ocupacional: uma porção significativa do tempo desde o início do transtorno, uma ou mais áreas, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, relações interpessoais estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início do transtorno (quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou profissional)

C. Sinais contínuos pelo período de 6 meses. Este período deve incluir 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso) de sintomas do critério A, podendo incluir sintomas prodrômicos ou residuais. Sintomas prodrômicos ou residuais podem incluir sintomas negativos ou dois ou mais sintomas presentes no critério "A" de forma atenuada (por ex., crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns)

D. Transtorno esquizoafetivo ou transtorno de humor depressivo ou bipolar psicótico devem ser excluídos devido a: (1) nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu durante a fase ativa ("A"); (2) se os episódios de humor ocorreram durante a fase ativa (sintomas "A"), a duração foi breve com relação à duração dos períodos ativo e residual

E. O transtorno não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de substâncias (abuso de drogas, medicações) ou qualquer outra condição médica. Se existir história de transtorno do espectro do autismo ou de transtorno de comunicação de início na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia pode ser feito somente se houver alucinações ou delírios proeminentes e se os outros sintomas requeridos para o diagnóstico de esquizofrenia estiverem presentes há pelo menos um mês (ou menos se tratado com sucesso)

FONTE: AUTOR (2024) ADAPTADO DE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2023).

QUADRO 4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ESQUIZOFRENIA SEGUNDO A CID-11

Pelo menos 2 dos seguintes 7 sintomas (por relato próprio, de familiar ou observado pelo médico) devem estar presentes pelo período de um mês, sendo que, necessariamente, um deles deve situar-se entre os itens a-d

a. Delírios persistentes

b. Alucinações persistentes

c. Pensamento desorganizado

d. Experiência de influência, passividade ou controle (p.ex: sensação de que os pensamentos, ações, emoções ou impulsos não são gerados por si mesmo, são colocados/retirados por outros ou que estão sendo transmitidos)

e. Sintomas negativos

f. Comportamento grosseiramente desorganizado que impede a atividade dirigida (comportamento aparentemente bizarro, sem propósito, impulsivo ou emoções inapropriadas que interferem com a habilidade de organizar o comportamento)

g. Distúrbios psicomotores (agitação, inquietação catatônica, negativismo, flexibilidade cética, negativismo, mutismo ou estupor)

Os sintomas não são manifestações de outra condição médica (p.ex.: tumor cerebral) ou por uso de substâncias/ medicações (p.ex.: corticoides), incluindo sintomas de abstinência

FONTE: AUTOR (2024) ADAPTADO DE WORLD HEALTH ORGANIZATION (2022).

2.6 NEUROBIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

A dopamina é um neurotransmissor envolvido tanto em atividades motoras de forma direta como em processos cognitivos (volição e prazer) e comportamentais; é sintetizada em 2 etapas à partir do aminoácido tirosina- no primeiro, o aminoácido é convertido a L-DOPA pela enzima tirosina hidroxilase (etapa limitante) e, posteriormente transformada em dopamina pela enzima DOPA decarboxilase. A teoria dopaminérgica sugere que o excesso em algumas regiões cerebrais (mesolímbica) e a redução em outras (mesocortical) é fator importante para o desenvolvimento e manutenção dos sintomas de esquizofrenia- respectivamente, sintomas positivos e negativos (STAHL, 2021). Especula-se que o disparo caótico de DA leve o indivíduo a uma percepção anormal de estímulos inofensivos, interpretando-os erroneamente (chamado saliência aberrante e mais correlacionada com sintomas positivos), bem como acarrete respostas diminuídas, relacionando-se com sintomas negativos.

Outra teoria concomitante, complementar e mais recente é a da hipofunção de receptores GABA e glutamato. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e essencial para processos de potenciação. Existem 4 tipos de

receptores de glutamato divididos em 2 tipos: ionotrópicos (receptores NMDA, AMPA e cainato) e metabotrópicos ligados a proteína G (mGluR). A hipofunção de receptores NMDA em interneurônios GABA no córtex pré-frontal faz com que os neurônios glutamatérgicos a jusante fique desinibidos e, portanto, hiperativados, liberando assim um excesso de glutamato no córtex (STAHL, 2021). Inicialmente, a hipofunção glutamatérgica teria origem no neurodesenvolvimento; com a progressão, o glutamato em excesso sabidamente citotóxico promove perda adicional de neurônios, o que vai de encontro com a parte neurodegenerativa da teoria sobre a etiologia da esquizofrenia. A dopamina também é influenciada pelo excesso de glutamato, pois existem projeções glutamatérgicas corticais na área tegmental ventral (VTA) no tronco encefálico, um dos centros de neurônios dopaminérgicos.

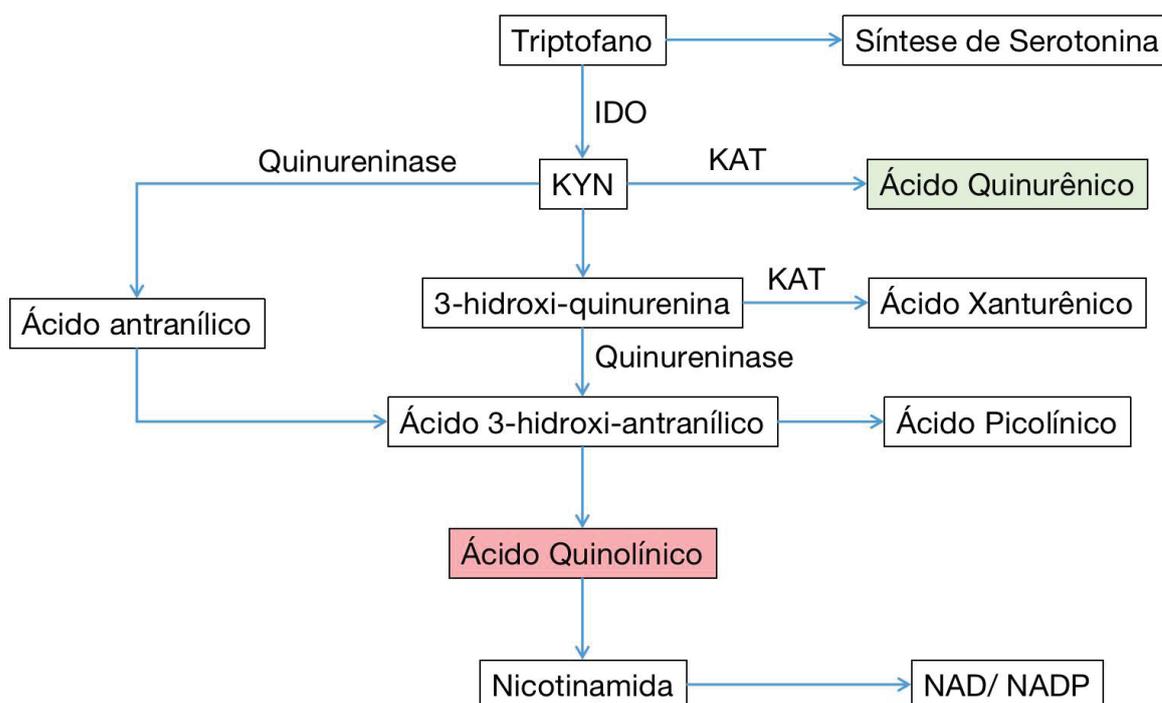
A serotonina também está envolvida na regulação e liberação de dopamina e outros neurotransmissores via neurônios glutamatérgicos tanto de forma direta, com projeções serotoninérgicas nesses neurônios, quanto de forma indireta via interneurônios gabaérgicos e pode tanto aumentar como reduzir a liberação dessas outras aminas, a depender do subreceptor de serotonina envolvido.

Estados inflamatórios são descritos em diversos transtornos mentais (MICHPOULOS et al., 2017; PEIRCE E ALVIÑA, 2019). Na esquizofrenia, estudos demonstram um balanço alterado no sistema imune: aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de anti-inflamatórias (principalmente, mas não restrita a IL-6 e IL-1 β , bem como um desvio para um padrão Th2 de resposta imune). Em modelos animais, a IL-1 β induz células progenitoras a converterem-se em um fenótipo dopaminérgico; já a IL-6 reduz a sobrevivência de neurônios serotoninérgicos no cérebro fetal. Também em modelos animais, a indução de inflamação crônica está associada com uma redução da liberação estriatal de dopamina e com anedonia, um dos sintomas negativos da esquizofrenia. Deve-se no entanto levar em conta os múltiplos fatores de confusão como IMC, uso de medicamentos, cigarro, álcool e outras substâncias, sexo, padrão de sono, dentre outros na interpretação dos achados, bem como o fato de que níveis plasmáticos não necessariamente refletem sua função no SNC haja vista a atuação predominantemente parácrina dessas substâncias (MÜLLER, 2018).

O padrão de resposta Th2 promove uma indução da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) principalmente via IFN- γ e *toll-like receptor* 4 (TLR4) e por

consequência, interfere na via das quinureninas (figura 2); tal enzima está principalmente presente em macrófagos, células dendríticas, monócitos e cérebro. Fisiologicamente, aproximadamente 95% do triptofano é convertido pela IDO em quinurenina (KYN) e seus subprodutos, dentre eles o ácido quinolínico (QA) - neurotóxico - e o NAD⁺ (importante para geração de energia celular); uma parte da KYN é convertida a ácido quinurênico (KynA) pela quinurenina aminotransferases (KAT). Este último produto é considerado neuroprotetor e, em última instância, reduz o tônus glutamatérgico cerebral além de exercer função anti-inflamatória, também sendo capaz de reduzir a liberação de citocinas por macrófagos (SAVITZ, 2020); por outro lado, é também um antagonista NMDA endógeno

FIGURA 2 ILUSTRAÇÃO SIMPLIFICADA DA VIA DAS QUINURENINAS. EM VERDE, O METABÓLITO NEUROPROTETOR E EM VERMELHO, O NEUROTÓXICO



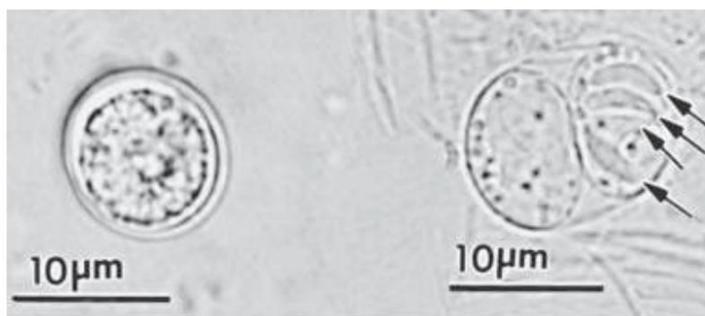
FONTE: AUTOR (2024) ADAPTADO DE (SAVITZ, 2020).

3. TOXOPLASMOSE

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

A toxoplasmose é uma doença transmitida pelo parasita *Toxoplasma gondii*, um protozoário cocídeo intracelular obrigatório e pertencente ao filo Apicomplexa que tem a capacidade de infectar virtualmente todo animal de sangue quente, porém tem apenas nos felídeos seu hospedeiro definitivo, possivelmente pela abundância de ácido linoleico no intestino (ELSHEIKHA; MARRA; ZHU, 2020). De forma geral, não causa doença clinicamente significativa em indivíduos imunocompetentes, porém, em recém nascidos ou pessoas com imunodeficiência (HIV-AIDS, terapia anti-fator de necrose tumoral (TNF), malignidades hematológicas, alguns anticorpos monoclonais e outros) (MONTROYA; BOOTHROYD; KOVACS, 2019). Uma pequena parcela de pacientes pode apresentar sintomas tipo-gripais, linfadenite, sintomas tipo-mononucleose ou ainda mais raramente miocardite, abscesso cerebral ou pneumonia. A principal forma de contaminação ocorre via ingestão de cistos ou oocistos através de alimentos ou água contaminados. Após isso, a invasão do epitélio intestinal ocorre, promovendo a liberação de citocinas pró (*tumoral necrosis factor*- TNF, interferon gama- IFN- γ) e anti-inflamatórias (IL-12) na tentativa de controlar o parasita. A liberação de protozoários na forma taquizoíta (figura 4), de replicação rápida, é seguida pela forma bradizoíta dentro de cistos (figuras 3 e 5) alojados em órgãos-alvo como músculos e sistema nervoso central, onde ocorre uma replicação lenta e assíncrona, liberando parasitas de forma intermitente e imprevisível por toda a vida.

FIGURA 3 CISTO NÃO ESPORULADO (ESQUERDA) E ESPORULADO (DIREITA) MOSTRANDO 4 ESPOROZOÍTOS (SETAS)



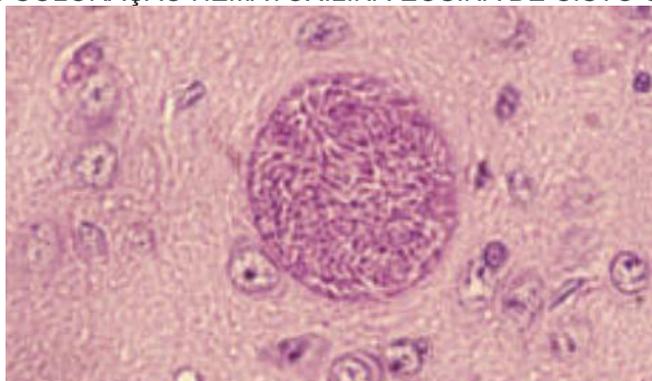
FONTE: MONTOYA, BOOTHROYD, KOVACS (2019).

FIGURA 4 ESFREGAÇO DE FLUIDO PERITONEAL DE RATO CORADO COM GIEMSA MOSTRANDO TAQUIZOÍTOS



FONTE: MONTOYA, BOOTHROYD, KOVACS (2019).

FIGURA 5 COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA DE CISTO CEREBRAL

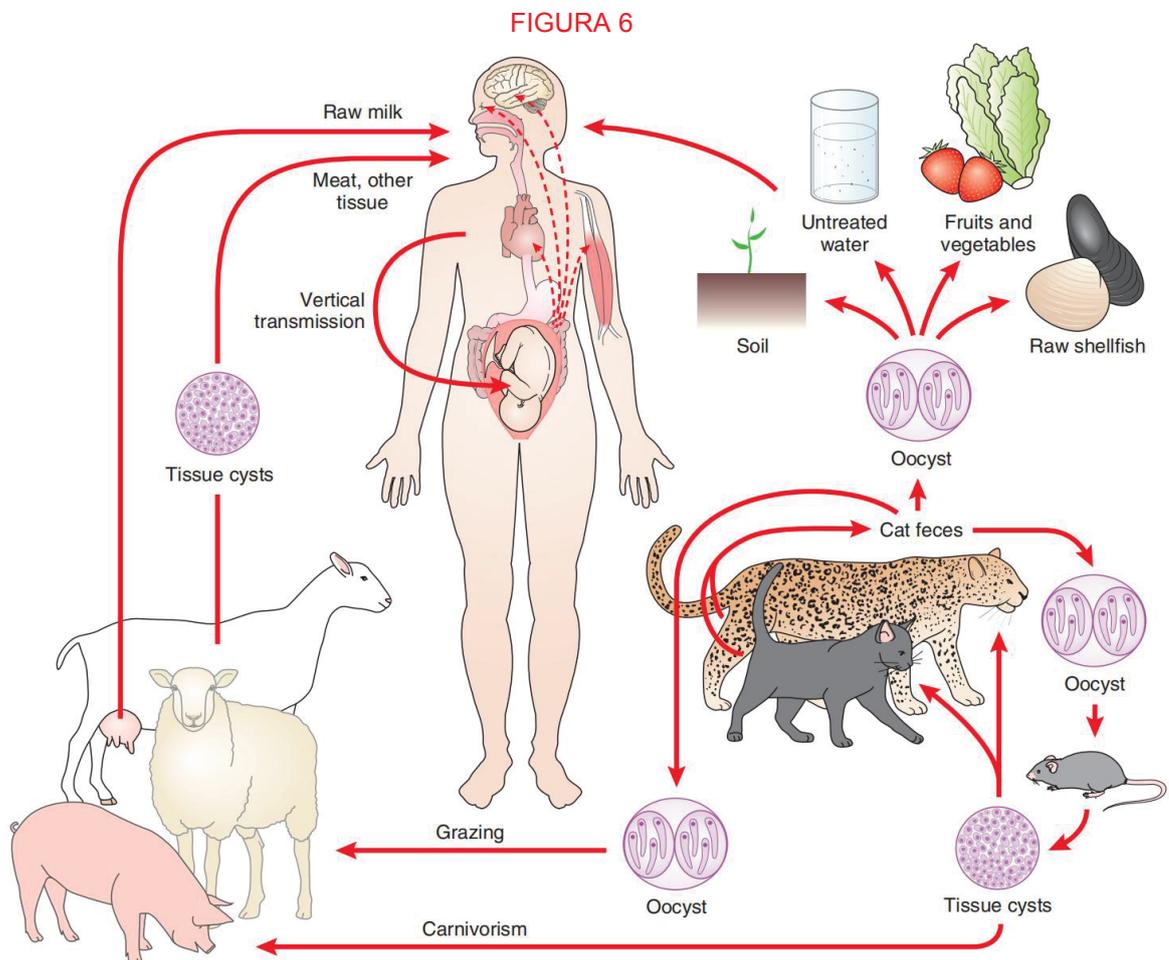


FONTE: MONTOYA, BOOTHROYD, KOVACS (2019).

3.2 CICLO DE VIDA

A liberação de oocistos pelas fezes de felinos chega ao solo e, após alguns dias, esporula e se tornam infectantes, sendo então ingeridos por animais através de água ou comida contaminados. À partir da ingestão, a parede dos oocistos (forma final da fase sexuada) ou cistos é digerida, liberando esporozoítos ou bradizoítos respectivamente, invadindo assim as células intestinais e transformam-se em

taquizoítos, que por sua vez se espalham para outros locais e logo se transformam novamente em cistos contendo bradizoítos. Quando o gato se alimenta desses animais, fecha-se o ciclo do parasita. Eventualmente, quando animais consumidos por humanos ingerem o alimento contaminado, entramos na cadeia de transmissão como hospedeiros intermediários. Além disso, a ingestão de alimentos ou água contaminados, a transmissão vertical bem como a transfusão de sangue também tem seu papel na infecção humana, ainda que os dois últimos ocorram em proporção muito menor. A figura abaixo ilustra o ciclo de vida, com exceção da transmissão por transfusão.



FONTE: MONTOYA, BOOTHROYD, KOVACS (2019).

3.3 TOXOPLASMOSE E A RESPOSTA IMUNE

Nos humanos, após a entrada dos oocistos/cistos no intestino, enterócitos secretam a proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) e proteína 2 de macrófago inflamatório (MIP-2), que recrutam células características da resposta a patógenos, como células dendríticas e granulócitos (particularmente neutrófilos). A consequente produção de IFN- γ para tentar controlar o parasita também promove inflamação local e dano tecidual devido a produção de fator de necrose tumoral (TNF) e óxido nítrico (NO).

A expansão para grandes órgãos como fígado, baço e eventualmente sistema nervoso central (SNC) ocorre rapidamente, após o parasita chegar à corrente sanguínea ou sistema linfático. O mecanismo exato de entrada no SNC permanece sob debate, e pode ser por meio de: um "cavalo de troia", utilizando-se de monócitos, células dendríticas (DC) ou (COURRET et al., 2006; SEO et al., 2020); pela migração de taquizoítos através de *tight junctions* (CORCINO; PORTILLO; SUBAUSTE, 2019); e a partir de células endoteliais próximas ao cérebro que atuam como um local de replicação (KONRADT et al., 2016).

No cérebro, a inflamação crônica leva a um aumento de moléculas de adesão (p.ex ICAM-1 e VCAM-1) e quimiorreceptores (CCR-2, CCR-7, CXCR-9 dentre outras), aumento a quimiotaxia de linfócitos T produtores de citocinas pró-inflamatórias, resultando em disfunção de plasticidade sináptica e disfunção neuronal, ao menos em roedores (MATTA et al., 2021).

Em resumo, controle parasitário se dá principalmente pela produção de IFN- γ e consequente indução daIDO e produção de espécies reativas de oxigênio, bem como a expressão de uma cascata de citocinas; isso por sua vez causa, em última instância, restrição de crescimento celular e apoptose (MATTA et al., 2021). Essa produção é a via comum entre a fisiopatologia da esquizofrenia e da toxoplasmose e, portanto, da plausibilidade biológica para a associação entre ambas as doenças.

3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE TOXOPLASMOSE E ESQUIZOFRENIA

A associação de psicoses com doenças virais já é aventada pelo menos desde aproximadamente os anos 1930 devido a um excesso de nascimentos de

peças com sintomas psicóticos no inverno, sendo reforçada nos anos 1960 após terem percebido a associação da rubéola com alterações neuropsiquiátricas em bebês e crianças. Diversas outras infecções foram implicadas como associadas à esquizofrenia, como citomegalovirus e herpes vírus (SHIRTS et al., 2008) além da própria toxoplasmose.

A mais recente metanálise sobre o tema (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2022) verificou 66 estudos de associação em diversos países do mundo e mostrou um OR geral de 1,91 (CI95% 1,61 - 2,27) em favor da associação toxo-esquizofrenia. Nela, a maior parte dos estudos verificava a positividade para IgG e IgM de forma categórica; os maiores estudos foram na China, envolvendo tanto pacientes com esquizofrenia, quanto com outros transtornos, destacando-se o estudo de Xu Fei com 1719 pacientes (419 pacientes com esquizofrenia em primeiro episódio e 560 crônicos e o restante com outros transtornos) que confirmou a associação entre toxoplasmose e esquizofrenia mesmo com uma soroprevalência relativamente baixa (7% nos controles e 18% nos pacientes). Outros países foram contemplados na revisão, incluindo representantes da África (com OR de 4,7 na Etiópia), oriente médio (6 estudos da Turquia- apresentando OR ou razão de prevalência entre 1.5 e 4 em 2 estudos e 9 do Irã; desses últimos, 2 não mostraram associação estatisticamente significativa). Quanto aos países ocidentais, destaca-se o trabalho estadunidense de Yolken (10.1371/journal.pntd.0006040) com 973 pacientes com esquizofrenia, sendo 221 com "psicose recente", sendo mostrada a associação de esquizofrenia com esses pacientes- o OR encontrado foi de 2.49 para psicoses não afetivas, sugerindo que a toxoplasmose precede o início da esquizofrenia, ao menos em alguns casos. Representando a Europa, destaca-se a coorte dinamarquesa de 2011 com 45 mil pacientes; nela, observou-se um risco relativo médio de 2,2 e é tanto maior quanto maior a concentração de IgG medida.

Outro trabalho merece destaque e foi incluído na metanálise acima, porém devido a sua importância será citado separadamente: o Fundamental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ). Neste estudo francês, 250 pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo segundo o DSM-IV foram incluídos; utilizou-se a PANSS para aferição de sintomas. Diversos testes neuropsicológicos foram aplicados, dentre eles o de QI (WAIS), *Trail Making Test* (TMT), *California Verbal Learning Test* (CVLT). Como resultado geral da

regressão logística controlada para idade, sexo e sintomas motores, um OR = 1.1 foi encontrado para a PANSS negativa e com delírio de referência (OR = 3.6) e alergia (OR = 16.7); também mostrou-se uma relação positiva com inflamação crônica de baixo grau. Não houve relação entre toxoplasmose com idade ou sexo.

Outro ponto a ser considerado na relação de esquizofrenia e toxoplasmose é o efeito das medicações com efeito *in vitro* anti-toxoplasma: clorpromazina, haloperidol, risperidona, paliperidona e ácido valproico, para citar os mais utilizados atualmente. Não se sabe, no entanto, se o uso dessas promove benefícios seja para prevenir novos episódios psicóticos, seja para reduzir sua intensidade. Neste trabalho, não foi controlado para medicamento usado por não se ter precisamente a dose utilizada no momento da coleta na maioria dos pacientes.

Objetivos

Objetivo primário

O presente estudo tem por finalidade principal avaliar a soroprevalência de toxoplasmose em pacientes com esquizofrenia nos centros estudados

Objetivos secundários

Avaliar a relação da soroprevalência e sorointensidade de IgM e IgG com a sintomatologia medida pela PANSS

4. ARTIGO

Title: **Toxoplasmosis Infection and Schizophrenia: Elevated IgM Reactivity Index as a Predictor of Symptom Worsening in Chronic Schizophrenia**

Pedro H. P. Alvim*, Victoria C. Cavalari*, Ana J. Bianchini, Gabriela Ferreira Frizon, Gabriela Mourao Ferreira, Helena Fabiane Huth Savian, Isabela Drehmer, Jéferson Ferraz Goularte, Luiz F. C. Garcia, Marcelo Carriello, Mariane Noto, Monise Costanzi, Rafael Amaral Donassolo, Vanessa Ota, Vitória G. Berlitz, Cristiano Noto, Sintia Belangero, Ary Gadelha, Clarissa S. Gama, Letusa Albrecht**, Raffael Massuda**

*These authors contributed equally: Pedro H. P. Alvim and Victoria C. Cavalari

**corresponding authors: Letusa Albrecht and Raffael Massuda

Abstract

The association between schizophrenia and toxoplasmosis has been studied for decades; however, most studies have small sample sizes, and few have investigated the relationship between toxoplasmosis and schizophrenia symptoms. This study aimed to compare the prevalence of toxoplasmosis seropositivity between schizophrenia patients and healthy controls in a large Brazilian sample and to investigate the association between IgM and IgG reactivity index (RI) and the severity of schizophrenia symptoms. A multicenter, cross-sectional study assessed Positive and Negative Symptoms Scale from patients, seropositivity to toxoplasmosis as well as serointensity (RI) of IgM and IgG from blood samples of 705 subjects: 313 healthy controls and 392 schizophrenia patients (313 chronic patients and 76 first episode of psychosis). The prevalence of seropositivity to toxoplasmosis was higher in schizophrenia than in controls (OR of 1.52, 95%CI 1.11 - 2.07, $p = .008$), especially in those in FEP (OR = 1.99, 95%CI 1.02 - 2.97, $p = .042$). Also, IgM RI was correlated with the total PANSS score and general score in chronic patients. Toxoplasmosis is associated with schizophrenia in patients in their first psychotic episode; moreover, RI of IgM was positively associated with PANSS only in chronic patients, which suggests that new infection may worsen symptomatology.

Introduction

Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), an intracellular parasite of the phylum Apicomplexa. Felines serve as its definitive hosts, while humans and other animals are intermediate hosts. In humans, *T. gondii* exists in two forms: fast-replicating tachyzoites, predominant during the acute phase of infection, and slow-growing bradyzoites, primarily found in the chronic phase within muscles or the brain¹. The persistence of this parasite in the host triggers a chronic, low-grade inflammatory response, particularly in muscles and brain tissue².

Human infection typically occurs through indirect contact with *T. gondii* oocysts in contaminated water³, food (meat)⁴, or soil⁵. Additionally, transplacental transmission of *T. gondii* ⁶ can lead to infection in fetuses. *T. gondii* is distributed worldwide, with an estimated one-third of the global population affected by chronic toxoplasmosis⁷. Seroprevalence rates vary significantly, from as low as 3.7% in some Korean studies to over 80% in Lebanon⁸. In Brazil, the prevalence is estimated to be around 50%⁹ - 60%⁸.

Animal studies have shown that chronic toxoplasma infection may alter behavior, such as reducing fear response and increasing risk-taking behavior in mice¹⁰. In healthy humans, *T. gondii* infection has been associated with cognitive impairments, including processing speed, working memory, executive functioning, and verbal memory¹¹. The diagnosis of *T. gondii* infection in humans is typically based on serological testing. IgM antibodies rise within one week of exposure and then decline, while IgG antibodies begin to appear after 1-2 weeks¹², peak around 8 weeks, and persist for life¹³. Serointensity to *T. gondii* refers to the level or concentration of antibodies that can indicate the strength or magnitude of the immune response to an infection or antigen¹⁴.

A recent meta-analysis has investigated the link between neurotropic parasitic diseases and mental disorders¹⁵ with mixed results. While toxoplasma exposure was not associated with depressive disorder¹⁶, it increased the odds of having bipolar disorder or schizophrenia. The association between schizophrenia and infectious diseases, including *T. gondii*, has been a subject of research for decades. Systematic reviews and meta-analyses consistently report a higher prevalence of toxoplasma

seroprevalence in patients with schizophrenia compared to healthy controls^{16,17}. A recent meta-analysis found that the odds of *T. gondii* seropositivity were significantly higher in patients with schizophrenia (OR = 1.91; 95% CI: 1.61-2.27)¹⁸. However, a causal relationship of *T. gondii* with schizophrenia has not been consistently established.

Several hypotheses have been proposed to explain the potential link between *T. gondii* and schizophrenia. One possibility is that the parasite crosses the blood-brain barrier, directly infecting the central nervous system through infected leukocytes¹⁹. Another hypothesis is that the parasite disrupts the immune system, increasing the extracellular levels of neurotransmitters such as glutamate²⁰ and dopamine²¹, which could increase the risk of schizophrenia or exacerbate psychotic symptoms. Additionally, rodent studies suggest that *T. gondii* infection might lead to the development of NMDAR autoantibodies, further implicating it in the pathophysiology of schizophrenia².

Despite the substantial body of research on the seroprevalence of *T. gondii* antibodies in schizophrenia¹⁶, many studies in the most recent meta-analysis¹⁸ have limitations, such as small sample sizes and a lack of focus on the relationship between *T. gondii* antibody status and the severity of schizophrenia symptoms as measured by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Moreover, few studies have explored the association between IgM and IgG serointensity and schizophrenia symptoms¹⁸.

In this study, our primary objective was to determine the prevalence and odds of *T. gondii* seropositivity (IgM or IgG) in patients with schizophrenia compared to healthy controls in a large Brazilian sample while controlling for age and sex. Additionally, we aim to explore whether the severity of schizophrenia symptoms, as measured by PANSS, is associated with *T. gondii* antibody status and serointensity.

Materials and Methods

Participants

This multicenter, case-control study included a convenient sample of 706 subjects (392 patients with schizophrenia and 313 controls) recruited from three schizophrenia outpatient treatment programs in urban hospitals across the south and southeast regions of Brazil: Curitiba (CWB - 80 with schizophrenia and 113 controls), Porto Alegre (PoA- 85 with schizophrenia and 52 controls) and São Paulo (SP- 227 with schizophrenia and 148 controls) between 2011 and 2022. Among those from São Paulo, 76 participants were antipsychotic-naïve patients experiencing their first episode of psychosis (FEP), with 80 matched controls.

The Ethics Committees at all participating institutions approved the study: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR- 45568620.1.0000.0096), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz- 45568620.1.3001.5248), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP- 48242015.9.0000.5505), and Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (URGS- DIPE 2015-0282).

Participants were interviewed by trained psychiatrists using the Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth and Fifth Editions (SCID-IV and SCID-5), Part B. Inclusion criteria required participants to be between 18 and 65 years old and diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder. Exclusion criteria included drug-induced psychosis, a history of neurological (e.g., epilepsy, hydrocephalus, dementia, motor neuron diseases) or rheumatological diseases (e.g., lupus, rheumatoid arthritis), autism, intellectual disability, other psychotic disorders, and bipolar disorder. For the control group, individuals with current depressive or anxiety disorder and family history (first and second-degree relatives) of psychotic episodes or disorder were excluded.

Sociodemographic data, including income and sex, were collected. The severity of symptoms was measured using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)^{22,23}, which categorizes symptoms into three domains: positive (e.g., hallucinations, delusions), negative (e.g., blunted affect, reduced emotional expression), and general (e.g., somatic symptoms, anxiety, depressive symptoms).

Enzyme-Linked Immunoassay (ELISA) Quantifying Anti-toxoplasma IgG and IgM

Five milliliters of blood were collected under sterile conditions and centrifuged under 10,000 g for 10 minutes to separate the serum. The presence and intensity of IgG and IgM antibodies against *T. gondii* were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with a total extract of *T. gondii* parasites from the RH strain (2.5 µg/mL) diluted in bicarbonate-carbonate buffer (pH 9.6) and incubated for 16 hours. The plates were then washed with PBS-Tween (0.05%) and blocked with PBS-5% nonfat milk. After washing, the plates were incubated with serum diluted to 1:200 in PBS-milk 1% for one hour. IgM and IgG antibodies were detected using anti-IgM and anti-IgG conjugated with peroxidase, diluted 1:2000 in PBS-milk 1%. Each sample's optical density (OD) was measured at 450 nm using a Synergy H1M2F Microplate Reader.

All tested plates were normalized, and the cutoff value was calculated as the mean plus three standard deviations of the negative control (n = 20, individuals known to be negative for toxoplasma exposure). Reactivity indices (RIs) were determined by dividing the normalized absorbance values of each sample by the cutoff value. A sample was considered positive for IgG or IgM antibodies against *T. gondii* if the RI was greater than 1.0.

Statistical Analysis

The normality of continuous variables was assessed by visual inspection of QQ plots. Data were summarized using means, medians, and standard deviations as appropriate, depending on the distribution. Associations between categorical variables were evaluated using the Chi-squared test. Differences in continuous variables were compared using either Student's t-test (with Welch's correction applied when variances were unequal) or the Mann-Whitney U test for non-normally distributed data.

A binary logistic regression model was employed to examine the association between toxoplasma exposure status (positive or negative) and group (schizophrenia or control), with age and sex included as covariates and a linear regression model was used to address PANSS scores as a dependent variable. The distribution of PANSS scores was analyzed using generalized linear regression models, testing both normal and gamma distributions, with the model selection guided by the lowest Akaike Information Criterion (AIC)²⁴. Only IgM or IgG RI with values above the cutoff (i.e., positive RI) were included in analyses of RI levels. Toxoplasma positivity was defined as the presence of either IgG or IgM antibodies, with chronic infection indicated by IgG positivity alone and acute infection by IgM positivity alone.

To account for multiple comparisons in secondary analyses, we applied the Benjamini-Hochberg correction with a false discovery rate (FDR) of 5%²⁵. All statistical tests were two-sided, with an alpha level set at 0.05. Detailed regression model specifications and residual analyses are provided in Supplementary Material Part 3. Data analyses were performed using JAMOVI 2.4.7.0 for iOS.

Results

The study population comprised 705 participants, including 392 individuals with schizophrenia and 313 controls without any psychiatric disorder. Participants were further categorized into those with chronic schizophrenia (n = 316) and their controls (n = 233), as well as individuals experiencing their first episode of psychosis (FEP, n = 76) and their matched controls (n = 80). The sociodemographic characteristics of the study population are summarized in Table 1. The mean age in the schizophrenia group was 33.8 years old, with 68.6% being male. In the control group, the mean age was 34.3 years old, with 68.6% males. The prevalence of toxoplasma exposure across different states is illustrated in Figure 1. All regression analyses controlled for age and sex; additional analyses including income as a covariate are presented in Supplementary Material Part 2.2.

Total toxoplasma exposure prevalence and disease severity

Toxoplasma exposure was significantly associated with schizophrenia after adjusting for age and sex in the logistic regression analysis. Analyzing chronic and FEP psychosis subgroups, we found an association of toxoplasma exposure in the FEP group and no association in the chronic subgroup (table 2). Disease severity was not different between patients positive and negative for toxoplasma exposure (table S3).

Acute (IgM+) and chronic (IgG+) toxoplasma exposure

In the logistic regression analysis (Table 2), IgM and IgG positivity were significantly associated with schizophrenia in the entire sample. Performing a subgroup analysis we found that IgM positivity was higher in the chronic schizophrenia subgroup but not in the FEP. On the other side, IgG positivity was associated with FEP.

No differences were found in PANSS scores in any of the subgroups when accessing toxoplasma exposure and immunoglobulin status as a categorical variable (see supplement tables S3 and S4)

Reactivity Index response to IgM and IgG in patients positive to toxoplasmosis

On those subjects positive for toxoplasmosis exposure (IgM or IgG positive), there was neither association between IgM nor IgG RI and total PANSS (see supplementary table S5). In the FEPs, subjects positive to IgG, IgG RI was not associated with total PANSS. However, in chronic SZ subjects positive for IgM, there is an association between IgM RI and PANSS total, positive, and general scores (table 3).

Discussion

To the best of our knowledge, this study represents one of the largest clinical investigations linking *T. gondii* prevalence with schizophrenia while also assessing the impact of seroprevalence and serointensity on symptom severity as measured by

PANSS scores. We observed an association between *T. gondii* seropositivity and schizophrenia in our overall sample, including in FEP. Approximately 50% of patients with schizophrenia tested positive for *T. gondii*, indicating a higher prevalence rate compared to countries such as China²⁶, Korea²⁷, or the United States²⁸ but lower than that observed in France²⁹ and Turkey³⁰. The odds ratio (OR = 1.42, 95%CI = 1.05-1.92) observed in our study falls within the range reported in recent meta-analyses (OR = 1.91, 95%CI = 1.61-2.27¹⁸ and OR = 1.30 95%CI = 1.05 - 1.61¹⁷) and aligns with findings from other large-scale study³¹. In Brazil, *T. gondii* seropositivity varies widely, ranging from 40% to 80%, depending on the specific city or region evaluated³².

Regarding symptomatology, our study did not find differences in PANSS scores between patients who tested positive and negative for toxoplasmosis (table S3). Previous studies examining the relationship between symptoms and positivity to toxoplasmosis produced mixed results. A study in Croatia identified an association between *T. gondii* seropositivity and the number of hospitalizations, illness duration, and PANSS general psychopathology scores³³. However, another Croatian study did not find differences in schizophrenia symptoms between *T. gondii*-positive and -negative patients³⁴. In France, Chronic *T. gondii* infection was correlated with higher negative PANSS scores, particularly highlighting a strong association with alogia, a negative symptom characterized by reduced speech²⁹. In Brazil, a smaller study linked toxoplasma positivity with more severe schizophrenia symptoms³⁵. Additionally, another study³⁶ found that IgG levels (but not IgM) were higher in patients with schizophrenia compared to controls, even after adjusting for age, sex, income, and region. This study reported that IgG-positive patients had higher scores on the positive PANSS subscale and lower scores on the negative PANSS subscale compared to IgG-negative patients.

Increased *T. gondii* RI scores are associated with more recent, extensive, or more virulent infection^{14,37}. Our study found that IgM RI influences PANSS scores in chronic patients, indicating that new infections could exacerbate baseline symptoms in general and total PANSS. This finding aligns with a meta-analysis that reported a significant association between acute psychosis and recent toxoplasmosis in chronic schizophrenia but not in first-episode psychosis (FEP)³⁸, suggesting that anti-*T. gondii* IgM may be linked to relapses in chronic schizophrenia rather than to FEP.

The dopamine hypothesis is one major theory in trying to explain the pathophysiology of schizophrenia. Research suggests that altered dopamine secretion³⁹ is behind behavioral changes induced by the toxoplasma, as it is secreted mainly by cists in the brains of rodents³⁹ and humans⁴⁰. Recently, Andreou et al., 2024 have shown that positivity to toxoplasmosis (IgG+) in patients with bipolar disorder and schizophrenia was associated with increased IL-18 and neuron-specific enolase, a marker of brain damage. These results complement the hypothesis that toxoplasmosis could trigger neuronal injury and increased inflammatory markers⁴¹.

There is also a link between *T. gondii* activity and the kynurenine/tryptophan (KYN/TRP) ratio^{14,42}. This ratio is influenced by the synergistic actions of TNF- α and IFN- γ , critical cytokines in the immune response to *T. gondii*, which activate the enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). IDO depletes tryptophan⁴³, a vital element in the tachyzoite phase, so the parasite dies. Through the kynurenine pathway, the resultant accumulation of tryptophan metabolites produces neuroactive metabolites such as kynurenic acid (KYNA) and quinolinic acid (QUIN)⁴⁴. KYNA is particularly noteworthy as an endogenous antagonist of NMDA receptors⁴⁵. Given that NMDAR dysfunction is implicated in the pathophysiology of schizophrenia, this suggests that *T. gondii* infection may indirectly alter NMDAR function⁴⁶, contributing to the complex risk factors and symptomatology of schizophrenia.

The hypothesis that *T. gondii* infection precedes the onset of schizophrenia is supported by a longitudinal study that analyzed serum samples from military personnel both before and after their diagnosis of schizophrenia, revealing that antibodies to *T. gondii* were present before the onset of symptoms⁴⁷. Similar findings were reported in a UK cohort study⁴⁸, which reported an association between *Toxoplasma* infection and the onset of schizophrenia. Collectively, these data, along with our findings, support the hypothesis that *T. gondii* infection could occur before the onset of schizophrenia and may also serve as an additional trigger for the disease.

Strengths and limitations

Several limitations must be considered when interpreting the results. The cross-sectional design limits the ability to conclude the direction of causality. Although statistical adjustments were made for differences in sex and age between patients and controls, other potential confounding factors, such as genetic variants, lifetime exposure to traumatic events, other infections, and past drug use, were not accounted for in this study. When we performed a logistic regression controlling for income, there was no association between toxoplasmosis and schizophrenia (table S4). However, lower income is highly influenced by the consequences of schizophrenia and might be a confounding factor after the onset of the disease. On the other side, this study analyzed the largest multicentre sample of schizophrenia outpatients in different stages of the disorder: the first episode and chronic phases in a country with a high prevalence of toxoplasmosis, with a robust statistical analysis.

Conclusion

This study reinforces the finding of a higher prevalence of toxoplasmosis in individuals with schizophrenia in a large sample of subjects in Brazil and that IgM RI levels are associated with exacerbating symptoms. Further research, mainly longitudinal studies, is needed to clarify the precise role of toxoplasmosis in the development and progression of schizophrenia.

Acknowledgements

AG has received Bolsa Produtividade Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). CSG has received grants from Edital FAPERGS 07/2021 - Programa Pesquisador Gaúcho – PqG, processo 21/2551-0001926-3 and CNPq/MCTI/FNDCT N° 18/2021 - Faixa B - Grupos Consolidados Processo: 404125/2021-2C and Bolsa Produtividade Pesquisa do CNPq. LA has received grants from PEP ICC- Fiocruz 008 FIO 21.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests

References

1. Sanchez SG, Besteiro S. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. *Virulence*. 2021;12(1):3095-3114. doi:10.1080/21505594.2021.2012346
2. Li Y, Viscidi RP, Kannan G, et al. Chronic *Toxoplasma gondii* Infection Induces Anti- N -Methyl-d-Aspartate Receptor Autoantibodies and Associated Behavioral Changes and Neuropathology. Adams JH, ed. *Infect Immun*. 2018;86(10):e00398-18. doi:10.1128/IAI.00398-18
3. Khademvatan S, Saki J, Khajeddin N, et al. *Toxoplasma gondii* Exposure and the Risk of Schizophrenia. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(9). doi:10.5812/jjm.12776
4. Kijlstra A, Jongert E. Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. *Int J Parasitol*. 2008;38(12):1359-1370. doi:10.1016/j.ijpara.2008.06.002
5. Santos TRD, Nunes CM, Luvizotto MCR, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples from public schools. *Vet Parasitol*. 2010;171(1-2):53-57. doi:10.1016/j.vetpar.2010.02.045
6. Márquez-Mauricio A, Caballero-Ortega H, Gómez-Chávez F. Congenital Toxoplasmosis Diagnosis: Current Approaches and New Insights. *Acta Parasitol*. 2023;68(3):473-480. doi:10.1007/s11686-023-00693-y
7. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264-296. doi:10.1128/CMR.05013-11
8. Molan A, Nosaka K, Hunter M, Wang W. Global status of *Toxoplasma gondii* infection: systematic review and prevalence snapshots. *Trop Biomed*. 2019;36(4):898-925.
9. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis – A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. Fernandez-Reyes D, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90203. doi:10.1371/journal.pone.0090203
10. Boillat M, Hammoudi PM, Dogga SK, et al. Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*. *Cell Rep*. 2020;30(2):320-334.e6. doi:10.1016/j.celrep.2019.12.019
11. De Haan L, Sutterland AL, Schotborgh JV, Schirmbeck F, De Haan L. Association of *Toxoplasma gondii* Seropositivity With Cognitive Function in Healthy

- People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1103. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1590
12. Teimouri A, Mohtasebi S, Kazemirad E, Keshavarz H. Role of *Toxoplasma gondii* IgG Avidity Testing in Discriminating between Acute and Chronic Toxoplasmosis in Pregnancy. Pritt BS, ed. *J Clin Microbiol*. 2020;58(9):e00505-20. doi:10.1128/JCM.00505-20
13. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185(s1):S73-S82. doi:10.1086/338827
14. Mohyuddin H, Laffon B, Teixeira JP, et al. *Toxoplasma gondii* IgG Serointensity Is Positively Associated With Frailty. Fielding RA, ed. *J Gerontol Ser A*. November 2023:glad228. doi:10.1093/gerona/glad228
15. Daré LO, Bruand PE, Gérard D, et al. Associations of mental disorders and neurotropic parasitic diseases: a meta-analysis in developing and emerging countries. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1645. doi:10.1186/s12889-019-7933-4
16. Fernandes SM, Dias AR, Miranda-Scippa Â. Association between exposure to toxoplasmosis and major psychiatric disorders: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(4):438-445. doi:10.1590/1516-4446-2020-0904
17. Sutterland AL, 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*. 2015;132(3):161-179. doi:10.1111/acps.12423
18. Contopoulos-Ioannidis DG, Gianniki M, Ai-Nhi Truong A, Montoya JG. Toxoplasmosis and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2022;4(2):48-60. doi:10.1176/appi.prcp.20210041
19. Gohardehi S, Sharif M, Sarvi S, et al. The potential risk of toxoplasmosis for traffic accidents: A systematic review and meta-analysis. *Exp Parasitol*. 2018;191:19-24. doi:10.1016/j.exppara.2018.06.003
20. David CN, Frias ES, Szu JI, et al. GLT-1-Dependent Disruption of CNS Glutamate Homeostasis and Neuronal Function by the Protozoan Parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*. 2016;12(6):e1005643. doi:10.1371/journal.ppat.1005643
21. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e23866. doi:10.1371/journal.pone.0023866

22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
23. Higuchi CH. Estrutura fatorial da escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) no Brasil: validação convergente da versão brasileira. March 2015. <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/47755?locale-attribute=es>. Accessed January 11, 2024.
24. Portet S. A primer on model selection using the Akaike Information Criterion. *Infect Dis Model.* 2020;5:111-128. doi:10.1016/j.idm.2019.12.010
25. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1995;57(1):289-300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
26. Xiao Y, Yin J, Jiang N, et al. Seroepidemiology of human *Toxoplasma gondii* infection in China. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):4. doi:10.1186/1471-2334-10-4
27. Park MH, Kwon YJ, Jeong HY, et al. Association between Intracellular Infectious Agents and Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2012;10(2):117-123. doi:10.9758/cpn.2012.10.2.117
28. Yolken R, Torrey EF, Dickerson F. Evidence of increased exposure to *Toxoplasma gondii* in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. Taylan Ozkan A, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(11):e0006040. doi:10.1371/journal.pntd.0006040
29. Fond G, Boyer L, Schürhoff F, et al. Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* 2018;201:373-380. doi:10.1016/j.schres.2018.05.007
30. Celik T, Kartalci S, Aytas O, Akarsu GA, Gozukara H, Unal S. Association between latent toxoplasmosis and clinical course of schizophrenia - continuous course of the disease is characteristic for *Toxoplasma gondii*-infected patients. *Folia Parasitol (Praha).* 2015;62. doi:10.14411/fp.2015.015
31. Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, et al. Large-scale study of *Toxoplasma* and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 2019;79:152-158. doi:10.1016/j.bbi.2019.01.026
32. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology.* 2012;139(11):1375-1424. doi:10.1017/S0031182012000765

33. Vlatkovic S, Sagud M, Svob Strac D, et al. Increased prevalence of *Toxoplasma gondii* seropositivity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;193:480-481. doi:10.1016/j.schres.2017.08.006
34. Sagud M, Vlatkovic S, Svob Strac D, et al. Latent *Toxoplasma gondii* infection is associated with decreased serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio in male patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018;82:115-120. doi:10.1016/j.comppsy.2018.02.002
35. Guimarães AL, Richer Araujo Coelho D, Scoriels L, et al. Effects of *Toxoplasma gondii* infection on cognition, symptoms, and response to digital cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia*. 2022;8(1):104. doi:10.1038/s41537-022-00292-2
36. Wang HL, Wang GH, Li QY, Shu C, Jiang MS, Guo Y. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(1):40-48. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00780.x
37. Duffy AR, O'Connell JR, Pavlovich M, et al. *Toxoplasma gondii* Serointensity and Seropositivity: Heritability and Household-Related Associations in the Old Order Amish. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19):3732. doi:10.3390/ijerph16193732
38. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-Analysis of Anti-*Toxoplasma gondii* IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):989-998. doi:10.1093/schbul/sbu159
39. Martin HL, Alsaady I, Howell G, et al. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience*. 2015;306:50-62. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.08.005
40. McConkey GA, Martin HL, Bristow GC, Webster JP. *Toxoplasma gondii* infection and behaviour – location, location, location? *J Exp Biol*. 2013;216(1):113-119. doi:10.1242/jeb.074153
41. Andreou D, Steen NE, Mørch-Johnsen L, et al. *Toxoplasma gondii* infection associated with inflammasome activation and neuronal injury. *Sci Rep*. 2024;14(1):5327. doi:10.1038/s41598-024-55887-9
42. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric Disease and *Toxoplasma gondii* Infection. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(2):122-133. doi:10.1159/000180267

43. Däubener W, Remscheid C, Nockemann S, et al. Anti-parasitic effector mechanisms in human brain tumor cells: Role of interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol*. 1996;26(2):487-492. doi:10.1002/eji.1830260231
44. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of Brain Kynurenines: Glial Targets, Neuronal Effects, and Clinical Opportunities. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(1):1-10. doi:10.1124/jpet.102.034439
45. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GAW, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2006;8(20):1-27. doi:10.1017/S1462399406000068
46. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging Evidence of NMDA Receptor Hypofunction in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003(1):318-327. doi:10.1196/annals.1300.020
47. Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y, Weber NS. Selected Infectious Agents and Risk of Schizophrenia Among U.S. Military Personnel. *Am J Psychiatry*. 2008;165(1):99-106. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06081254
48. Yang L, Wang B, Yang Z, et al. Toxoplasma gondii infection positively associated with schizophrenia: Evidences from UK Biobank cohort and case-controlled studies. *J Psychiatr Res*. 2024;175:243-250. doi:10.1016/j.jpsychires.2024.05.025

Table 1- Demographic and clinical characteristics of schizophrenia and control groups

	Schizophrenia			Control			P
	N	mean (SD) or %	median	N	mean (SD) or %	median	
Age	392	33.84 (11.32)	31.57	313	34.35 (12.51)	32.0	.57 ¹
Sex (Female/male)	123 / 269	17.44 / 38.15		158/155	22.41/ 21.98		<.001 ²
Income*	363	2820.09 (2646.60)	2196.0	294 (19)	5520.66 (5278.25)	4200.0	<.01 ¹
Toxoplasmosis (positive/negative)	202 / 190	51.5 / 48.5		134/179	42.8/ 57.2		.02 ²
IgM (positive/negative)	70 / 322	9.93 / 45.67		43 / 270	6.10 / 38.30		.13 ²
IgG (positive/negative)	185 / 207	26.24 / 29.36		122 / 191	17.30 / 27.09		.02 ²
IgG titer	392	2.02	.89	313	1.61	.69	.002 ¹
IgM titer	392	.68	.48	313	.57	.45	.639 ¹
PANSS-total score	369 (23)	69.98 (22.92)	67.00				
PANSS-positive score	374 (18)	16.46 (7.40)	15.00				
PANSS-negative score	375 (17)	20.21 (7.62)	19.00				
PANSS-general score	370 (22)	33.47 (11.61)	31.00				

1- P-values for independent t-test or Mann-Whitney U test significant at .05 level; significant values are shown in bold

2- P-values for Chi-squared test at .05 level; significant values are shown in bold

* in local currency (reais); minimum wage ranged from 600 to 1500 depending on the year of collected data

Table 2- Binomial logistic regression of group and predictor

		Z	OR	95% CI		p
				Lower	Upper	
Toxoplasmosis*						
Full sample		2.63	1.52	1.11	2.07	.008¹
FEPs		2.03	1.99	1.02	2.97	.042¹
Chronic SZ		1.84	1.39	.97	1.99	.066
Immunoglobulin status (present - absent)						
Full sample (n-positive)	IgM (113)	2.08	1.57	1.02	2.40	.037¹
	IgG (307)	2.41	1.47	1.07	2.01	.016¹
FEPs (n-positive)	IgM (37)	.90	1.41	.66	2.99	.36
	IgG (61)	2.32	2.23	1.13	4.39	.020¹
Chronic SZ (n-positive)	IgM (76)	2.11	1.76	1.04	2.97	.034¹
	IgG (246)	1.48	1.31	.91	1.87	.13
RI Level						
Full sample	IgM	1.89	2.08	.97	4.45	.058
	IgG	1.26	1.08	.95	1.23	.20
FEPs	IgM	-1.52	.10	.006	1.89	.12
	IgG	1.35	1.18	.92	1.50	.17
Chronic SZ	IgM	2.14	5.97	1.16	30.60	.032¹
	IgG	.61	1.04	.90	1.21	.53

1- significant at .05 level

Controlled for age and sex

* Toxoplasmosis is considered IgM or IgG positive

Table 3 – Association of PANSS scores with IgG and IgM (titer) in chronic patients

Dependent variable*	Predictor (titer)	Estimate	SE	95% CI		p	p-FDR
				Lower	Upper		
PANSS total	IgM	6.20	2.46	1.46	12.02	.012¹	.047¹
	IgG	1.30	.88	-0.44	3.10	.13	.17
PANSS positive	IgM	1.90	.79	.41	3.81	.017¹	.047¹
	IgG	.10	.27	-0.44	.67	.70	.700
PANSS negative	IgM	1.49	.93	-0.26	3.83	.11	.173
	IgG	.45	.35	-0.27	1.19	.20	.228
PANSS general	IgM	2.79	1.17	.53	5.55	.018¹	.047¹
	IgG	.82	.40	.02	1.63	.041¹	.082

1- Significant at .05 level
Controlled for age and sex

5. CONCLUSÃO

Nosso estudo encontrou tanto uma associação positiva entre a positividade para toxoplasmose e a esquizofrenia quando comparado com controle, conforme demonstra a literatura internacional. Além disso, foi encontrada relação da titulação de imunoglobulinas com a gravidade do quadro clínico, notadamente a IgM em pacientes crônicos, sugerindo uma reativação ou reinfecção pelo toxoplasma causando disrupção do sistema imune e conseqüente piora do quadro psiquiátrico.

Essa relação, caso confirmada em estudos futuros, abre caminho para novos estudos como por exemplo o benefício da utilização de medicação anti-toxoplasma em episódios psicóticos agudos e o desenvolvimento de políticas públicas para crianças de alto risco para o desenvolvimento de esquizofrenia. Esperamos que esta seja mais uma pequena peça no grande quebra-cabeça deste transtorno mental que, apesar de pouco prevalente, tem um gigantesco impacto na vida de milhares de pessoas.

REFERÊNCIAS

- ADITYANJEE et al. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 53, n. 4, p. 437–448, ago. 1999.
- AGUIRRE, A. A. et al. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. **EcoHealth**, v. 16, n. 2, p. 378–390, jun. 2019.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- DSM-5-TR: Texto Revisado**. 5ª edição ed. [s.l: s.n.].
- ANDREASEN, N. C.; CARPENTER, W. T. Diagnosis and Classification of Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 19, n. 2, p. 199–214, 1 jan. 1993.
- ANDREASEN, N. Changing concepts of schizophrenia and the ahistorical fallacy. **American Journal of Psychiatry**, v. 151, n. 10, p. 1405–1407, out. 1994.
- BUZONI-GATEL, D.; WERTS, C. Toxoplasma gondii and subversion of the immune system. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 10, p. 448–452, out. 2006.
- CHORLTON, S. D. Toxoplasma gondii and schizophrenia: a review of published RCTs. **Parasitology Research**, v. 116, n. 7, p. 1793–1799, jul. 2017.
- CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. G. et al. Toxoplasmosis and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. **Psychiatric Research and Clinical Practice**, v. 4, n. 2, p. 48–60, jun. 2022.
- CORCINO, Y. L.; PORTILLO, J.-A. C.; SUBAUSTE, C. S. Epidermal growth factor receptor promotes cerebral and retinal invasion by Toxoplasma gondii. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 669, 24 jan. 2019.
- COURRET, N. et al. CD11c- and CD11b-expressing mouse leukocytes transport single Toxoplasma gondii tachyzoites to the brain. **Blood**, v. 107, n. 1, p. 309–316, 1 jan. 2006.
- DA SILVA, R. C.; LANGONI, H. Toxoplasma gondii: host–parasite interaction and behavior manipulation. **Parasitology Research**, v. 105, n. 4, p. 893–898, out. 2009.
- DE KEYSER, J.; MOSTERT, J. P.; KOCH, M. W. Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 267, n. 1–2, p. 3–16, abr. 2008.
- DEISTER, A.; MARNEROS, A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: A comparison of four diagnostic systems. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 242, n. 4, p. 184–190, mar. 1993.
- DRIVER, D. I.; GOGTAY, N.; RAPOPORT, J. L. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders. **Child and Adolescent Psychiatric**

Clinics of North America, v. 22, n. 4, p. 539–555, out. 2013.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. suppl 1, p. 23–26, maio 2000.

ELSHEIKHA, H. M.; MARRA, C. M.; ZHU, X.-Q. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 1, p. e00115-19, 16 dez. 2020.

GEDDES, J. R.; KENDELL, R. E. Schizophrenic subjects with no history of admission to hospital. **Psychological Medicine**, v. 25, n. 4, p. 859–868, jul. 1995.

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

HEGARTY, J. D. et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. **American Journal of Psychiatry**, v. 151, n. 10, p. 1409–1416, out. 1994.

HIGUCHI, C. H. et al. Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 36, n. 4, p. 336–339, 16 jul. 2014.

HJORTHØJ, C. et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 295–301, abr. 2017.

HOENIG, J. The Concept of Schizophrenia Kraepelin–Bleuler–Schneider. **British Journal of Psychiatry**, v. 142, n. 6, p. 547–556, jun. 1983.

JABLENSKY, A. 58- Epidemiology and course of schizophrenia. Em: **New Oxford Textbook of Psychiatry**. 3. ed. EUA: Oxford University Press, 2020. p. 1536.

JAUHAR, S.; JOHNSTONE, M.; MCKENNA, P. J. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 399, n. 10323, p. 473–486, jan. 2022.

JONGSMA, H. E. et al. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Public Health**, v. 4, n. 5, p. e229–e244, maio 2019.

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

KONRADT, C. et al. Endothelial cells are a replicative niche for entry of *Toxoplasma gondii* to the central nervous system. **Nature Microbiology**, v. 1, p. 16001, 15 fev. 2016.

MATTA, S. K. et al. *Toxoplasma gondii* infection and its implications within the central nervous system. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 7, p. 467–480, jul. 2021.

- MCGRATH, J. et al. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. **Epidemiologic Reviews**, v. 30, n. 1, p. 67–76, 14 maio 2008.
- MICHOPOULOS, V. et al. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 254–270, jan. 2017.
- MONTOYA, J. G.; BOOTHROYD, J. C.; KOVACS, J. A. 278- *Toxoplasma gondii*. Em: **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set**. 9. ed. [s.l.] Elsevier, 2019. v. 2p. 3356.
- MÜLLER, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 5, p. 973–982, 20 ago. 2018.
- NARDI, A. E.; DA SILVA, ANTÔNIO GERALDO; QUEVEDO, JOÃO (EDS.). **Tratado de Psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria**. 1. ed. [s.l.] Artmed, 2021.
- NASSER, M. Psychiatry in Ancient Egypt. **Bulletin of the Royal College of Psychiatrists**, v. 11, n. 12, p. 420–422, dez. 1987.
- PADMAVATHI, R.; RAJKUMAR, S.; SRINIVASAN, T. N. Schizophrenic patients who were never treated – a study in an Indian urban community. **Psychological Medicine**, v. 28, n. 5, p. 1113–1117, set. 1998.
- PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of Neuroscience Research**, v. 97, n. 10, p. 1223–1241, out. 2019.
- PERALTA, V.; CUESTA, M. J. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. **British Journal of Psychiatry**, v. 174, n. 3, p. 243–248, mar. 1999.
- RAN, M. et al. Natural course of schizophrenia: 2-year follow-up study in a rural Chinese community. **British Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 2, p. 154–158, fev. 2001.
- RICHARD, M. D.; BRAHM, N. C. Schizophrenia and the immune system: Pathophysiology, prevention, and treatment. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 69, n. 9, p. 757–766, 1 maio 2012.
- SANCHEZ, S. G.; BESTEIRO, S. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 3095–3114, 31 dez. 2021.
- SAVITZ, J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 131–147, jan. 2020.
- SEO, H.-H. et al. Modelling *Toxoplasma gondii* infection in human cerebral organoids. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1943–1954, dez. 2020.

SHAFER, A.; DAZZI, F. Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. **Journal of Psychiatric Research**, v. 115, p. 113–120, ago. 2019.

SHIRTS, B. et al. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 106, n. 2–3, p. 268–274, dez. 2008.

STAHL, S. M. Chapter 4: Psychosis, Schizophrenia, and Neurotransmitter Networks. Em: **Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications**. 5. ed. [s.l.] Cambridge University Press, 2021. p. 79–111.

TANDON, R. et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. **Schizophrenia Research**, v. 264, p. 1–28, fev. 2024.

VALLE, R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. **Revista de Psiquiatría y Salud Mental**, v. 13, n. 2, p. 95–104, abr. 2020.

VELLIGAN, D. I.; RAO, S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 84, n. 1, p. MS21078COM5, 18 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases Eleventh Revision (ICD-11)**. Geneva: [s.n.].

ANEXO 1 - O PROTOCOLO DE PESQUISA

**PROGRAMA DE ATENÇÃO AO PACIENTE COM TRANSTORNO
PSICÓTICO – PROAP
HOSPITAL DE CLÍNICAS DO PARANÁ**

PROTOCOLO DE INCLUSÃO

INICIAIS DO PACIENTE

CÓDIGO DO PACIENTE

DATA DA INCLUSÃO

Nome do paciente: _____
 Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

I – Dados Sócio-demográficos.

1.01 Número de Registro no Hospital de Clínicas: _____

1.02 Nome: _____

1.03 Endereço: _____

1.04 Município: _____ 1.05 Bairro: _____

1.06 CEP: _____ 1.07 Estado: _____

1.08 Telefone: _____ 1.09 Celular: _____

1.10 E-mail: _____

1.11 Nome no Facebook: _____

1.12 Nome do Pai: _____ 1.13 Idade: _____

1.14 Data de nascimento do pai: ___/___/___

1.15 Nome da Mãe: _____ 1.16 Idade: _____

1.17 Data de nascimento da mãe: ___/___/___

1.18 Telefone para contato em caso de mudança (não indicar pai ou mãe): _____

1.19 Nome: _____

1.20 Parentesco: _____ 1.21 Tel.: _____

1.23 Peso: _____ 1.24 Altura: _____ 1.25 IMC: _____

1. Data de Nascimento: ___/___/___ Idade (em anos): _____

2. Naturalidade: _____ Procedência: _____

3. Gênero: 1. Masculino 2. Feminino.

4. Situação conjugal: 1. Solteiro 2. União estável/Casado 3. Separado/Divorciado 4. Viúvo

5. Cor da pele: 1. Branca 2. Negra 3. Amarela 4. Mulato 5. Outro: _____

6. Nível de Escolaridade: 1. Analfabeto 2. Alfabetizado 3. Fundamental incompleto

4. Fundamental completo 5. Médio Incompleto 6. Médio Completo 7. Superior

Incompleto 8. Superior Completo 9. Pós-graduação. Especificar _____

7. Anos de estudo (não repetidos): _____

8. Reside: 1. Sozinho 2. Companheiro 3. Pais 4. Instituição 5. Outros.

Especificar: _____

Nome do paciente: _____
 Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

9. Renda familiar mensal (salários-mínimos): _____

10. N° dependentes desta renda: _____

11. Religião: _____

12. Ocupação atual: 1. Desempregado 2. Empregado registrado 3. Empregado não registrado 4. Em auxílio doença/Aposentado por doença 5. Atividade não Remunerada (voluntário) 6. Estudante. 7. Outro

Atividade: _____

13. Lateralidade: 1. Destro 2. Canhoto

II - CLASSIFICAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

Para a classificação socioeconômica dos entrevistados, estamos utilizando o critério: ABIPEME. Este critério é baseado na soma de pontos, conforme segue.

Por favor, circule o grau de instrução do chefe da família, ou seja, da pessoa que traz renda para a família do paciente.

14) Instrução do chefe da família	ABIPEME
Analfabeto/ até 3ª série Fundamental	0
4ª série Fundamental	1
Fundamental completo	2
Médio completo	4
superior completo	8

Itens de conforto familiar - critério ABIPEME

Os pontos estão no corpo da tabela abaixo:

15 - Itens de posse	Não tem	TEM (quantidade)			
		1	2	3	4
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automoveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer **	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

(**) Independente ou 2ª porta da geladeira

Nome do paciente: _____
Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

16 - Escolaridade da pessoa de referência	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Medio incompleto	2
Medio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7

17 - Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

18 - Pontos de corte das classes	
1. Classe A	45 a 100 pontos
2. Classe B1	38 a 44 pontos
3. Classe B2	29 a 36 pontos
4. Classe C1	23 a 28 pontos
5. Classe C2	17 a 22 pontos
6. Classe D-E	0 a 16 pontos

III – Histórico - Fatores de Risco

O paciente sofreu complicações obstétricas? () Não () Sim Caso Afirmativo, qual? _____

O paciente sofre de alguma doença crônica? () Não () Sim Caso Afirmativo, qual(is)? _____

A doença clínica está controlada? () Não () Sim

O paciente já foi internado? () Não () Sim Caso Afirmativo, por que? _____

Quantos irmãos o paciente tem? Total: ____ Irmãos: ____ Irmãs: ____

Paciente tem um irmão gêmeo? () Não () Sim Caso Afirmativo: () Monozigótico () Dizigótico

Nome do paciente: _____

Nome do Entrevistador: _____

Data: / /

Assinale abaixo caso haja história de transtorno psicótico na família (paciente e de familiares).

	0 NÃO	1 SIM	Quem?
1. Há alguém na sua família que já teve a sensação de estar sendo observado de modo diferente por outras pessoas?			
2. Há alguém que já teve a sensação de ser perseguido por outras pessoas ou que existisse um complô contra si?			
3. Há alguém que já teve a impressão de ouvir barulhos, ruídos ou a voz de alguém que ninguém mais pudesse ouvir?			
4. Há alguém que já teve a impressão de ver algo que ninguém mais podia ver?			
5. Há alguém que já teve um problema mental grave e precisou ser internado por isso?			
6. Há alguém que já fez acompanhamento psiquiátrico?			
7. Há alguém com diagnóstico de esquizofrenia?			
8. Há alguém com diagnóstico de t. Bipolar?			

IV. Dados clínicos

1. Início dos sintomas psicóticos (mês/ano):

2. Fez uso de psicotrópicos anteriormente?

(que não seja antipsicótico)

 Não Sim

Quais?: _____

3. Nº de Internações psiquiátricas (e respectivos anos):

4. Já apresentou tentativas de suicídio?

 Não Sim

Quantas vezes: _____

Descreva os anos e a forma das tentativas:

Nome do paciente: _____

Nome do Entrevistador: _____

Data: / /

4. Medicções atuais (inclusive não psiquiátrico)

	Medicação	Dose	Tempo de uso
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			

V. Sintomas psicóticos – Retrospectiva

1. Paciente recebeu outro diagnóstico antes do de esquizofrenia?

 Não Sim Quando (mês/ano): _____

 Descreva (sintomas e duração): _____

2. Já teve outro episódio psicótico anteriormente?

 Sim Não Quando (mês/ano): _____

3. Quanto tempo durou? _____

4. Foi tratado?

 Sim Não Especifique: _____

Comentários aplicação:

Diagnósticos do Paciente:

Nome do paciente: _____
 Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

Necessidade de informação suplementar? () Sim () Não

VII – USO DE SUBSTÂNCIAS

Fez uso de alguma das substâncias a seguir na vida?

() Álcool () Maconha () Cocaína/Crack () Alucinógenos () Inalantes () Estimulantes () Outros

Fez uso de alguma das substâncias a seguir no último ano?

() Álcool () Maconha () Cocaína/Crack () Alucinógenos () Inalantes () Estimulantes () Outros

Fez uso de alguma das substâncias a seguir nos últimos 30 dias?

() Álcool () Maconha () Cocaína/Crack () Alucinógenos () Inalantes () Estimulantes () Outros

Se paciente tiver respondido sim para uso pregresso ou atual de maconha, peça para que responda as seguintes perguntas:

Se você já foi um usuário regular (diariamente) de maconha, quantos "baseados" (cigarros de maconha) você fumava por dia? _____

Quantas vezes você já usou maconha na sua vida?

Menos de 10 vezes _____

Entre 10 e 50 vezes _____

Mais de 50 vezes _____

Você já usava maconha antes de iniciar o quadro psicótico? () Sim () Não

Quando foi a última vez que usou maconha (dia, mês e ano se possível)? _____

XI - Impressão Clínica Global – Gravidade (CGI-S)

OBS: a CGI será aplicada na primeira visita do paciente

Considerando sua experiência clínica geral com esse tipo particular de população, quão mentalmente doente está o paciente nesse momento?

Nome do paciente: _____
Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

1. Normal, não doente (sem sintomas; nenhuma evidência de doença)
2. Minimamente doente (sintomas mínimos; mantém bom funcionamento)
3. Levemente doente (baixo nível de sintomas; sofrimento subjetivo; pouco ou nenhum prejuízo funcional)
4. Moderadamente doente (alguns sintomas proeminentes; moderado prejuízo funcional)
5. Acentuadamente doente (sintomas significativos; importante prejuízo funcional)
6. Gravemente doente (sintomas muito evidentes; incapaz de funcionar na maioria das áreas)
7. Entre os doentes mais graves (extremamente sintomático; completamente incapacitado; necessita de cuidados adicionais)

Assinale apenas um "X" por linha (preencher TODAS as linhas).

	1. Normal, não doente	2. Minimamente doente	3. Levemente doente	4. Moderadament e doente	5. Marcadamente doente	6. Gravemente doente	7. Entre os doentes mais graves
Sintomas positivos (ex. Alucinações, delírios ou comportamento bizarro)							
Sintomas negativos (ex. Embotamento afetivo, apóia anedonia)							
Sintomas depressivos (ex. Tristeza, humor deprimido ou desesperança)							
Sintomas cognitivos (ex. Prejuízo da atenção, concentração ou memória)							
Gravidade total							

Confirmação Diagnóstica: SCID-5-Versão Clínica

Entrevista Estruturada para os Transtornos do DSM-5 / SCID-5-Versão Clínica
MÓDULO B - SINTOMAS PSICÓTICOS E ASSOCIADOS

Pontue + ou – em cada modalidade de sintoma se ao menos um de seus subitens for marcado como positivo. Antes de classificar um sintoma psicótico "+", é importante para o clínico determinar se há uma CMG ou uma substância etiológica possível ou definida (incluindo medicamentos)

Delírios

B1 - Delírio de referência: (0) negativo (1) positivo

Nome do paciente: _____
 Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

- B2** - Delírio persecutório: (0) negativo (1) positivo
B3 - Delírio de grandiosidade: (0) negativo (1) positivo
B4 - Delírio somático: (0) negativo (1) positivo
B5 - Delírio de culpa: (0) negativo (1) positivo
B6 - Ciúme delirante: (0) negativo (1) positivo
B7 - Delírio religioso: (0) negativo (1) positivo
B8 - Delírio ~~erotomaniaco~~ erotomaniaco: (0) negativo (1) positivo
B9 - Delírio de controle: (0) negativo (1) positivo
B10 - Inserção do pensamento: (0) negativo (1) positivo
B11 - Retirada de pensamento: (0) negativo (1) positivo
B12 - Transmissão de pensamento: (0) negativo (1) positivo
B13 - Outros delírios: (0) negativo (1) positivo

Alucinações

- B14** - Alucinações auditivas: (0) negativo (1) positivo
B15 - Alucinações visuais: (0) negativo (1) positivo
B15 - Alucinações táteis: (0) negativo (1) positivo
B17 - Alucinações somáticas: (0) negativo (1) positivo
B18 - Alucinações gustativas: (0) negativo (1) positivo
B19 - Alucinações olfativas: (0) negativo (1) positivo

Desorganização

- B20** - Discurso desorganizado: (0) negativo (1) positivo
B21 - Comportamento grosseiramente desorganizado: (0) negativo (1) positivo
B22 - Comportamento Catatônico: (0) negativo (1) positivo

Sintomas Negativos

- B23** - ~~Avolija~~ Avolija: (0) negativo (1) positivo e primário
B24 - Expressão Emocional diminuída: (0) negativo (1) positivo e primário

MÓDULO C - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TRANSTORNOS PSICÓTICOS

(SE nenhum dos itens de B deu positivo, não será feito para nenhum transtorno do espectro da esquizofrenia. Neste caso o paciente não se enquadra para aplicação das escalas seguintes, devendo ser investigado outros diagnósticos).

- C1** - Psicose sem estar em fase Depressiva (maior) ou Maníaca: (0) negativo (1) positivo
C2 - Sintomas p/ SZ: (0) negativo (1) positivo

Nome do paciente: _____
 Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

C3 - Tempo da presença de sintomas de humor (DM ou Maníacos) e de sintomas da psicose (critérios B):

(0) Transtorno de Humor ocorreu de forma concomitante em **mais** de 50% dos episódios psicóticos **ativos**

(1) Sint. da psicose predominam sobre os sint. de humor

C4 - Tempo suficiente de Psicose: (0) negativo (1) positivo

C5 - Perda funcional: (0) negativo (1) positivo

C6 - Psicose primária por doença clínica ou Substâncias: (0) negativo (1) positivo

Esquizofreniforme

C7

C8

Esquizoafetivo

C9

C10

C11

C12

T. Delirante

C13

C14

C15

C16

C17

C18

Psicótico Breve

C19

C20

C21

Outro T. Psicótico

C22

C23

C24

Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia

(0) Ausente

(1) Leve

(2) Moderado (3) Grave

Humor Deprimido

{ ___ }

Desesperança

{ ___ }

Autodepreciação

{ ___ }

~~Idéias~~ de Referência de Culpa

{ ___ }

Culpa Patológica

{ ___ }

Depressão Matutina { ___ }

Despertar Precoce { ___ }

Suicídio { ___ }

Depressão Observada { ___ }

ESCALA DAS SÍNDROMES POSITIVA E NEGATIVA (PANSS)

O avaliador deve iniciar a PANSS pelas perguntas para os itens N5 (Dificuldade no Pensamento Abstrato), G10 (Desorientação) e G12 (Falta de julgamento e Insight). Na apostila de aplicação há instruções adicionais para esses itens. O preenchimento completo da PANSS deve ser feito após a entrevista checando atentamente a definição e critérios de pontuação de cada item. Recomendamos o avaliador pontuar uma estimativa em rascunho dos itens que forem evidentes durante a entrevista. O módulo B da SCID-5 responde a maior parte

Nome do paciente: _____
 Data: / /

Nome do Entrevistador: _____

dos itens da PANSS, porém o módulo B inclui sintomas do passado e do presente, enquanto que a PANSS o se restringe aos últimos 7 dias.

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

Escala Positiva

P1 – Delírios ()

P2 – Desorganização conceitual ()

P3 – Comportamento alucinatório ()

P4 – Excitação ()

P5 – Grandiosidade ()

P6 – Desconfiança e Perseguição ()

P7 – Hostilidade ()

Escala Negativa

N1- Embotamento Afetivo ()

N2 - Retraimento emocional ()

N3- Contato pobre ()

N4- Retraimento social passivo/apático ()

N5- Dificuldade pensamento abstrato ()

N6- Falta de espontaneidade e fluência ()

N7- Pensamento estereotipado ()

Escala de Psicopatologia Geral

G1 – Preocupação somática ()

G2 – Ansiedade ()

G3 – Culpa ()

G4 – Tensão ()

G5 – Maneirismo/postura ()

G6 – Depressão ()

G7 – Retardo motor ()

G8 – Falta de cooperação ()

G9 – Conteúdo incomum do pensamento ()

G10 – Desorientação ()

G11 – Déficit de atenção ()

G12 – Juízo e crítica ()

G13 – Distúrbio de volição ()

G14 – Mau controle de impulso ()

G15 – Preocupação ()

G16 – Esquiva social ativa ()

Escala PSP (escala de Performance Social e Pessoal)

Assinalar o grau de incapacidade do paciente para cada área de A a D:

Nome do paciente: _____

Nome do Entrevistador: _____

Data: / /

A. Atividades socialmente úteis: (0) Ausente; (1) Leve; (2) Evidente; (3) Acentuado;
(4) Grave; (5) Muito grave

B. Relacionamentos pessoais e sociais: (0) Ausente; (1) Leve; (2) Evidente; (3)
Acentuado; (4) Grave; (5) Muito grave

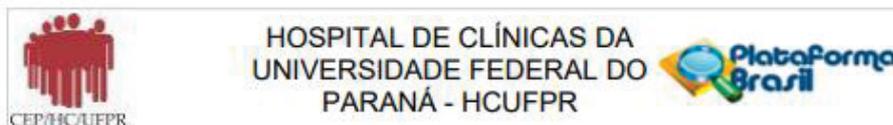
C. Cuidados pessoais: (0) Ausente; (1) Leve; (2) Evidente; (3) Acentuado; (4) Grave;
(5) Muito grave

D. Comportamentos inconvenientes e agressivos: (0) Ausente; (1) Leve; (2) Evidente;
(3) Acentuado; (4) Grave; (5) Muito grave.

Intervalo decimal _____

Pontuação final _____

ANEXO 2 - ACEITE DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da relação entre esquizofrenia e toxoplasmose

Pesquisador: Raffael Massuda

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45568620.1.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

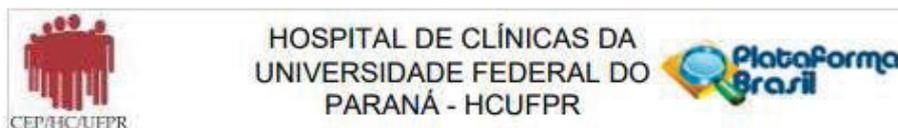
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.833.968

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda para adequar o conteúdo da folha de informações básicas do projeto da plataforma Brasil com o conteúdo do projeto original. Este projeto avaliará a forma como a toxoplasmose e a esquizofrenia se relacionam e será realizado em 4 etapas. A primeira etapa tem por objetivo descrever a prevalência de infecção por toxoplasmose em pacientes com esquizofrenia comparado com controles. A segunda será avaliar a relação entre a prevalência dos sorotipos de toxoplasmose e a gravidade da esquizofrenia. A terceira etapa é avaliar o perfil inflamatório de pacientes com esquizofrenia, comparando-os com controles. A quarta etapa do projeto é avaliar a resposta endotelial e diferenças proteômicas entre soro de pacientes com esquizofrenia com e sem sorologia positiva para toxoplasmose e controles. A amostra será feita por conveniência, consistindo em 100 pacientes com esquizofrenia e 80 controles. Serão incluídos pacientes do ambulatório de saúde mental entre 18 e 65 anos incompletos com esquizofrenia diagnosticada segundo DSM-5; como critérios de exclusão, pacientes fora da faixa etária estipulada, com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, esquizofreniforme, sintomas psicóticos secundário a uso de substâncias e infecções virais crônicas diagnosticadas (Hepatites B e C, HIV). O risco para o paciente é mínimo, com possível desconforto na aplicação da escala e desconforto na retirada do sangue e acidente de punção no momento da coleta. Espera-se estimar a prevalência de toxoplasmose na população bem como quantificar a magnitude do efeito da toxoplasmose na esquizofrenia.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



CEP/HCUFPR

Continuação do Parecer: 4.833.968

Objetivo da Pesquisa:

o objetivo da emenda é adequar o conteúdo da folha de informações básicas do projeto da plataforma Brasil com o conteúdo do projeto original.

Na sequência estão descritos os objetivos do projeto.

Objetivo Primário:

Etapa 1: estimar a soroprevalência de anticorpos contra *T. gondii* em pacientes com esquizofrenia.

Etapa2: avaliar se a toxoplasmose pode ser um fator associado à gravidade dos sintomas e do curso da esquizofrenia.

Etapa 3: Avaliar o perfil inflamatório em indivíduos com esquizofrenia, com ou sem toxoplasmose crônica.

Etapa 4: Avaliar a capacidade do plasma de indivíduos com esquizofrenia com anticorpos para toxoplasmose ativar ou não o endotélio cerebral. f. Caracterizar o perfil de vesículas extracelulares do plasma de indivíduos com esquizofrenia já infectados ou não com *T. gondii*

Objetivo Secundário:

Avaliar se a toxoplasmose pode ser um fator de resistência ao tratamento da esquizofrenia

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Projeto de risco mínimo. Desconforto ao responder o questionário e dor no local de punção durante a coleta do sangue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é uma pesquisa importante pois irá avaliar não somente aspectos epidemiológicos da esquizofrenia mas também aspectos moleculares.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

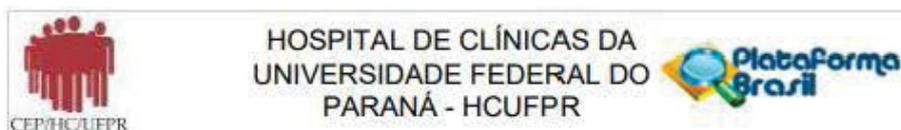
Não há pendências nem inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Emenda.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.833.968

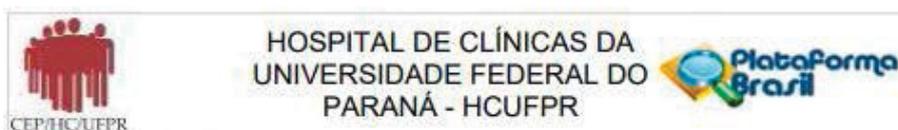
arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1779835_E1.pdf	23/06/2021 21:15:07		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Emenda_Projeto_Toxo.pdf	23/06/2021 21:06:27	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Outros	Projeto_de_Pesquisa_2_final.docx	25/05/2021 11:57:29	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias_CEP_HC_UFPR.docx	12/05/2021 23:42:58	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Outros	TCLE_corrigido.docx	12/05/2021 23:41:47	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Outros	Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico_Corrigido.pdf	12/05/2021 23:30:17	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_compromisso_ULAC.pdf	13/04/2021 20:48:33	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Orçamento	Formulario_ULAC.pdf	13/04/2021 15:43:13	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_de_Encaminhamento_do_Pesquisador_ao_CEP.pdf	23/03/2021 10:47:47	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Orçamento	Declaracao_de_Ausencia_de_Custos.pdf	22/03/2021 13:02:33	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Declaração de concordância	Compromisso_Servicos.pdf	22/03/2021 10:04:06	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.pdf	22/03/2021 09:51:46	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Compromissos_da_Equipe.pdf	22/03/2021 09:49:56	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_Avaliacao_da_Relacao_entre_Esquizofrenia_e_Toxoplasmose.docx	22/03/2021 09:38:56	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.833.968

Investigador	Projeto_Avaliacao_da_Relacao_entre_E_squizofrenia_e_Toxoplasmose.docx	22/03/2021 09:38:56	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Toxo.docx	22/03/2021 09:36:36	Pedro Henrique Pereira Alvim	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/10/2020 11:53:20	Raffael Massuda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 07 de Julho de 2021

Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br