



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

GLÁUCIO SILVA CAMARGOS

**INTERAÇÕES PSICOIMUNOLÓGICAS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA INFECTADOS POR *Toxoplasma gondii***

**São José do Rio Preto
2024**

GLÁUCIO SILVA CAMARGOS

**Interações psicoimunológicas em pacientes com
Esquizofrenia infectados por *Toxoplasma gondii***

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de São José do Rio Preto para a obtenção
do título do Doutor no curso de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde. Eixo
temático: Medicina e Ciências Correlatas.**

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

Camargos, Gláucio Silva.

Interações psicoimunológicas em pacientes com Esquizofrenia infectados por *toxoplasma gondii*.

São José do Rio Preto, 2024.

221 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
– FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

Palavras-Chave: Esquizofrenia, Marcadores Moleculares,
Transtornos Mentais, Psicoimunologia, *T. gondii*

GLÁUCIO SILVA CAMARGOS

**Interações psicoimunológicas pacientes com
Esquizofrenia infectados por *Toxoplasma gondii***

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

2º Examinador. _____

3º Examinador. _____

4º Examinador. _____

5º Examinador. _____

São José do Rio Preto ____/____/ 2024

Sumário

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
 Introdução.....	 13
Da Esquizofrenia.....	13
Evolução do conceito, diagnóstico e tratamento.....	16
Critérios para diagnóstico.....	19
Pacientes com Esquizofrenia infectados por <i>Toxoplasma gondii</i>	25
Objetivos.....	29
 Resultados.....	 29
Artigo I.....	30
Artigo II.....	42
Artigo III.....	78
Artigo IV.....	133
Resumo I.....	161
Resumo II	164
 Comentários Finais.....	 167
Conclusões.....	172
Referências.....	173

Para os pacientes e alunos que me habitam os dias, aos quais cuido e que me cuidam. Para Maria. Para Chalhub. Para Rebeca, Gláucia e Fausto. Para Beatriz e Bruno. Para Aimê.

Ao tempo, essa massa de vento às vezes mais suave, às vezes mais terrível, conferindo qualidade a todas as coisas, fundo de espaço marcando o salto e concorrendo para chegar ao limite. O limite em que as coisas já desprovidas de vibração deixam de ser simplesmente vida na corrente do dia-a-dia para ser vida nos subterrâneos da memória.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho. À Dra. Cinara de Cássia Brandão. Ao Dr. Luiz Carlos de Mattos, pelas trocas. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP; ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq Brasil; e à Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelas bolsas concedidas sob os processos FAPESP 2020/09891-9; 2022/03443-0, CAPES e CNPq 303281/2020-0 e PIBIC-CNPq.

Ao Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica e Departamento de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Ao Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base de São José do Rio Preto HB/FUNFARME. Ao Laboratório de Imunogenética, pela acolhida e partilha de investigações e discussões técnicas, intelectuais e científicas. Por fazer disso uma coisa alegre e me citar o mundo. Tudo ali está entre aspas. Por honestidade com um verdadeiro autor, esse lugar cita o mundo. À Carolina A. de Almeida, pelo auxílio na manutenção das amostras de sangue, soro e plasma e nos procedimentos laboratoriais. À Regina R. e Márcio R. pela convivência diária, pela amizade e trabalho em conjunto. À Danilo D. e Jéssica G. E Geraldo M., pelo companheirismo e apoio. Aos alunos Kauê F., Winnie L., e Vitória S. Aos membros que compuseram a banca do Exame Geral de Qualificação, Dr. Fábio A. Borghi, Dra. Vera Lúcia Pereira-Chioccola e Dr Lucas Gazarini. À Lana Carr Bianchi, pelos cafés nas manhãs difíceis, por denunciar, com seus olhos fortes, o que algumas pessoas esqueceram e por saber ler na face delas que essas pessoas nem sabem mais que esqueceram o que esqueceram. Aos pacientes, por me ensinarem a olhar.

Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara.

José Saramago

Lista de Figuras

Introdução

Figura 1. Espectro de eixos sintomatológicos na Esquizofrenia.....	20
Figura 2. Algoritmo para a classificação da Esquizofrenia segundo especificadores CID-11.....	23
Figura 3. Identificação de cistos de <i>T. gondii</i> no cérebro de pacientes por tomografia computadorizada.....	27

Artigo I

Figura 1. Map of the northweth region of São Paulo State.....	33
Figura 2. Prevalence of symptoms in patients who attended the psychiatric outpatient clinic of Hospital de Base in São Paulo, Brazil.....	34
Figura 3. Medications Prescribed to patients.....	35
Figure 4. Tratment duration accordin to the disorder.....	35
Figure 5. Distribution of disorders according by gender.....	36
Figure 6. Proposal for transdiagnostic evaluation in mental health.....	39

Artigo II

Figure 01. PRISMA recommendation flowchart.....	60
Figure 02. Psychoneuroimmunological cycle proposed for psychiatric symptoms and <i>Toxoplasma gondii</i>	62

Artigo III

Figura 01. <i>Schizophrenia Algorithm of International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)</i>	95
Figura 02. <i>Screening</i> da extração, processamento e tratamento dos dados psiquiátricos e sorológicos.....	96
Figura 03. Agudização da Esquizofrenia segundo a psicometria.....	110
Figura 04. Agudização da Esquizofrenia <i>versus</i> infecção crônica.....	110

Artigo IV

Figura 1. Rede de comparações de meta análises de tratamento com antipsicóticos.....	148
Figura 2. Ligações de transporte peptídeo-droga mediam a distribuição do medicamento através da barreira hematocencefálica.....	148
Figura 3. Gravidade Clínica da Esquizofrenia.....	149
Figura 4. Frequência de antipsicóticos na amostra.....	150
Figura 5. Sorologia para <i>T. gondii</i> presente na amostra.....	150

Lista de Tabelas

Artigo I

Table 1. Epidemiological profile of appointments at the psychiatric outpatient clinic in northwestern São Paulo State, Brazil	47
Table 2. Correlation of gender with disease duration.....	36
Table 3. Treatment duration of patients and recommended drug treatments.....	36

Artigo II

Tabela 01. Quality assessment criteria for validation of studies.....	59
Tabela 02. Full articles selected for analysis involving surveys on the association between schizophrenia, suicid and <i>Toxoplasma gondii</i>	49

Artigo III

Tabela 1. Estratificação dos sintomas psíquicos.....	97
Tabela 2. Média de idade e gênero dos perfis psiquiátricos na agudização e na remissão de pacientes com Esquizofrenia.....	111
Tabela 3. Caracterização dos perfis sorológicos segundo a média de idade e gênero.....	111
Tabela 4. Caracterização dos perfis segundo a agudização da Esquizofrenia.....	111

Artigo IV

Tabela 1. Diferenças para pacientes com agudização e remissão de sintomas e frequência de antipsicóticos.....	149
--	-----

Lista de Abreviaturas e símbolos

5-HT2A	Receptores Serotoninérgicos
6A20.0	Esquizofrenia De Primeiro Episódio
6A20.00	Atualmente Sintomático
6A20.01	Em Remissão Parcial
6A20.02	Em Remissão Completa
6A20.1	Esquizofrenia De Episódios Múltiplos
6A20.2	Esquizofrenia Contínua
6A25.0	Sintomas Positivos
6A25.2	Sintomas Negativos
6A25.3	Sintomas Maníacos
6A25.4	Sintomas Psicomotores
6A25.5	Sintomas Cognitivos
APG	Antipsicóticos De Primeira Geração
ASG	Antipsicóticos De Segunda Geração
C1q	Componente Complemento 1q
C3	Componente 3 Do Complemento
CAPEs	Fundação Coordenação De Aperfeiçoamento De Pessoal De Nível Superior, Brasil
Cd200	Glicoproteína De Membrana
Cd200r	Receptor De Glicoproteína De Membrana
Cd68	Glicoproteína Intracelular
CID-10	Classificação Internacional De Doenças – 10
CID-11	Classificação Internacional De Doenças – 11
CNPq	Conselho Nacional De Desenvolvimento Científico E Tecnológico, Brasil
CX3CL1	Fractalquina, Ligante 1 De Quimiocina
Cx3cr1	Proteína Transmembrana Da Família Do Receptor 1 De Quimiocina Do Motivo CX3C
D2	Receptores Dopaminérgicos
DRD2	Gene Codificador Do Receptor De Dopamina D2, Regulador Desse Neurotransmissor
DSM-5	Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra Acético
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EQZ	Esquizofrenia

F20.0	Esquizofrenia Paranóide
F20.1	Esquizofrenia Hebefrênica
F20.2	Esquizofrenia Catatônica
F20.6	Esquizofrenia Simples
FAPESP	Fundação De Amparo À Pesquisa Do Estado De São Paulo, Brasil
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GAD67	Descarboxilase 67 Do Ácido Glutâmico
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IFN-γ	Interferon-Gama
IgG	Imunoglobulina De Classe G
IgM	Imunoglobulina De Classe M
IL-12	Interleucina 12
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IPAP	<i>International Psychopharmacology Algorithm Project</i>
ISRS	Inibidores Seletivos Da Recaptação De Serotonina
KYN	<i>Plasma Kynurenine</i>
NF-SSDV	<i>Non-Fatal Suicidal Self-Directed Violence</i>
NMDAR	Receptor N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial Da Saúde
PANSS	Escala Dos Sintomas Positivos E Negativos Da Esquizofrenia
PCR	Reação Em Cadeia De Polimerase
Phrenós	Do Grego: 'Diafragma', Região Somática Do Eixo Hipotálamo-Pituitária - Adrenal.
PRISMA	Principais Itens Para Relatar Revisões Sistemáticas E Meta-Análises
rpm	Rotações Por Minuto
Skízein	Do Grego: Cisão, Separação, Divisão
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma Gondii</i>
TNF-α	Fator De Necrose Tumoral Alfa
UI/ml	Unidade Por Microlitro
XS0T	Moderado
XS25	Grave
XS5W	Leve
αB-cristalina	Proteína Gliática

Interações psicoimunológicas de pacientes com Esquizofrenia infectados por *Toxoplasma gondii*

Introdução: A Esquizofrenia é um transtorno mental grave caracterizado por sintomas positivos (alucinações e delírios) e sintomas negativos (embotamento afetivo e retraimento psíquico) com episódios crônicos de recaída. O quadro é multifatorial e envolve vulnerabilidade genética e fatores ambientais. Há evidências crescentes de associação entre a Esquizofrenia e a infecção por *T. gondii*. **Objetivos:** O objetivo geral desta tese foi avaliar pacientes com Esquizofrenia examinando a gravidade clínica do transtorno e o efeito subjacente da infecção crônica por *T. gondii*. Seus objetivos específicos foram: I. caracterizar os perfis psíquicos e psiquiátricos em pacientes com Esquizofrenia infectados por *T. gondii* através de sangue periférico; II. Comparar o perfil psiquiátrico com a presença de marcadores de infecção crônica por *T. gondii* e o tratamento medicamento preconizado para a Esquizofrenia; e III. Descrever o ciclo psiconeuroimunológico envolvendo *T. gondii* em pacientes com transtornos mentais como a Esquizofrenia. **Metodologia:** Dados epidemiológicos, clínicos e psiquiátricos, bem como amostras de sangue periférico de pacientes de ambos os sexos, com Esquizofrenia atendidos em Ambulatório de Transtornos Psicóticos num Centro de Referência em Saúde Mental do noroeste paulista foram coletados e avaliados quanto à gravidade clínica. Anticorpos IgM e IgG anti-*T. gondii* foram identificados como marcadores de infecção, com o uso do método ELISA. **Resultados:** A média de idade dos 132 pacientes foi igual a 43,32 (± 12). Deste total, 82 (62,1%) se mostraram sororreagentes e 50 (37,8%) não sororreagentes. Dentre aqueles com com agudização de sintomas (n=68), 40 (58,8%) eram sororreagentes e 28 (41,2%), não sororreagentes. Os pacientes com a g u d i z a ç ã o d e sintomas apresentaram maior concentração de anticorpos IgG anti-*T. gondii* (38.8, SD $\pm$ 17.9 UL/ML) em relação com os não reagentes,

em comparação aos anti *T. gondii* sem agudização (3.45, SD $\pm$ 8,68 UL/ML) ($p < 0,0001$). **Conclusão:** Pacientes com Esquizofrenia e infecção crônica por *T. gondii* apresentam maiores níveis de traços psicóticos.

Palavras-Chave: Esquizofrenia, marcadores moleculares, transtornos mentais, Psicoimunologia, *T. gondii*

Psychoimmunological interactions of patients with schizophrenia infected with *Toxoplasma gondii*

Introduction: Schizophrenia is a serious mental disorder characterized by positive symptoms (hallucinations and delusions) and negative symptoms (affective blunting and psychic withdrawal) with chronic episodes of relapse. The condition is multifactorial and involves genetic vulnerability and environmental factors. There is increasing evidence of an association between schizophrenia and *T. gondii* infection. **Objectives:** The overall objective of this thesis was to evaluate patients with schizophrenia by examining the clinical severity of the disorder and the underlying effect of chronic *T. gondii* infection. Its specific objectives were: I. to characterize the psychic and psychiatric profiles in patients with schizophrenia infected by *T. gondii* through peripheral blood; II. Compare the psychiatric profile with the presence of markers of chronic *T. gondii* infection and the recommended drug treatment for schizophrenia; and III. Describe the psychoneuroimmunological cycle involving *T. gondii* in patients with mental disorders such as schizophrenia. **Methodology:** Epidemiological, clinical and psychiatric data, as well as peripheral blood samples from patients with schizophrenia treated at the Psychotic Disorders Outpatient Clinic at a mental health reference center in the northwest of São Paulo were collected and evaluated regarding the clinical severity of schizophrenia and markers for infection. by *T. gondii* by serological methods (ELISA) and (PCR). **Results:** The average age of the 132 patients was 43.32 (± 12). Of this total, 82 (62.1%) were seroactive and 50 (37.9%) were non-seroactive. Among those with worsening symptoms (n=68), 40 (58.8%) were seropositive and 28 (41.2%) were seronegative. Patients with worsening symptoms had a higher concentration of IgG anti-*T. gondii* compared to patients without exacerbation ($p < 0.0001$) **Conclusion:** The results demonstrate that patients with schizophrenia who have chronic *T. gondii* infection have higher levels of psychotic traits.

Keywords: Schizophrenia, molecular markers, mental disorders, psychoimmunology, *T. gondii*

INTRODUÇÃO

Da Esquizofrenia

A Esquizofrenia é um transtorno mental grave que afeta 1% da população mundial e se manifesta mais comumente entre os 15 e 35 anos¹. Sua principal característica é a perda de contato com a realidade e os principais sintomas incluem psicoses, alucinações (sendo as mais comuns as alucinações auditivas [ouvir vozes]), delírios e distúrbios cognitivos¹⁻³. Os sintomas característicos estão conceitualizados em duas categorias amplas, os positivos e negativos⁴. Os sintomas positivos se referem a um excesso ou distorção de funções normais: distorções ou exageros do pensamento indutivo (ideias delirantes), percepção (alucinações), linguagem e comunicação (discurso desorganizado)⁴⁻⁶. Estes sintomas compreendem duas dimensões distintas, que por sua vez, estão relacionadas com diferentes mecanismos neurais subjacentes e correlatos clínicos: a “dimensão psicótica” inclui ideias delirantes e alucinações, enquanto a “dimensão desorganizada” inclui discurso e comportamento desorganizados^{5,6}. Os sintomas negativos referem-se a uma diminuição ou perda das funções consideradas saudáveis⁶. Incluem restrições no conjunto e intensidade de expressões emocionais (embotamento afetivo), na fluência e produtividade de pensamento e discurso (alogia) e a iniciação de um comportamento dirigido com objetivo (avolição)⁴⁻⁶. Em geral, os sintomas expressam-se gradualmente, desde o início da idade adulta, e se agravam com o passar do tempo⁶.

Embora a etiologia do transtorno não esteja completamente assentada, a literatura especializada concorda com uma combinação de fatores que incluem

aspectos psicossociais (histórico de trauma e comorbidades psiquiátricas como depressão e ansiedade), ambientais (urbanicidade, complicações obstétricas, hipóxia fetal, idade dos pais, abuso de substâncias, infecções parasitárias) e genéticos (variações genéticas e herdabilidade)⁷. Observa-se um risco aumentado de transtornos psicóticos, como Esquizofrenia, em indivíduos que se mudam e se tornam minorias em suas novas comunidades⁸. O transtorno afeta tanto homens quanto mulheres e o gênero masculino apresenta maiores taxas para o quadro. Geralmente os sintomas mais declarados expressam-se após um início insidioso na adolescência, e se manifestam na fase adulta. Nas mulheres, a Esquizofrenia tende a começar mais tarde e com sintomas que se apresentam de forma mais sutil.

A prevalência global da doença indica um aumento de 14,2 milhões de casos em 1990 para 23,9 milhões de casos em 2019 (aumento de 65%), com uma incidência de 941.000 para 1,3 milhões no mesmo período (aumento de 37%)⁹. Estima-se que a pandemia da COVID-19 tenha representado um impacto sem precedentes nas populações com transtornos mentais em todo o mundo e que tenha uma carga desproporcional em pessoas com Esquizofrenia¹⁰. Sugere-se que o crescimento populacional significativo e o envelhecimento levaram a uma grande e crescente carga de doença atribuível à Esquizofrenia, particularmente para países de renda média⁹⁻¹¹. Como resultado do agravamento da saúde física e de uma taxa de suicídio superior à média, a expectativa de vida de pacientes com o transtorno é de 10 a 25 anos menor do que a da média geral¹². Há evidências de que pacientes com Esquizofrenia apresentam maior mortalidade em comparação com a população geral.^{13,14}

O tratamento da Esquizofrenia, que geralmente envolve o uso de medicamentos antipsicóticos, acompanhamento psiquiátrico, psicoterapia e reabilitação social, gera um impacto econômico e social significativo, além de grande atenção clínica. Até setenta anos atrás, esses pacientes permaneciam internados em instituições psiquiátricas ou manicômios, geralmente sem esperança de reintegração à comunidade¹⁵. No entanto, estudos da última década demonstram que os objetivos do tratamento da Esquizofrenia mudaram substancialmente: de esperar um controle modesto dos sintomas psicóticos para considerar a recuperação funcional como uma possibilidade^{15,16}. Evidências atuais indicam que 01 em cada 07 pacientes alcançará recuperação funcional, o que implica que a remissão dos sintomas positivos não é o objetivo final do tratamento, mas uma base para um melhor funcionamento social e cognitivo que se traduz em melhor qualidade de vida¹⁵⁻¹⁸.

Embora o termo Esquizofrenia, (do grego *skízein* = separar, dividir; e *phrenós* = 'diafragma', a região somática identificada com a ligação entre o corpo e a psiquê, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) ressalte uma "cisão ou fragmentação das funções mentais"^{19,20}, o diagnóstico não deve ser confundido com o Transtorno Dissociativo de Identidade ou com o Transtorno Esquizoafetivo. Este último pode ser considerado como uma doença transitória, para os casos em que o critério temporal para a Esquizofrenia não é preenchido, e pode representar uma linha tênue que separa a Esquizofrenia e o transtorno bipolar^{21,23}. O diagnóstico da Esquizofrenia é essencialmente clínico, com base na observação dos sintomas comportamentais e da descrição que o paciente faz das experiências pessoais dentro de um contexto cultural, sem testes bioquímicos. Consequentemente, o número de diagnósticos falsos é alto, o que

estimula a busca por biomarcadores que possam identificar melhor cada transtorno²⁻⁴.

Evolução do conceito, diagnóstico e tratamento

Os critérios diagnósticos para a Esquizofrenia ao longo do tempo foram intimamente relacionados à um desvio das funções psíquicas consideradas normais, e por isso, estigmatizados e associados ao conceito de loucura²⁴⁻²⁶. Na antiguidade clássica o conceito era visto sob o enfoque místico-religioso (associado à ideia de possessão demoníaca), passando posteriormente para um enquadramento nosológico psiquiátrico com uma perspectiva cultural e antropológica²⁷⁻²⁹. Apenas recentemente os manuais estatísticos que servem de base para o diagnóstico se apropriaram do conceito de “transtorno mental”. Com Pinel e Esquirol (no século XIX), o conceito esteve relacionado ao surgimento dos manicômios, e daí à ideia de um tratamento/diagnóstico, abrindo posteriormente espaço para a clínica²⁹⁻³⁴. Nessa perspectiva o diagnóstico envolvia a observação prolongada, rigorosa e sistemática das transformações biológicas, mentais e sociais do paciente, que eram realizadas dentro dos manicômios^{29,30}. As condições dessas instituições eram precárias e a maioria dos pacientes não tinha diagnóstico de doença mental³⁰. Os pacientes não apresentavam propriamente algum transtorno, eram epiléticos, alcoolistas, homossexuais, prostitutas, indivíduos que se rebelavam ou que se tornavam incômodos para alguém com mais poder³⁶⁻³⁹. Além disso, comiam ratos, bebiam esgoto ou urina, eram espancados, morriam de frio, de fome, de doença^{40,41}. Paradoxalmente, essas instituições justificavam suas práticas com o argumento da necessária limpeza social, livrando a sociedade de sujeitos

considerados como parte de uma categoria social de desprezíveis e desajustados cujos comportamentos eram indesejáveis⁴¹.

Foucault relaciona a violência existente nessas instituições com a influência dessa visão para a Psiquiatria³⁵. Enfatiza que a ideia de transtorno mental é resultante de um processo histórico amplo, que não se trata de uma descoberta da loucura, mas de sua progressiva dominação/integração na ordem da razão, e explicita as precondições para emergência da Psicologia e da Psiquiatria^{35,36}. Essa perspectiva destaca três momentos históricos: a Indiferenciação (séculos XV e XVI), onde não havia distinção entre a loucura e saber, o louco era um estranho que peregrinava livremente; a Segregação (séculos XVII e XVIII), onde a loucura passa a ser excluída da razão e enclausurada, e a Medicalização (séculos XIX e XX), quando a loucura começa a ser entendida como “doença mental”, se tornando objeto médico e de tratamento³⁵⁻⁴¹. A ideia de que transtornos mentais apresentavam características hereditárias apareceu timidamente com Battie (1758)⁴² quando este observou que alguns de seus pacientes apresentavam antecedentes familiares^{42,43}. Esquirol (1838) concluiu que a hereditariedade é a causa mais comum de uma disfunção psíquica^{34,43}. A primeira teoria sobre o papel da hereditariedade na doença mental foi proposta por Morel (1857)⁴⁴ com a postulação de que a loucura é o resultado de um defeito biológico inato, e de que a gravidade das síndromes mentais aumenta com componentes biológicos^{44,43}. A teoria da degeneração de Morel permaneceu como Psiquiatria dominante por várias décadas. Seus proponentes incluíam Krafft-Ebing (1868) na Áustria, Maudsley (1870) na Inglaterra, Magnan e Legrain (1895) na França⁴³⁻⁴⁶.

A desmistificação e o desenvolvimento do atual conceito diagnóstico de Esquizofrenia foram traçados inicialmente por Kraepelin em 1893, originalmente com o nome de demência precoce⁴⁷⁻⁵⁰. A partir disso a diferenciação entre os critérios utilizados por Bleuler no diagnóstico passou a ser discutida com maior ênfase⁵¹⁻⁵³. A Esquizofrenia foi dividida em duas grandes classes de doenças com várias formas e subformas^{43,52,53}. Identificaram-se achados epidemiológicos que mostram grandes variações na prevalência de Esquizofrenia na população geral e na taxa de internação de pacientes esquizofrênicos em clínicas psiquiátricas^{52,53}. Os achados em estudos genéticos puderam ser revisados com especial referência a estudos de família (herdabilidade, gêmeos e adoção) e levantaram a possibilidade de que a hereditariedade desempenhe um papel importante na etiologia da Esquizofrenia^{49,50}. Análises matemáticas descartaram a transmissão monogênica e as investigações genéticas moleculares indicaram que a população esquizofrênica é geneticamente heterogênea⁴⁸⁻⁵¹. Esses resultados levantaram questionamentos sobre a relevância dos achados com endofenótipos para a genética da Esquizofrenia^{52,53} e a história da farmacoterapia, neurofarmacologia e psicofarmacologia no transtorno passou a ser descrita⁵¹. A neuropsicofarmacologia, através de sua capacidade única de ligar os efeitos das drogas psicotrópicas às estruturas cerebrais - codificadas por genes identificados - ofereceu uma metodologia pioneira para fazer a ponte entre os genes e a nosologia psiquiátrica⁴⁷⁻⁵³. Para a detecção de subpopulações dentro da Esquizofrenia, as investigações clínicas atuais com antipsicóticos devem ir além da demonstração de eficácia terapêutica para a identificação de forma responsiva no tratamento da doença^{49-51, 53}. A heterogeneidade dos pacientes aponta uma nova perspectiva para a pesquisa

genética e para a farmacoterapia das diferentes doenças encobertas por um século pelo rótulo diagnóstico de Esquizofrenia^{43, 47-53}.

Cem anos após a definição conceitual apontada por Kraepelin, a questão focal para o tratamento é a resposta parcial ou não, especialmente dos sintomas negativos^{47,48}. Estudos *post-mortem* e uma infinidade de estudos de imagem não suportam a noção de um processo degenerativo, mas tal processo é apoiado pelo maior estudo de associação genômica sobre Esquizofrenia recentemente publicado⁵⁴⁻⁵⁶. Mais de 100 vias foram descritas destacando aquelas que têm um papel significativo no metabolismo da dopamina, na modulação imunológica, sinalização de cálcio e plasticidade sináptica^{54,55}. Isso sugere que a pesquisa deve se concentrar em modelos baseados em genes de risco como o fator de transcrição, e estudar os efeitos da exposição a estressores ambientais e psicológicos relevantes para a Esquizofrenia⁵⁴⁻⁵⁶. O uso de desfechos significativos, como inibição de neurotransmissores e disfunção cognitiva, permitirá obter uma compreensão das vias moleculares nos transtornos mentais e, conseqüentemente, resultará em melhores opções de tratamento, especialmente para os aspectos incapacitantes da Esquizofrenia⁵⁶.

Critérios para diagnóstico

O diagnóstico da Esquizofrenia é essencialmente clínico, feito com base nos Manuais Estatísticos CID-11 e DSM-5^{58,59}. Esses servem-se de uma constelação de sinais e sintomas como indicadores de uma fragmentação da estrutura básica dos processos de pensamento, acompanhada pela dificuldade

em distinguir experiências internas e externas com efeitos nos processos psíquicos, cognitivos e nas emoções⁵⁹ como ilustrado na **figura 1** abaixo.

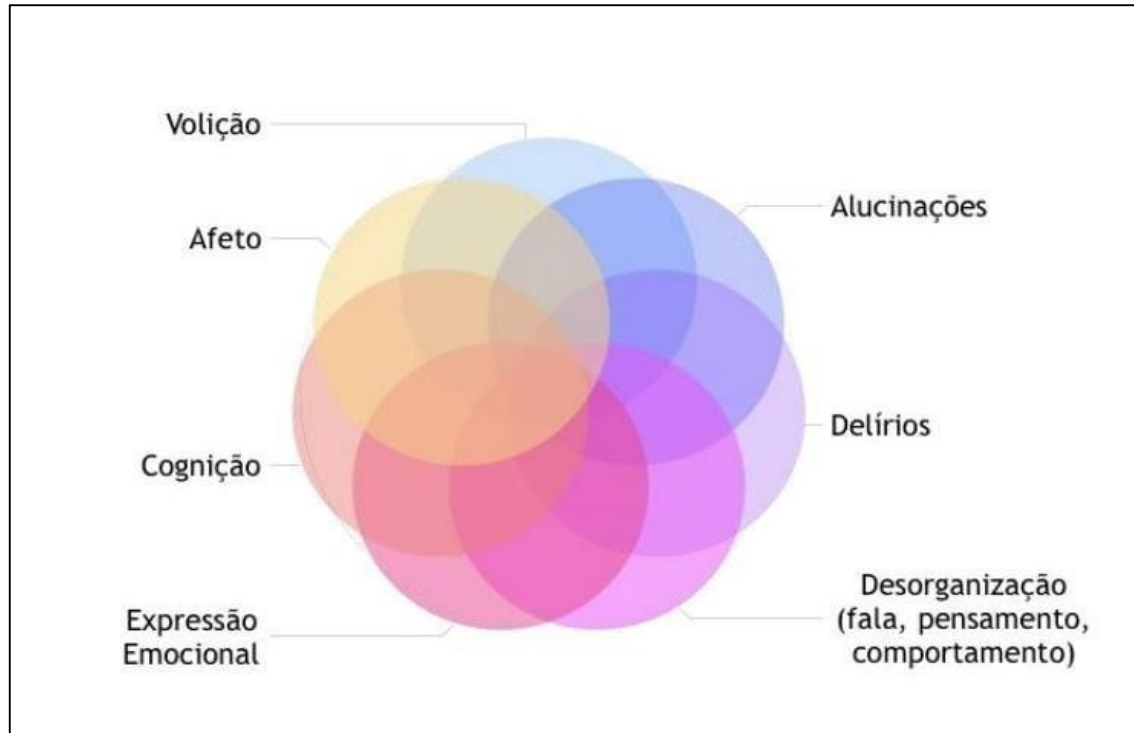


Figura 1. Espectro de eixos sintomatológicos na Esquizofrenia, variáveis em proporção e intensidade ao longo do tempo.

Até o momento exames laboratoriais são utilizados apenas como auxílio para o diagnóstico diferencial⁶⁰⁻⁶². Os sintomas positivos, em geral expressam-se com maior ênfase na fase aguda da doença e compreendem: I - delírios (ideias delirantes, pensamentos irreais, ideias individuais do paciente que não são partilhadas por um grande grupo); II – alucinações (percepções sensoriais ou sinestésicas da audição, visão, paladar, olfato ou tacto), sendo mais frequentes as alucinações auditivas e visuais; III - pensamento e discurso desorganizado (confusão mental), elaboração de frases sem qualquer sentido ou invenção de palavras; e IV - alterações excessivas do comportamento, com

impulso ou agressividade constante na fase de crise⁶³. Os sintomas negativos são o resultado da perda ou diminuição das capacidades mentais e acompanham a evolução crônica da doença. Refletem um estado deficitário no nível da motivação, das emoções, do discurso, do pensamento e das relações interpessoais, como I -avolia; II- esquiva social, III- apatia, IV- embotamento afetivo, e V-pobreza do pensamento⁶⁴. Estes não se manifestam todos da mesma forma e grau nos pacientes. Alguns sintomas podem oscilar, aparecer e desaparecer em ciclos de recaídas e remissões^{63,64}. A pesquisa avança no sentido de que testes com base em biomarcadores possam complementar a avaliação clínica^{54,55,65,66}. Análises sorológicas emergem com potencial e podem resolver dificuldades diagnósticas⁶⁵⁻⁶⁸.

Existe um aumento aparente da prevalência em Esquizofrenia usando o critério para diagnóstico CID-11 quando comparado ao DSM-5^{59,69}. Ambos esses sistemas entendem que as desordens mentais são diferentes entidades de doenças com patologias comuns e podem ser definidas por conjuntos de critérios operacionais baseados em sinais e sintomas clínicos⁵⁹. Entretanto, parece pouco provável que sintomas específicos estejam ligados à doença em si, por exemplo, pacientes com desordens traumáticas, metabólicas e infecciosas, como a toxoplasmose podem se apresentar com sintomas similares àqueles da Esquizofrenia⁷⁰⁻⁷². Além disso, alguns indivíduos têm sido conhecidos por forjar sintomas de Esquizofrenia e outros transtornos mentais por várias razões^{71,73}.

Estudos prospectivos de pacientes que se apresentaram inicialmente com primeiro episódio de psicose mostraram que o diagnóstico inicial de Esquizofrenia era mais estável ao longo de um período de cinco anos de

acompanhamento^{74,75}. Entretanto, diagnósticos de outras condições como desordem depressiva maior com psicose, psicose induzida por droga e psicose esquizofreniforme tiveram que ser revisados mais frequentemente ao longo do tempo⁷⁵. Em particular, as categorias listadas pela CID-11 como “desordens psicóticas transientes e agudas” e “desordem psicótica breve” representam desafios diagnósticos mais difíceis⁷⁶. Num esforço de dirimir estas dificuldades as atualizações na CID-11 eliminaram a classificação em subtipos utilizada anteriormente pela CID-10 (F20.0 - EQZ Paranoide, F20.1 - EQZ Hebefrênica, F20.2- EQZ Catatônica, F20.6- EQZ Simples). Em geral esses subtipos demonstraram pouca utilidade clínica, frequentemente se sobrepunham e mudavam. Em seu lugar, com o aumento de evidências de que o futuro de um paciente com Esquizofrenia pode ser melhorado com um atendimento efetivo e constante desde o início, foram adotados especificadores de episódio (6A20.0 - EQZ de primeiro episódio, 6A20.1 - EQZ de episódios múltiplos, 6A20.2 - EQZ contínua), de remissão ou não remissão (6A20.00 - Atualmente sintomático, 6A20.01 - Em remissão parcial, 6A20.02 -Em remissão completa), de sintomas (6A20.00 - Atualmente sintomático, 6A25.0 – sintomas positivos, 6A25.1 - Sintomas negativos, 6A25.2 - Sintomas depressivos, 6A25.3 - Sintomas maníacos, 6A25.4 - Sintomas psicomotores, 6A25.5 - Sintomas cognitivos) , e de gravidade (6A25.0 - Sintomas positivos, XS5W – Leve, XS0T – Moderado, XS25 – Grave; 6A25.1 - Sintomas negativos, XS5W – Leve, XS0T – Moderado, XS25 – Grave). Espera-se que esses especificadores forneçam informações mais detalhadas da gravidade e da sintomatologia, contribuindo para um melhor tratamento, e logo, para um melhor desfecho. O algoritmo para a classificação segundo esses especificadores pode ser visualizado na figura 2 abaixo.

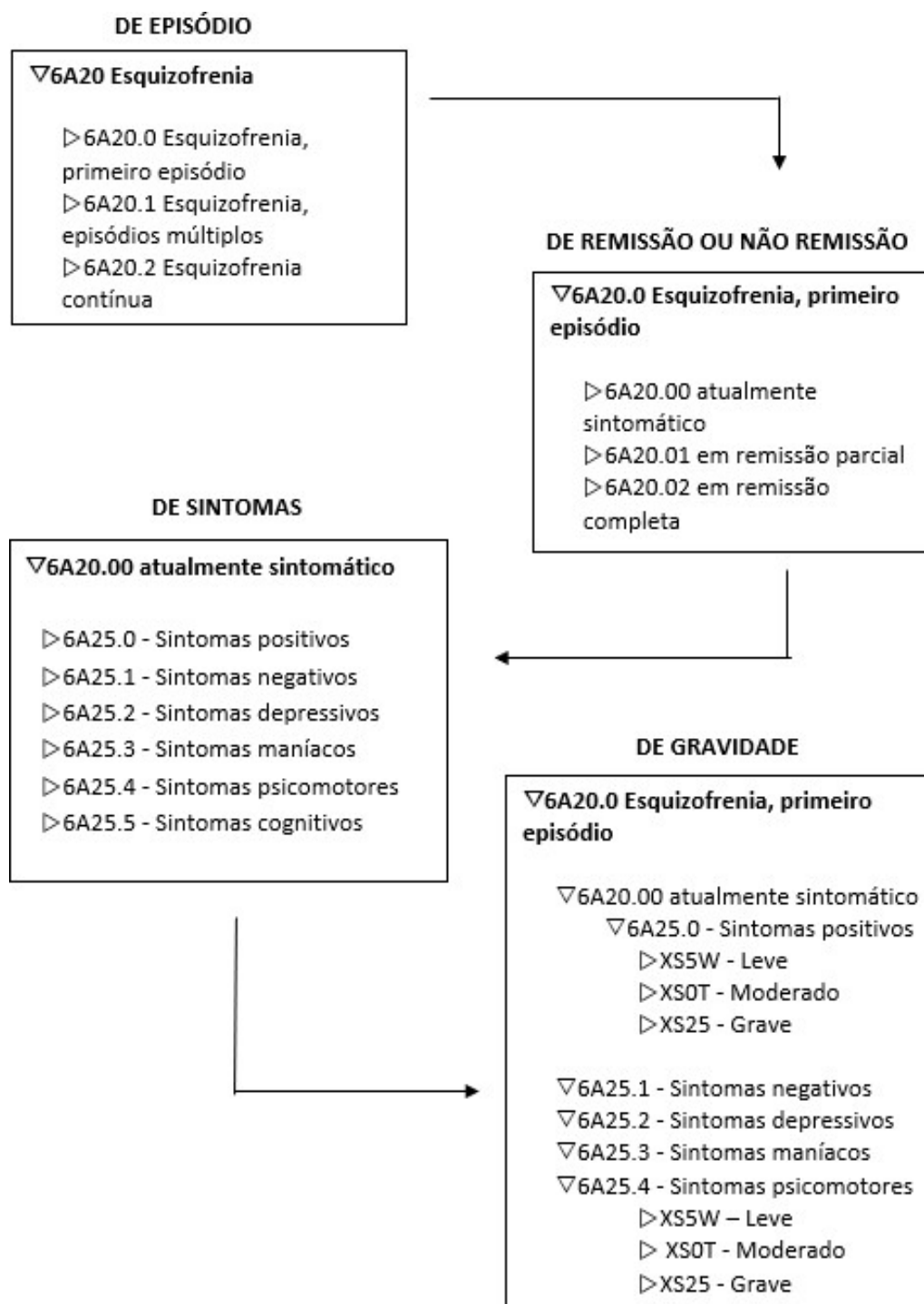


Figura 2. Algoritmo para a classificação da Esquizofrenia segundo especificadores CID-11.

Castagnini & Berrios⁷⁷ acompanharam 503 casos diagnosticados segundo os subtipos anteriores, e apontaram que o diagnóstico de 60% dos pacientes foi modificado pelo menos uma vez⁷⁷. Similarmente, estudos de longo prazo de desordens de humor descreveram mudanças no diagnóstico de desordem depressiva maior a desordem bipolar e Esquizofrenia⁷⁶⁻⁷⁹. Guze *et al*⁸⁰ investigaram pacientes psiquiátricos em quatro pontos no tempo diferentes e indicaram que somente 50% dos pacientes mantinham seu diagnóstico inicial. Pacientes esquizofrênicos tinham o diagnóstico mais estável, já que 78% retiveram seu diagnóstico inicial. Eles foram seguidos pelos pacientes de desordem bipolar, já que 69% retiveram seu diagnóstico inicial, enquanto, para a desordem depressiva maior, somente 42% pacientes mantiveram seu diagnóstico estável. A maior mudança de diagnóstico foi de pacientes não esquizofrênicos para esquizofrênicos. De 306 pacientes com um diagnóstico não esquizofrênico no início, 32% foram eventualmente diagnosticados com essa condição.^{80,81}

A evidência de um dos fatores biológicos associados ao desenvolvimento da Esquizofrenia vem dos estudos em genética epidemiológica que, por mais de oito décadas de investigações, confirmaram a influência genética para o transtorno⁸²⁻⁸⁵. Vários estudos têm procurado identificar fatores de suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças mentais⁸³. Estudos com famílias, gêmeos, adotados, grupos de refugiados, imigrantes, parentalidade, portadores de dor crônica, entre outros, também sugerem a existência do componente biológicos para Esquizofrenia⁸³⁻⁸⁵. Indicam que fatores pré e perinatais parecem aumentar o risco para o desenvolvimento da doença e concordam que a Esquizofrenia seja um transtorno etiológicamente

heterogêneo: devem existir, por exemplo, casos de Esquizofrenia com fatores predominantemente genéticos e casos de Esquizofrenia com fatores predominantemente ambientais e psicossociais⁸¹⁻⁸⁷.

Pacientes com Esquizofrenia infectados por *Toxoplasma gondii*

Os inquéritos sobre biologia molecular, psiconeuroimunologia e Psicossomática, executados nas últimas décadas acumularam evidência robusta e volumosa o suficiente para assentar uma zona de integração entre os estados mentais, imunológicos e neuroendócrinos. A associação entre as características psíquicas e as interações imunológicas indicam potenciais fatores de risco para transtornos mentais.⁸⁹⁻⁹⁴ Evidências epidemiológicas mostram o aumento do risco da Esquizofrenia depois da exposição pré-natal a infecções por vários patógenos, incluindo o *Toxoplasma gondii*.⁹⁵⁻⁹⁹ A infecção por *T. gondii* pode ser um agente etiológico de psicoses em alguns pacientes, pois o SNC é o tecido mais comumente afetado pelo estado latente da toxoplasmose, podendo exercer, em certo grau, alterações no desenvolvimento das faculdades mentais^{98,99}. Pacientes com toxoplasmose latente apresentam alterações específicas no desempenho psicomotor; sua capacidade de aprendizagem e memória diminui, e o tempo apresentado para reações simples foi significativamente prolongado⁹⁹⁻¹⁰². Relatórios recentes apontam que a incidência de infecção por *T. gondii* em pacientes psiquiátricos internados é três a cinco vezes maior que em pessoas saudáveis, sugerindo que alguns sintomas psiquiátricos podem ser causados por essa infecção⁹⁵⁻⁹⁹. Esses casos corroboram que um fator comum da resposta imune a esses patógenos pode

ser um mediador crítico da associação entre infecção pré-natal e aumento do risco da Esquizofrenia⁹⁷⁻¹⁰².

Webster indicou o vínculo entre o *T. gondii* e a Esquizofrenia observando que fármacos para o tratamento da Esquizofrenia são eficazes para combater o parasito em camundongos, infectados, que foram tratados com antipsicóticos e estabilizadores de humor¹⁰³. Os resultados demonstraram que esses medicamentos foram tanto ou mais eficientes que os normalmente receitados contra o parasita¹⁰³⁻¹⁰⁵. Esses dados fornecem mais evidência sobre o possível papel do parasito no desenvolvimento de certos tipos de Esquizofrenia¹⁰⁶⁻¹¹².

O trabalho de House¹¹³ com murinos aponta que, uma vez alcançando o cérebro, o parasita se instala em regiões específicas e altera a atividade neuronal em áreas específicas como hipotálamo e amígdala, associadas ao comportamento animal de defesa¹¹³⁻¹¹⁷. O roedor, assim, perde o senso de perigo/medo e acaba se expondo facilmente a situações de perigo/morte¹¹⁵. Além disso, demonstra que o parasita modifica a atividade de áreas associadas com a atração sexual¹¹⁵⁻¹¹⁸. A via neural responsável pelo interesse sexual também passa pela amígdala e hipotálamo, gerando sinais de odor que incitam aproximação para a cópula, confundindo os roedores¹¹⁶, isso explica um mecanismo evolutivo importante por parte do parasita, permitindo sua reprodução contínua no intestino de felinos¹¹⁵⁻¹²².

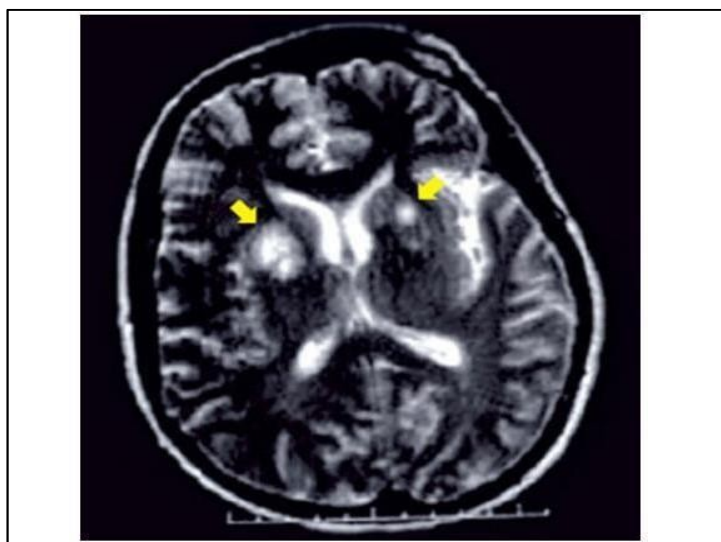


Figura 3. Identificação de cistos de *T. gondii* no cérebro de pacientes por tomografia computadorizada. (Adaptada de Pereira-Chiocola VL, Vidal JE & Su C, 2009).¹²³

Apesar das evidências de manipulação comportamental apenas em roedores, únicos a serem testados de maneira rigorosa até agora, o *T. gondii* tem capacidade de modular circuitos cerebrais que usam dopamina (comum em mamíferos) como neurotransmissor¹¹¹. Assim, os humanos seriam passíveis de sofrer algum tipo de alteração neural que influenciaria seu comportamento e essa hipótese foi corroborada por estudos sugerindo haver relação entre a presença do parasita no cérebro de humanos e maiores chances de estes virem a cometer suicídio, homicídio e desenvolverem Esquizofrenia¹²⁴⁻¹²⁹.

Alguns estudos também chamam a atenção para os efeitos culturais relacionados a populações com a alta prevalência do *Toxoplasma* sugerindo a hipótese de que o comportamento peculiar dos protetores e amantes de gatos,

que chegam a ter vários animais em casa, possa ser explicado dessa maneira (manipulação comportamental)¹²⁸⁻¹³³. Afinal, é de interesse do parasita que seu hospedeiro seja preservado. Contudo, um paciente não necessariamente desenvolve Esquizofrenia mesmo quando tal predisposição genética existe^{01,02,53-59}. De fato, os fatores ambientais e outros não genéticos representam um papel importante na maioria dos pacientes^{01-07,134}.

Comparações entre humanos e modelos de animais sugerem que tanto convulsões quanto Esquizofrenia resultaram de uma perda ou disfunção de sinapses inibitórias¹³⁵. Destacam que a infecção por *T. gondii* altera a distribuição da descarboxilase 67 do ácido glutâmico (GAD67), uma enzima que catalisa a síntese de GABA em sinapses inibitórias^{136,137}. Essa situação pode induzir o encobrimento do soma neuronal por células provenientes do mielóide¹³⁶. Análises imuno-histoquímicas, genéticas e ultraestruturais revelaram que esse processo resulta em ativação da micróglia¹³⁷. Esses fatores representam componentes de impacto para investigações sobre a Psicoimunologia implicada em transtornos como a Esquizofrenia e sua relação coma neuroinflamação¹³⁸⁻¹⁴⁵. No Brasil pacientes apresentaram cepas específicas na toxoplasmose cerebral grave e atípica, caracterizada por encefalite difusa sem lesões cerebrais extensas, sinalizando que o genótipo #65 de *T. gondii* pode ter uma alta frequência nos casos em que o parasito se instala em regiões do cérebro.^{145,123, 146-155} Isso ressalta a necessidade de investigar a associação entre os casos de infecção e a Esquizofrenia no país.

OBJETIVOS

Este estudo foi realizado no Laboratório de Imunogenética, Departamento de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, em parceria com o Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica e com o Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base da Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto, e teve como objetivos:

1. Caracterizar o perfil clínico e psiquiátrico de pacientes com transtornos mentais atendidos no noroeste paulista.
2. Indicar interações psicoimunológicas em pacientes com Esquizofrenia infectados com *T. gondii*;
3. Avaliar pacientes com Esquizofrenia observando a gravidade clínica do transtorno e a ocorrência de infecção crônica por *T. gondii*.
4. Comparar a infecção crônica por *T. gondii* e os sintomas da Esquizofrenia com a psicofarmacologia utilizada no tratamento para o transtorno.

RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em quatro artigos, sendo um deles publicado e os demais formatados conforme as normas das revistas selecionadas, e também em resumos apresentados em congressos e eventos científicos.

Artigo I – *Clinical and epidemiological profile of patients with mental disorders in a specialized outpatient clinic and its role in the psychosocial care network.*

Camargos GS, Garcia MAVA, de Almeida CA, Lopes AM, Borghi FA, de Araújo Filho GM, de Mattos LC, Brandão CC. Front Psychiatry. 2024 Jan 24;15:1274192. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1274192. PMID: 38328761;

Artigo II – *Schizophrenia and Toxoplasma gondii: the problem and the psychoneuroimmunological approach.*

Gláucio Silva Camargos, Gerardo Maria de Araújo Filho, Carolina Andreazza de Almeida, Angélica Marta Lopes, Fábio Aparecido Borghi; Lilian Castiglione, CinaraCássia Brandão.

Artigo III – *Avaliação de pacientes com Esquizofrenia infectados por Toxoplasma gondii: interações psicoimunológicas indicam marcadores moleculares para transtornos mentais.*

Gláucio Silva Camargos, Gerardo Maria de Araújo Filho, Carolina Andreazza de Almeida, Angélica Marta Lopes, Fábio Aparecido Borghi; Lilian Castiglioni, Cinara Cássia Brandão

Artigo IV – *Frequência de antipsicóticos em pacientes com Esquizofrenia infectados por T. gondii.*

Gláucio Silva Camargos¹, Gerardo Maria de Araújo Filho^{1,2}, Carolina Andreazzade Almeida¹, Fábio Aparecido Borghi², Luiz Carlos de Mattos¹, Cinara de CássiaBrandão¹

Artigo I - Clinical and epidemiological profile of patients with mental disorders in aspecialized outpatient clinic and its role in the psychosocial care network.

Camargos GS, Garcia MAVA, de Almeida CA, Lopes AM, Borghi FA, de Araújo Filho GM, de Mattos LC, Brandão CC. Front Psychiatry. 2024 Jan 24;15:1274192.doi: 10.3389/fpsy.2024.1274192. PMID: 38328761.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Marina Maccoscia,
University of Padua, Italy

REVIEWED BY
Katerina Kalkouchi,
Cyprus University of Technology, Cyprus
Gellian Ahmed,
Assiut University, Egypt
Rahim Badriam,
Albortz University of Medical Sciences, Iran
Lucia Ronconi,
University of Padua, Italy

*CORRESPONDENCE
Cinara Cássia Brandão
✉ cinara.brandao@pdu.famerp.br
Gerardo Maria de Araújo Filho
✉ gerardo.filho@famerp.br

†These authors have contributed equally to
this work and share last authorship

RECEIVED 16 August 2023
ACCEPTED 04 January 2024
PUBLISHED 24 January 2024

CITATION
Camargos GS, Garcia MAVA, de Almeida CA,
Lopes AM, Borghi FA, de Araújo Filho GM,
de Mattos LC and Brandão CC (2024) Clinical
and epidemiological profile of patients with
mental disorders in a specialized outpatient
clinic and its role in the psychosocial care
network.
Front. Psychiatry 15:1274192.
doi: 10.3389/fpsy.2024.1274192

COPYRIGHT
© 2024 Camargos, Garcia, de Almeida, Lopes,
Borghi, de Araújo Filho, de Mattos and
Brandão. This is an open-access article
distributed under the terms of the Creative
Commons Attribution License (CC BY). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in
this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Clinical and epidemiological profile of patients with mental disorders in a specialized outpatient clinic and its role in the psychosocial care network

Gláucio Silva Camargos^{1,2}, Mateus Afrânio Von Ancken Garcia^{1,2},
Carolina Andreazza de Almeida^{1,2}, Angélica Marta Lopes^{1,2},
Fábio Aparecido Borghi^{1,2}, Gerardo Maria de Araújo Filho^{1,2,*†},
Luiz Carlos de Mattos^{1,2} and Cinara Cássia Brandão^{1,2,*†}

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil,
²Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil

Introduction: Mental health disorders (MHDs) are responsible for much impairment of quality of life in Brazil and worldwide. Early diagnosis and effective treatment strategies are required due to the heterogeneous symptoms and multifactorial etiology.

Methods: A descriptive retrospective observational study was performed aiming to characterize the clinical and psychiatric profiles of patients with MHD attending a Brazilian public tertiary psychiatric outpatient clinic, which is a reference health service for more than 2 million inhabitants. Predominant clinical and sociodemographic aspects of patients were evaluated between March 2019 and March 2021.

Results: A total of 8,384 appointments were analyzed. The majority of patients were female, and the mean age was 45 years old. Generalized anxiety disorder (GAD) was the most common MHD. The prevailing symptoms were sadness, anxiety, and irritability, with the most prescribed medications being selective serotonin reuptake inhibitors.

Conclusion: The epidemiological characterization of mental disorders in specialized mental health outpatient clinics provides evidence for the establishment of more specific protocols and advocates a dimensional transdiagnostic approach as an aid to public mental health services.

KEYWORDS

psychosocial care network (PCN), mental health disorders, specialized outpatient clinic, generalized anxiety (GAD), recurrent depressive disorder

1 Introduction

Mental health disorders are responsible for a significant amount of the impairment of quality of life and work incapacity in Brazil and around the world (1). These disorders include different clinical entities with varied symptoms but are mainly characterized by changes in the psychic, cognitive, and mood dimensions. Their multifactorial etiology involves psychological, genetic, social, and biological factors (2). With a significant impact on public health, among the most frequently reported complaints are depressive disorders, mood disorders (bipolar affective disorder—BAD), generalized anxiety disorder (GAD), and schizophrenia and other psychoses (3, 4). For studies on this topic, the concepts of dysfunction, disorder, and disease, respectively, complement the taxonomy of mental, psychic, and psychiatric concepts and are used to describe deviations that cause instability, pain, or impairment of these components (5, 6). These conditions encompass interdisciplinary issues that complement each other involving areas such as psychology, neuroscience, and psychiatry (6).

The WHO reports indicate that between 20 and 25% of adults suffer from a mental disorder at some point in their lives (7). Among the most reported conditions are anxiety disorders, depressive disorders, schizophrenia, personality disorders, childhood and adolescent disorders, disorders resulting from substance abuse, and other psychoses (8, 9). Physical illnesses, gender, age, conflicts, catastrophes, and family and social environments are factors that influence the prevalence of these disorders (8–10). In Brazil, epidemiological surveys carried out by the Ministry of Health pointed to a prevalence of 20% in the adult population, with 3% of the general population suffering from severe and persistent mental disorders, 12% needing some mental healthcare, whether continuous or occasional, and 6% having serious psychiatric disorders resulting from the use of alcohol and other drugs (10). Only 2.3% of the Brazilian National Health Service (NHS – SUS) annual budget is allocated to mental health (10).

Despite advances in restructuring the model, some issues remain major challenges for the Brazilian mental healthcare network. Epidemiological reports highlight the scarcity and discrepant distribution of services with underfunding, weakness in intra- and intersectoral alignment, the stigma related to psychological distress, and the difficulties in resocializing aggravated patients (11–13). In addition to reductions in funding and the delay in implementing new services, the inclusion of public mental health actions and policies that are not based on scientific evidence or recognized by international protocols has resulted in the incorporation of specialized outpatient clinics and psychiatric hospitals in the psychosocial care network (RAPS), thereby increasing the costs of psychiatric hospitalizations and the maintenance of therapeutic communities. This new reality points to a risk of shutting down public mental health services (14). This situation calls for the development of studies that collaborate with the debate about the articulation between different points of care, as the availability and scarcity of services have a negative impact on mental healthcare (12, 15, 16).

We highlight the hypothesis that the scarcity and distribution of these services impact intra- and intersectoral alignment, affecting patients in psychological distress, especially those who are female and in vulnerable situations, and worsening levels of anxiety and depression in these cases. This hypothesis has at its base the idea that

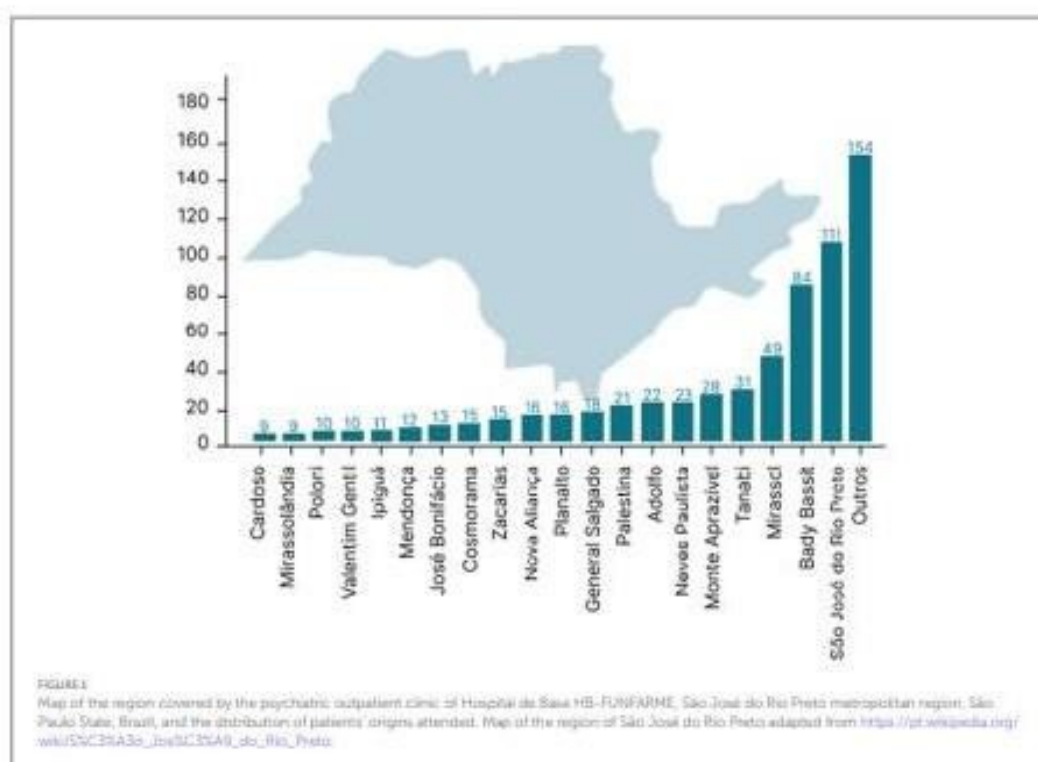
improving the identification of networks between demands, regions, and clinical and epidemiological characteristics is a fundamental step in the development of public policies and good practices in mental health (15, 16). To date, no clinical or sociodemographic characterization of mental health has been conducted in the northwest region of São Paulo State, and thus, there are no accessible reports of these data. This study aimed to provide a description of the clinical and epidemiological profile of patients who use mental health services in this region. This is a necessity for all countries in order to establish protocols to promote improvements in the implementation of public mental health services and care for patients suffering from psychological distress (3, 13).

2 Participants and methods

2.1 Study location and population

A retrospective descriptive observational study was performed with a quantitative approach. The survey was carried out at the Psychiatry Outpatient Clinic of Hospital de Base, located in the municipality of São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. As a public psychiatric outpatient clinic that receives psychiatric patients from the northwest of São Paulo State, it is possible to draw a specific picture of the region. The clinic offers multidisciplinary treatment for people with psychotic disorders, depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, mood disorders, schizophrenia, and sexuality problems and for drug users, and child psychiatry care, in addition to carrying out general screening to refer patients for other therapies. The services offered are part of a treatment reference center of the Brazilian NHS (SUS) with patients being referred for diagnosis, monitoring, and mental health treatment. The patients come from a region that comprises 102 municipalities with more than 2 million inhabitants under the administration of the Regional Health Department XV (DRS XV) based in São José do Rio Preto, São Paulo state, Brazil (Figure 1).

The electronic medical records of patients who consulted in the psychiatry outpatient clinic of a teaching hospital, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brazil, between March 2018 and March 2020 were reviewed. Data on psychiatric-related problems as itemized in the International Classification of Diseases—10th Edition (ICD-10), number of appointments, and prescribed treatments were collected. All patients with psychiatric disorders and with at least one appointment in the study period were included. Eight aspects were investigated: 1—disorder classification; 2—patient gender; 3—patient age; 4—patient origin; 5—symptoms at the last appointment; 6—number of medications prescribed at the last appointment; 7—illness duration; and 8—treatment duration. Patients who did not have any consultation for psychiatric care within the study period were excluded. These variables were chosen to characterize the main components listed in the MVPEP® program of electronic medical records used by the Specialty Outpatient Clinic. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Medical School of São José do Rio Preto (FAMERP) under registration number 4.040.192. Patients' identities have all been kept confidential. Due to the retrospective nature of the study with data being collected from the hospital's electronic medical records, patients enrolled in this study were not required to sign an informed consent form.



2.2 Data analysis

The data were organized in a spreadsheet and examined using Microsoft Office Excel 2010® software. The data were analyzed using descriptive statistics including absolute and relative frequencies and means and standard deviations. In addition, the chi-square and Fisher's exact tests were used for comparisons using GraphPad Instat Software (Version 3.06). Multivariate logistic regression, used to verify the main diagnoses found and related treatment, was performed with the SPSS Program (IBM, version 23). Student's *t*-test was used to evaluate differences in gender related to disease duration, whereas analysis of variance (ANOVA) was used to assess differences in the mean duration of the different types of disorders and the frequency of worsening of symptoms.

3 Results

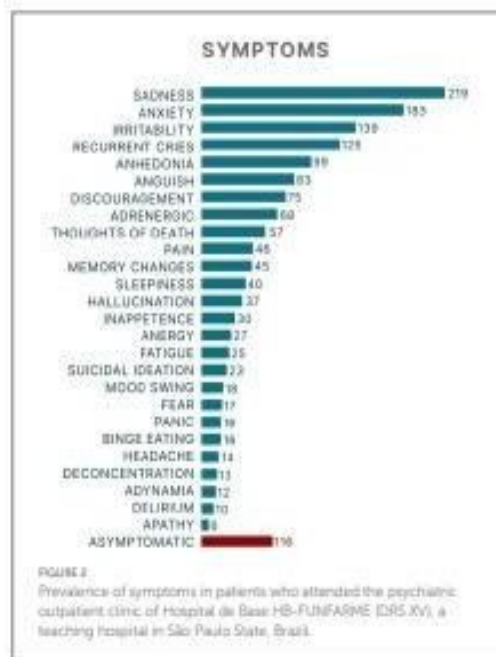
A previous survey evaluated 3,861 patients, and thus, a sample size of 820 was estimated. Of 820 patients, 143 were excluded as they were treated by other medical departments and did not have an appointment at the psychiatry outpatient clinic within the study period. Patients from other regions of the country were also excluded from this sample. Hence, a total of 677 patients were included in this analysis using an estimated sampling error of 4.5% with a confidence level of 99%. In order to improve the accuracy of the inclusion criteria, only patients who received care at the psychiatric outpatient clinic during the study

period were included. Patients treated by other medical services (hospital ward, intensive care unit, and emergency) who were not consulted at this psychiatric outpatient clinic during the study period and patients from other regions of the country were excluded. This filtering was necessary as the Hospital de Base in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil, is a regional center and provides many different types of services, such as emergency care, intensive care units, and outpatient clinics. Therefore, patients with psychiatric comorbidities who were entered into the hospital's computer system were not necessarily attended by the outpatient psychiatric service but may have been evaluated for other types of psychiatric services (e.g., psychiatric consultations) or other services not linked to the Department of Psychiatry (i.e., clinical emergency and/or intensive care units).

A total of 8,384 appointments were identified in the study period. According to the ICD-10, the disorders registered were as follows: 1—generalized anxiety; 2—severe depressive episode without psychotic symptoms; 3—moderate depressive episode; 4—paranoid schizophrenia; 5—unspecified non-organic psychosis; 6—bipolar affective disorder; 7—recurrent depressive disorder and current episode of severe depression without psychotic symptoms; 8—unspecified anxiety disorder; 9—panic disorder (episodic paroxysmal anxiety); 10—organic delusional disorder (schizophrenic type); 11—recurrent depressive disorder; 12—mixed anxiety-depressive disorder; 13—mental and behavioral disorders due to alcohol use—dependence syndrome; and 14—mental and behavioral disorders due to the use of multiple drugs and the use of other psychoactive substances—dependence syndrome (Table 1).

TABLE 1 Epidemiological profile of appointments at the psychiatric outpatient clinic of Hospital de Base HB-FUNFARME (DRS XV), according to the ICD-10 codes, metropolitan region of São José do Rio Preto, São Paulo State, Brazil.

Category	Classification	n	(%)
F062	Organic Delusional Disorder	159	1.90
F102	Mental and Behavioral Disorders Due to Alcohol Use—Dependence Syndrome	386	4.60
F192	Mental and Behavioral Disorders Due to Multiple Drug Use and Other Psychoactive Substance Use—Dependence Syndrome	227	2.71
F200	Paranoid Schizophrenia	644	7.88
F29	Non-Organic Psychosis Not Specified	189	2.25
E310	Bipolar Affective Disorder, Hypomanic Current Episode	92	1.10
E311	Bipolar Affective Disorder, Current Manic Episode Without Psychotic Symptoms	25	0.30
E312	Bipolar Affective Disorder, Current Manic Episode With Psychotic Symptoms	23	0.27
E314	Bipolar Affective Disorder, Major Depressive Current Episode Without Psychotic Symptoms	30	0.36
E319	Unspecified Bipolar Affective Disorder	60	0.72
E321	Moderate Depressive Episode	988	11.78
E322	Severe Depressive Episode Without Psychotic Symptoms	194	2.31
E331	Recurrent Depressive Disorder, Moderate Current Episode	853	10.17
E332	Recurrent Depressive Disorder, Severe Current Episode Without Psychotic Symptoms	200	2.46
F410	Panic Disorder [Episodic Paroxysmal Anxiety]	551	6.69
F411	Generalized Anxiety	2,264	27.6
F412	Mixed Anxiety and Depressive Disorder	1,254	14.96
F419	Anxiety Disorder Not Specified	439	5.24

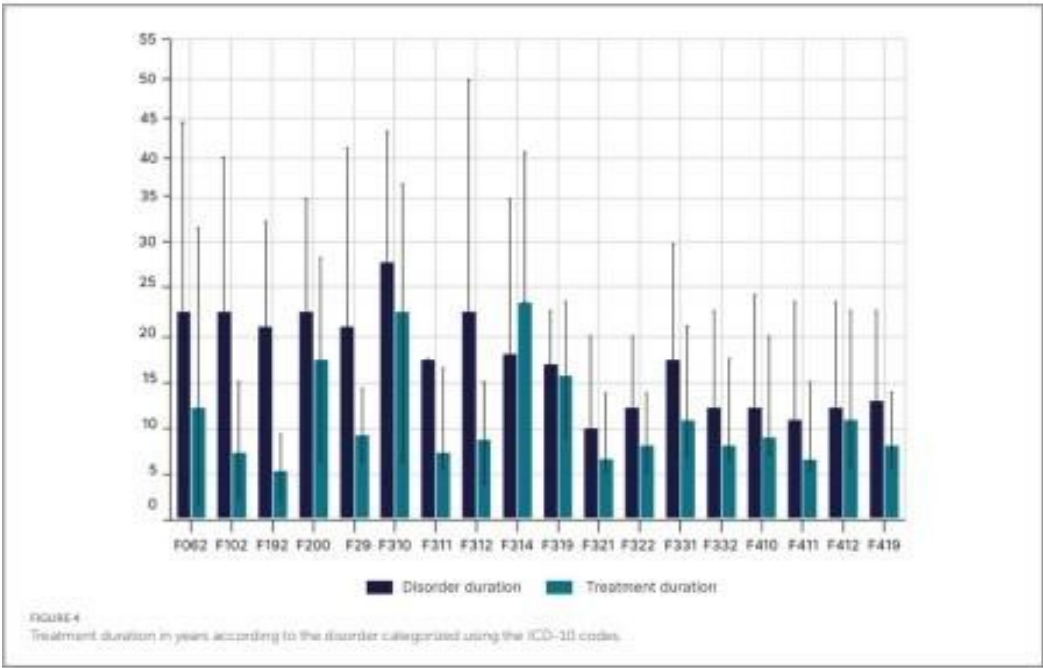
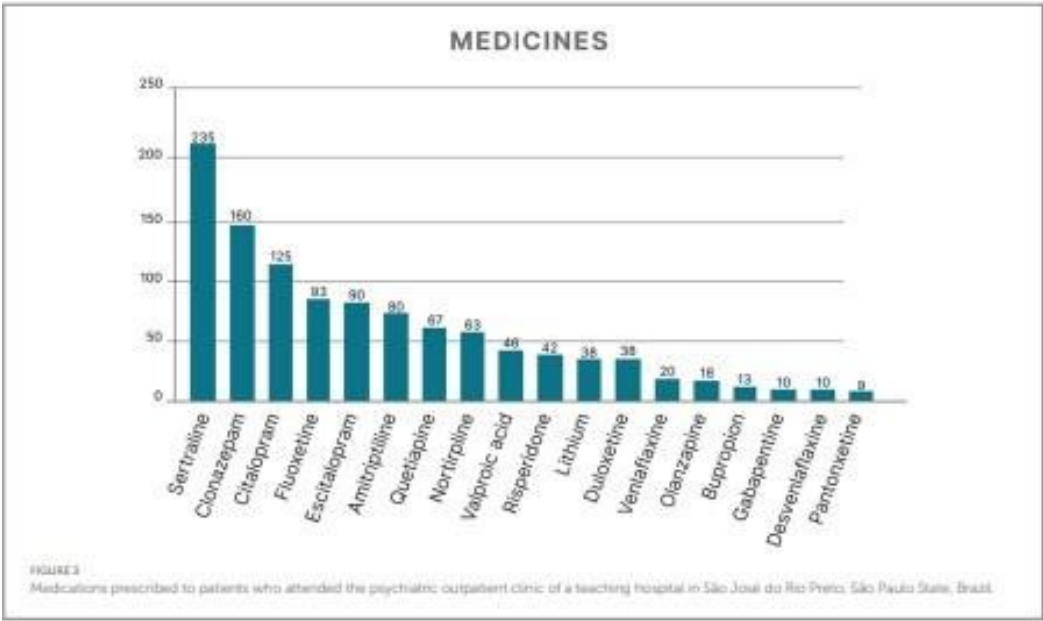


The most prevalent disorder was generalized anxiety disorder (GAD), followed by mixed anxiety–depressive disorder and moderate depressive episode (Table 1). Most patients (75.92%; $n = 514$) were

female, and the mean age was 53.69 ± 11.65 years. During the patient's last appointment, the most prevalent manifestations were anxiety and depressive symptoms such as sadness, anxiety, and irritability, although 17.13% of the patients were asymptomatic (Figure 2). The mean number of medications prescribed per patient at the last visit was 2.44 ± 1.44 with the highest means being for patients with bipolar affective disorder (BAD), current manic episode with psychotic symptoms (4.0 ± 1.41), and organic delusional disorder (3.84 ± 1.89). The most common medications prescribed were of the selective serotonin reuptake inhibitors class (SSRI), such as sertraline hydrochloride (Figure 3).

The mean disease duration and treatment duration were 15.29 ± 13.32 years and 9.469 ± 10.11 years, respectively. Women had a mean disease duration of 14.28 ± 12.40 years, while for men it was 18.38 ± 15.47 years. The mean treatment duration for women was 9.65 ± 10.40 years, and for men, it was 8.87 ± 9.14 years. The diagnosis that had the longest mean duration of illness was bipolar affective disorder (current hypomanic episode), with a mean of 28.91 years (Figure 4). Moderate depressive episodes had the shortest mean duration of 9.96 years. There was a predominance of women (78.86%) with anxiety and depressive disorders in the generalized anxiety group. However, schizophrenia was predominant in men (59%) as were delusional disorder (57.89%), alcohol abuse (70%), and illicit substance abuse (60%; Figure 5). Disease duration correlated with gender is shown in Table 2.

Regarding the distribution of diagnoses, the chi-square test was used to assess the absence of equal distribution for each pair of diagnostic categories with three comparisons having significance: generalized anxiety, mixed anxiety and depressive disorder, and



moderate depressive episode. The frequencies of generalized anxiety (ICD-10: F41.1; value of $p=0.015$; OR: 2.441; 95%CI: 1.75–11.39), mixed anxiety and depressive disorder (ICD-10: F41.2; value of $p=0.013$; OR: 2.743; 95%CI: 1.92–7.16), and moderate depressive episode (ICD-10: F32.1; value of $p=0.009$; OR: 2.137; 95%CI: 1.74–6.39) were significantly higher than other diagnoses (value of

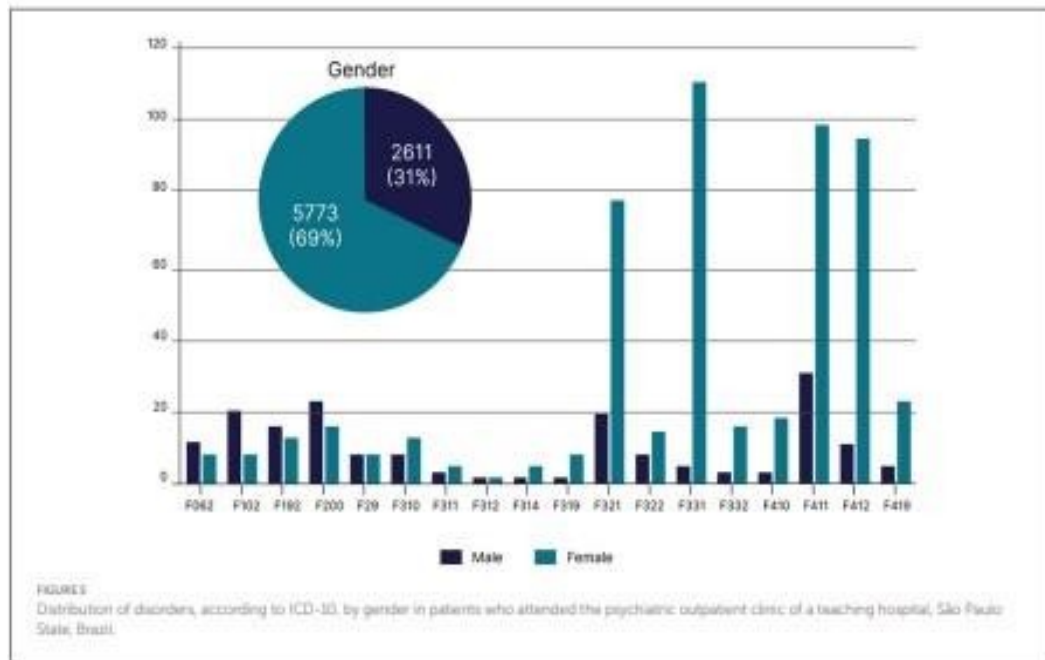


TABLE 2 Correlation of gender with disease duration using the ICD-10 codes.

ICD-10 CODE	Female	Male	p value*
F04.2	14 ± 11	11.2 ± 10	0.009
F10.2	13.4 ± 9.2	7.4 ± 4.1	0.42
F19.2	9 ± 7.8	5.4 ± 3.8	0.17
F20.0	13 ± 10.4	11 ± 7.3	0.46
F29	13.1 ± 9.0	13 ± 3.6	0.9
F31.0	8.1 ± 4.7	11.9 ± 6.8	0.92
F31.1	11 ± 6.1	7.4 ± 4.1	0.7
F31.2	6.9 ± 2.7	5.1 ± 3.6	0.54
F31.4	17.1 ± 12	11.2 ± 9.0	0.29
F31.9	14 ± 6.1	12 ± 10.1	0.93
F32.1	12 ± 7.8	9.2 ± 5.9	0.8
F32.2	11.2 ± 7.5	8.2 ± 5.8	0.43
F33.1	10.7 ± 5.4	9.7 ± 6.1	0.78
F33.2	7.1 ± 4.3	8.2 ± 4.8	0.52
F41.0	9.3 ± 6.5	10.2 ± 6.9	0.18
F41.1	11.3 ± 5.7	8.1 ± 4.8	0.88
F41.2	12.8 ± 4.0	10.3 ± 6.1	0.8
F41.9	12.7 ± 8.1	9.4 ± 7.2	0.77

*Student's t-test for independent samples.

$p < 0.0001$ for each diagnostic category). The Nagelkerke r^2 value was 0.050. For comparisons regarding drug treatment, the most frequent diagnosis identified in the previous comparisons was used (generalized anxiety ICD-10: F41.1) and included the three drugs as a dependent

TABLE 3 Treatment duration of patients diagnosed with ICD-10 codes F41.1, F41.2, F32.1, and the recommended drug treatments.

ICD-10	F41.1	F41.2	F32.1
Treatment duration (years)	7.21	9.62	4.32
Recommended drug treatment			
	Sertraline	Clonazepam	Citalopram
p value	0.008	0.007	0.017
OR	0.263	2.869	2.536
95% CI	2.62–12.43	1.11–8.14	1.85–7.34

OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

variable. There were statistically significant differences for the use of sertraline (value of $p = 0.008$; OR: 2.63; 95% CI: 2.62–12.43), clonazepam (value of $p = 0.007$; OR: 2.869; 95% CI: 1.11–8.14), and citalopram (value of $p = 0.017$; OR: 2.536; 95% CI: 1.85–7.34) compared to other medications, and a greater frequency of worsening of symptoms was observed in patients with moderate depressive episode (11.78%; $n = 988$) and mixed anxiety and depressive disorder (14.96%; $n = 1,254$; Table 3).

As the psychiatric diagnoses observed presented differences in mean duration, we tested the possibility that our sample would present significant differences regarding the worsening of symptoms for the most frequent types of disorders observed. Comparisons were made using analysis of variance (ANOVA) with the results indicating that the group of patients with mixed anxiety and depressive disorder presented a statistically significant difference compared with moderate depressive episodes (value of $p < 0.0001$; Table 3), but the difference for the group with generalized anxiety disorder was not significant (value of $p > 0.05$).

4 Discussion

4.1 Mental disorder predictors in Brazil

Epidemiological surveys carried out by the Health Ministry have found a 20% prevalence of mental disorders in the adult population: 3% of the general population suffer from severe and persistent mental disorders, 12% need some ongoing or occasional mental healthcare, and 6% have severe psychiatric disorders resulting from the use of alcohol and other drugs. Currently, only 2.3% of the Brazilian NHS annual budget is allocated to Mental Health (8). The incidence of these disorders in public health service users was reported in a recent multicenter study involving four Brazilian state capitals. The rate was above 50%; it was especially high among women, the unemployed, and people with little education and low income (9–11). These results place Brazil as one of the countries with the highest number of anxious people in the world, demonstrating a high prevalence of mental disorders in the Brazilian population (12, 13). Refining the profile of these patients is detrimental to the promotion of more effective public mental healthcare policies and treatment. Furthermore, as a critical factor, research has shown the presence of common mental disorders (states of psychological distress, anxiety, depression, or somatoform symptoms that formally do not meet sufficient criteria for diagnoses of depression and/or anxiety according to the current classifications) manifesting together, increasing psychiatric comorbidity (13–15). These analyses highlight women with an average age of 53 years who require continuous or occasional mental healthcare associated with depression and anxiety as a predictor of greater vulnerability to mental disorders. However, the male gender was associated with more serious disorders such as schizophrenia as well as delusional disorder, alcohol abuse, and abuse of illicit substances.

4.2 Models of outpatient mental healthcare in the state of São Paulo

There is a paucity of studies and reference services in the field of mental health in the northwest region of São Paulo State. Detailed assessments are required regarding the regions covered by the service and the profile of the user served. Santos et al. (17) demonstrated that the outpatient model adopted by Dr. Jandira Masur Psychiatric Specialties Medical Outpatient Clinic in Vila Maria, São Paulo, is a reference in the management of mental health in the Brazilian NHS (17). The patients treated at this center are mostly women (62%), and the prevalent diagnoses are mood and anxiety disorders (36.5%), followed by stress-related disorders (29%) (17, 18). The findings in the current study demonstrate some clinical characteristics similar to the profile presented by this center. This indicates that coordination between the entire network of continued healthcare and the outpatient model can offer a greater comprehensiveness of mental healthcare (17–19).

The discussion about outpatient mental healthcare has recently taken other paths. The work carried out in these lines of action does not receive the necessary attention within the scope of public policies with a lack of knowledge regarding this model being demonstrated (19, 20). The Brazilian Psychiatry Association proposes the creation

of services that more specifically meet the needs of the Brazilian population. The results of this study also suggest the necessity of the insertion of specialized outpatient clinics within the same debate as Psychosocial Care Centers (CAPS), the Family Health Strategy (ESF), psychiatric beds in general, and matrix support hospitals in Brazil (19–21). The fact that many disorders presented by the patients in the current sample are characterized by a chronic evolution, multidrug treatment and instability in the manifestation of symptoms, and treatment adherence indicates that many cases require continuous care due to more serious and persistent disorders, while less serious disorders require sporadic care. The reorganization of a network of services replacing the psychiatric hospital often includes a role for outpatient clinics (22–25).

There was a predominance of women with anxiety and depressive disorders with 78.86% of patients in the group of generalized anxiety being women. However, many patients present multiple conditions— anxiety and depression, or schizophrenia and bipolar disorder, for example, and there seems to be a tendency for these patients to present more than one diagnosis. Periods of control and remission of symptoms in these profiles are related to effective psychiatric monitoring associated with psychotherapy, psychoeducation programs, family therapy, home visits, occupational therapy, skill development, monitored medication, rehabilitation programs, self-help groups, and therapeutic monitoring, among others (25–29). The provision of specific services for realities like these contributes by improving the quality of mental healthcare and can dialog with the clinical perspective (27–29).

Clinical and epidemiological research has reformulated the work in these outpatient clinics based on a clinical perspective (30). One of the main changes was the inclusion of psychologists (30, 31). The majority of these professionals concentrated on health programs for HIV, hypertension, smoking, and diabetes, among others (30). It has been recommended that any suffering patient, regardless of their diagnosis, symptoms, age, gender, or even psychopathology, should have access to an expanded clinic and should be welcomed within the scope of mental health (30–32). This was substantial progress and resulted in the arrival of many untreated or poorly treated patients, whose psychological impairment had serious consequences on their daily lives (30). The impact of this practice reinforced the need for an increase in hiring human resources and indicated gaps in the way psychiatric treatment was being offered in outpatient clinics (with its focus on the clinical characteristics of pharmacotherapy) (30–33).

Studies on these practices have focused on the outpatient context (33). Regular meetings were established with teams, encouraging collaboration and communication among mental health professionals, and continually working together to receive clients in the form of the reception group (33, 34). The group of professionals was extended beyond psychiatrists and psychologists, with nurses, social workers, and occupational therapists being available in certain units (34, 35).

Santos et al. (17) highlight the importance of discussions in mental health forums from this standpoint (17, 18). They defined the mental health outpatient clinic as a legitimate clinical device in the care network, not only in cases considered mild or moderate but also in severe cases (17, 18, 34). This resizing represents a milestone as it serves as the basis for the new guidelines as reported in the document entitled *Recommendations on Mental HealthCare in the Basic Network* (36).

Data from the World Health Organization (WHO) indicate that during the years of the COVID-19 pandemic 93% of countries around the world have experienced some type of outage in mental health services (37). During this period, outpatient clinics specialized in mental health used information from international and national health authorities to make decisions to adapt standards and routines in units, providing data on the clinical profile of patients treated before and after the start of the pandemic (17, 38, 39). Furthermore, modifications described based on management reports, procedure manuals, minutes of meetings, and training presentations made it possible to maintain outpatient care during this period (17). The findings of the current study indicate similar characteristics. Of the consultations analyzed here, 65.2% ($n = 5,466$) took place via telemedicine and online assessments. In fact, the data collection period for the present sample was also affected by the COVID-19 pandemic as it included 1 year of lockdown. Different prevalences and factors emerged in this context. Global literature indicates that the epidemiological distribution of mental disorders and associated factors was heterogeneous in the general public, COVID-19 patients, and healthcare professionals (38, 40–42). The advantages of telemedicine in this situation are well documented; however, this modality may require greater skill of psychologists and psychiatrists, and more dialog between these and other professionals, as assessments are essentially clinical and may depend on interactionist factors at the time of evaluation (42, 43). Furthermore, evidence suggests that a psychiatric epidemic is occurring as a consequence of the pandemic and that clusters of symptoms such as those found in the current sample may be due to this situation (40, 41). Arafat et al. reported that situations of this order in telemedicine care used in the treatment of critical mental health issues still need to be precisely explored, especially with regard to diagnosis and its association with clinical symptomatological and sociodemographic characteristics (42).

These studies have demonstrated that there is a gap between cases with a very long duration of illness and treatment and newly diagnosed and treated cases with the same prevalent symptoms (sadness, anxiety, and irritability) (44). Similar to international reports (45, 46), this study also identified the predominance of anxiety and depressive disorders in women: 78.86% of the group with generalized anxiety were women. However, many patients had multiple conditions— anxiety and depression, for example, making them more likely to have more than one diagnosis. These data reinforce the need to implement a new mental healthcare model in Brazil, especially after the COVID-19 pandemic, based on the installation of a mental healthcare model guided by the psychosocial paradigm, which is directed toward the clients in their various dimensions within a socio-community context (47, 48). The RAPS proposal foresees the development of intersectoral actions and encourages the active participation of users who were unable to access mental health services that were not provided by CAPS, or who were not contemplated for comprehensive care beds or residential therapeutic services (SRT) (16, 49, 50). It also provides for the development of innovative care practices with the active participation of users (16, 49, 50).

4.3 RAPS and shared responsibility

Epidemiological reports on mental health from the last decade played a significant role in the creation of RAPS as an organizational

proposal for mental health services in Brazil (49). The clinical profile and sociodemographic characteristics highlight the shared and interdisciplinary accountability of cases as an element capable of influencing hierarchical, pyramidal, and fragmented patterns and promoting continuous flows of care in appropriate technological spaces (13, 51). As a result, there was a reversal of spending on mental health with financial stimulation for substitute services, the closure of psychiatric beds in monovalent hospitals, and the expansion of community services (49).

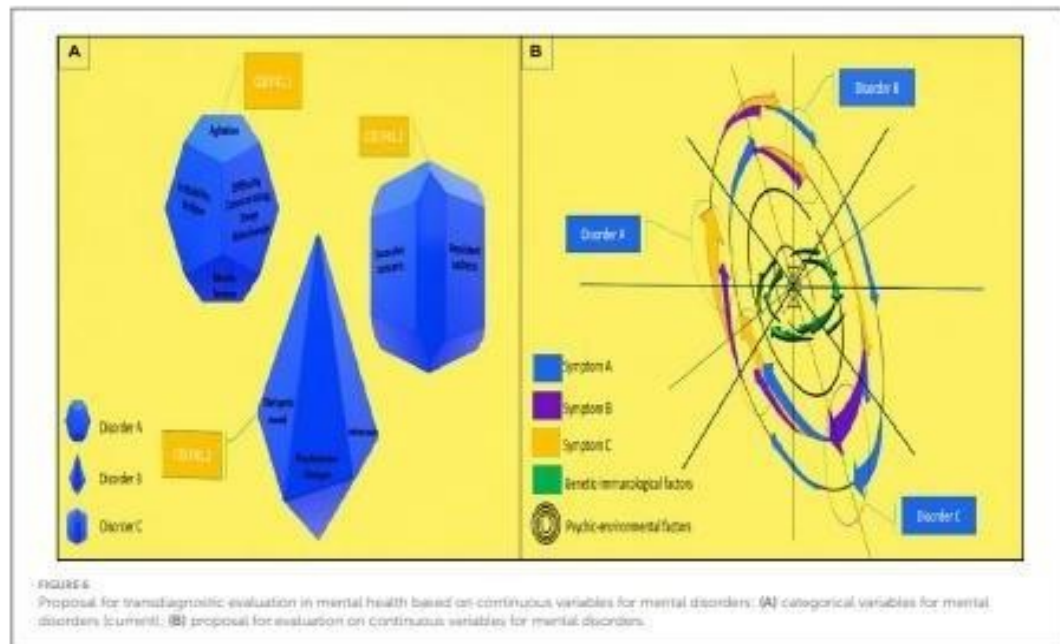
The challenge for improving this model is to identify which populations are most in need and strengthen intersectoral coordination (13, 52, 53). Diagnostic practices need to establish mechanisms that encompass symptom profiles that are widely shared across populations and disorders (with regard to psychopathology), but others are more specific to one or a set of forms of psychopathology (53–55). The severity of symptoms and treatment time in certain regions may indicate the need for specific services for certain locations (54–56). As an example, the current sample indicated that diagnosis and treatment time are related, thereby reinforcing the need for a biopsychosocial model. The findings of this study revealed an average treatment time of 9.65 ± 10.40 years for women and 8.87 ± 9.14 years for men. The most common disorder that also had the longest treatment time was BAD (current hypomanic episode); with a mean of 28.91 years, it is associated with symptoms such as sadness, anxiety, and irritability (Figure 4). The moderate depressive episode at 9.96 years persisted for the shortest time. These characteristics represent more difficult sectoral demands as they are directly related to international nosologies (53–57).

There is a discussion about the need to improve the diagnosis (57, 58). The search for biomarkers has received increasing attention from the scientific community as it may help to establish more effective public policies in mental health (58). Research is moving toward the idea that perhaps there is a general dimensionality of predisposition in the psychic and biological patterns of disorders (58–61). However, these results still need to be officially organized.

The challenge for the assumption of dimensionality is to identify what the main reference dimensions are and quantify them with respect to the population. In this model, two patients who present the same symptoms, but different sets of mutations or psychoneuroimmunological patterns, could be diagnosed and treated differently (Figure 6). It is also necessary to verify whether a single dimension is capable of measuring psychopathology, its comorbidity, the severity of symptoms, and its response to treatment over time (59, 60). In practice, the community perspective implies the development of this scale across a wide range of services, contexts, and locations. This process, which has not yet begun in many regions and countries, aims to ensure that some of the functions of mental institutions are fully provided and that stereotypes of patients in psychological distress are not perpetuated (61–76).

4.4 Limitations of the study

As a descriptive retrospective observational study carried out using electronic medical records, this research identified small data errors, with some incomplete and/or missing information. This is an important factor and can increase the difficulty in analysis. Some records did not present a detailed longitudinal analysis of patients,



such as the presence or absence of adverse events during treatment, higher levels of social vulnerability, and greater history of mental disorders in the family and cultural variables. These factors may represent common precedents for the etiology and development of disorders and serve as a basis for new epidemiological analysis in mental health (69–76).

5 Conclusion

Anxiety and depressive disorders were the most prevalent MHDs in a Brazilian public tertiary psychiatric outpatient clinic. Additionally, patients were mostly female, and the ages ranged from 30 to 60 years old. A high coexistence of symptoms, as observed in other regions, was also observed here. Most disorders proved to share anxiety and depressive symptoms, especially GAD and depressive disorder; disease duration, on average, was approximately 15 years and treatment approximately 10 years. SSRIs were the most prescribed medications, with at least one medication prescribed at the last visit. These data provide evidence for the necessity of establishing more specific protocols in mental health and advocating the dimensional transdiagnostic approach as an aid to public mental health services.

Further analyses are needed in order to dimensionally assess common background predictors (higher rate of negative histories during development, higher levels of social vulnerability, and greater history of mental disorders in the family) and genetic and immunological traits in different disorders. This same basis of elements in the etiology of disorders demands a biopsychosocial assessment and a dimensional transdiagnostic evaluation of mental health.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding authors.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Research Ethics Committee of Medical School of São José do Rio Preto—FAMERP, under registration number 4.040.192 (CAAE 28371320.7.0000.5415). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The ethics committee/institutional review board waived the requirement of written informed consent for participation from the participants or the participants' legal guardians/next of kin because We have performed a retrospective-descriptive study using only data from the electronic outpatient appointments from the Psychiatry Outpatient Clinics.

Author contributions

GC: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Writing – original draft. MG: Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft. GA: Data curation, Funding acquisition, Investigation, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review &

editing. CA: Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. AL: Data curation, Investigation, Methodology, Writing – original draft. FB: Data curation, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Writing – review & editing. LM: Data curation, Resources, Validation, Writing – review & editing. CB: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Project administration, Supervision, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. This study was supported by the Brazilian Ministry of Education—Coordination of Improvement of Higher Education Personnel Brazil (CAPES PhD Scholarship) to GC. It was supported by the São Paulo Research Foundation research grants (FAPESP #2020/09891–9 to GA; #2021/11939–2 to CA); Brazilian Ministry of Science, Technology, and Innovation—Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq #303281/2020–0 to CB; PIBIC-CNPq to MG). The opinions, assumptions, and conclusions or recommendations expressed in this material are the responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of these agencies. The funders had no role in the study design, data

collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to thank Danielle Deremo Cosimo for the statistical analysis, David Hewitt for proofreading the English, and Giulia Brandão for Graphic production.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Viapiana VN, Goren RM, Albuquerque J. Adolescência psíquica na sociedade contemporânea: notas conceituais da teoria da determinação social do processo saúde-doença. *Saúde em Debate*. (2018); 42, pp. 175–186. doi: 10.1590/0103-10420185414
- Selo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. (2019) 21:100. doi: 10.1007/s11920-019-1001-2
- WHO. World Health Organization. Mental disorders. (2022) Available at: <https://www.who.int/news-room/facts-figures/mental-disorders> (Accessed March, 2023).
- Monte-Agrícola D, Wu YT, Daskalopoulos C, Hasan MT, Huisman M, Pirra M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. (2021) 281:235–45. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.035
- Perez M, Baumann U. *Lehrbuch klinische Psychologie-Psychotherapie*. 3rd ed. Bern: Huber (2005).
- Bakker GM. Psychotherapy outcome research: implications of a new clinical taxonomy. *Clin Psychol Psychother*. (2022) 29:174–99. doi: 10.1002/cpp.2638
- Mosen NC, Piana-Ripoll O, Agerbo E, Benros ME, Børglum AD, Christensen MK, et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *N Engl J Med*. (2020) 382:1721–31. doi: 10.1056/NEJMe1915784
- Piana-Ripoll O, Langvard M, Mørch J, McGrath J. The evolution of psychiatric epidemiology: where to next? *Can J Psychiatr*. (2021) 66:774–7. doi: 10.1177/0706743721999510
- Bonaldi J, Ball B, Chan AYI, Tolppanen AM, Luo H, Wei L, et al. Application of healthcare Big Data in CNS drug research: the example of the neurological and mental health global epidemiology network (neuro GEN). *CNS Drugs*. (2020) 34:897–913. doi: 10.1007/s40263-020-00742-4
- Oliveira LA, Baldaçara LR, Mats MZ. Ajustamento por transições mentais entre servidores públicos federais no Tocantins. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*. (2015) 40:156–69. doi: 10.1590/S0303-765700092614
- Macedo JP, Abreu MM, Fontenelle MG, Dittmannstein M. A regionalização da saúde mental e os novos desafios da Reforma Psiquiátrica brasileira. *Saúde Soc*. (2017) 26:155–70. doi: 10.1590/S0104-12902017162827
- Dittmannstein M, Macedo JP, Gomes M, Silva TM, Abreu MM. A saúde mental e atenção psicossocial: regionalização e gestão do cuidado integral no SUS. *Saúde Soc*. (2018) 9:70–85. doi: 10.21949/507187475.2018.0001.00004
- Nogueira ME, Otáez-Campos RT. Ações de saúde mental na rede de atenção psicossocial: perspectiva dos usuários. *Saúde Soc*. (2017) 26:462–74. doi: 10.1590/S0104-129020171711154
- Almeida JMC. Política de saúde mental no Brasil: o que está em jogo nas mudanças em curso. *Cad Saúde Pública*. (2019) 35:e00129519. doi: 10.1590/0102-311X00129519
- Contandriopoulos AP, Champagne F, Denis JL, Pinollet RA. Avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. In: Martz ZMA, organizadora. *Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise de implantação de programas*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; (1997). p. 29–47.
- Lima DKKR, Guimarães J. Articulação da Rede de Atenção Psicossocial e continuidade do cuidado em territórios problematizando possíveis relações. *Physis (Rio J)*. (2019) 29:e280310. doi: 10.1590/s0103-735120192900310
- Santos APG dos, Bertolini CB, Arrais D, Laranjeira R. Ambulatório médico de psiquiatria: 30.151 casos. *Debates em Psiquiatria 30º de setembro de 2020*; 10: 16–22. doi: 10.25118/2783-9037.2020.v10.25
- Gerschlager A, De LM, Novais M, Zaccá P. Ambulatório médico de especialidades psiquiátricas Vila Maria: balanço dos dois anos iniciais. *Pós Saúde Doenças*. (2017) 18:303–11. doi: 10.1590/17pad180218
- Araújo Filho GM, Arrais D, Yamaguchi LM, Silveira ASA, Laranjeira R, Tamar S. AME Psiquiatria: um ano de funcionamento. *Debates Psiquiatr*. (2012) 2:44–9. doi: 10.25118/2783-9037.2012.v2.1014
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). *Organização Mundial da Saúde (OMS). Relatório 50 anos de SUS, que SUS para 2030?* Londrina: Centro Brasileiro De Estudos De Saúde (Cebes) (2018).
- Associação Brasileira de Psiquiatria. *Proposta de diretrizes técnicas para a assistência integral em saúde mental no Brasil*. Rio de Janeiro: (2009).
- Raja T, Tuomimäen H, Madun J, Mistry D, Jain S, Easwaran K, et al. Psychiatric hospital reform in low-and middle-income countries: a systematic review of literature. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. (2021) 56:1341–57. doi: 10.1007/s00127-021-02075-z
- Raja T, Tuomimäen H, Madun J, Mistry D, Jain S, Singh S. Psychiatric hospital reform in low-income and middle-income countries structured individualised in Intervention and recovery (STAR): a two-arm pragmatic randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open*. (2020) 10:e035733. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035733
- Sade R, Sankhyan S, Silva M. Paths and detours in the trajectory of the Brazilian psychiatric reform. *Saúde Coletiva*. (2021) 17:e5955. doi: 10.18294/sc.2021.3563
- Cortés CM, Möller G, Dominguez MI, Thomas J, Ortiz JL. Moving psychiatric deinstitutionalisation forward: a scoping review of barriers and facilitators. *Glob Ment Health (Camb)*. (2023) 10:e29. doi: 10.1017/gmh.2023.18
- Araújo P, Nunes MO. Psychiatric reform in the SUS and the struggle for a society without asylums. *Cad Saúde Pública*. (2018) 23:2067–74. doi: 10.1590/1413-812320180236.0102018
- Bruggemann MS, Schneider DG, Ramon FRS, Delmonde GL, Rodrigues J, Bhering A. Intensity and frequency of moral distress in mental health nurses in Brazil. *Rev Esc Enferm USP*. (2023) 57:e20230122. doi: 10.1590/1980-220X-RIEL23-2023-0122en

28. Ramos JRS, Barth PCJ, Boechat LCF, Dulmeida GE, Vargas MA, Schneider DG. Intensity and frequency of mental distress in Brazilian nurses. *Rev Esc Enferm USP*. (2020) 54:e035578. doi: 10.1590/s1980-220x2018020703578
29. Conselho Federal de Enfermagem (COFEN). *Aprova a atuação da Equipe de Enfermagem em Saúde Mental e em Enfermagem Psiquiátrica*. Brasília: Diário Oficial da União (2021).
30. Darnous I, Erlich H. O ambulatório de saúde mental na rede de atenção psicossocial: reflexões sobre a clínica e a expansão das políticas de atenção primária. *Phys Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro*. (2017) 27:911–32. doi: 10.1590/s0103-73312017000400004
31. Quadra MR, Shaffer AA, Meller PO. Inequalities in the use of health services in a municipality in southern Brazil in 2019: a cross-sectional study. *Epidemiol Serv Saude*. (2023) 32:e2022437. doi: 10.1590/s2237-96222023000100025
32. Peres MAA, Martins GCS, Manfredi GC, Cardoso L, Fonseca PIMN, Shattell M. Vinte anos da Lei da Reforma Psiquiátrica brasileira: significados para a enfermagem psiquiátrica e em saúde mental. *Texto Contexto Enferm*. (2022) 31:e20220045. doi: 10.1590/1980-265x-1ce-2022-0045a
33. Carbonell A, Góngora S, Navarro-Pérez JJ, Botija M. From social rejection to welfare oblivion: health and mental health in juvenile justice in Brazil, Colombia and Spain. *Int J Environ Res Public Health*. (2023) 20:5989. doi: 10.3390/ijerph20115989
34. Lima AMJ, Andrade EKG, Machado ATGDM, Santos AFD. Why does mental health care not follow the structuring of primary care? *Rev Saude Publica*. (2021) 55:99. doi: 10.11606/s1518-8787.202105500344
35. Cantalino JLR, Scherer MDMA, Soratto J, Schäfer AA, Anjos DSOB. User satisfaction in relation to primary health care services in Brazil. *Rev Saude Publica*. (2021) 55:22. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055002533
36. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. *Relatório de Gestão 2001–2008: saúde mental no SUS: avanço ao tratamento e mudança do modelo de atenção*. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde (2007). 78 p.
37. World Health Organization (WHO). *Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak*. Geneva: World Health Organization (2020).
38. Xue S, Husain MI, Otrre A, Husain MI, Daskalakis ZI, Mubarek BH. COVID-19: implications for bipolar disorder clinical care and research. *SAGE Open Med*. (2020) 8:2050312120981178. doi: 10.1177/2050312120981178
39. Harvinger N, Hammarlund R, Crapanzano K. Mental health appointments in the era of COVID-19: experiences of patients and providers. *Ochsner J*. (2021) 21:335–40. doi: 10.31406/oj.21.0039
40. Sellman AB, Kane A, Roth AJ, Davis BE, Durrup ML, Hertzberg LJ. The COVID-19 crisis: a mental health perspective and response using telemedicine. *J Patient Exp*. (2020) 7:295–301. doi: 10.1177/2374373520922747
41. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Paluch E, Mazumder H, Zou L, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *P1000Rn*. (2020) 9:56. doi: 10.12688/p1000research.24457.1
42. Araful MY, Zaman S, Hossain MM. Telemedicine improves mental health in COVID-19 pandemic. *J Glob Health*. (2021) 11:03004. doi: 10.7189/jogh.11.03004
43. Santos AMG, Amato D, Laranjeira RR. O Ambulatório Médico de Especialidades de Psiquiatria no início da pandemia de COVID-19. *Debates em Psiquiatria 9º de julho de*. (2022) 12:1–21. doi: 10.25118/2763-9037.2022.v12.285
44. de Boer JN, Broersen SG, Voppel AE, Sommer IEK. Anomalies in language as a biomarker for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. (2020) 33:212–8. doi: 10.1097/YCO.0000000000000565
45. Camargos G, Antonio AL. Análise de processos de formação de quadros psíquicos de surdos congênitos em psicoterapia/analysis of processes of formation of psychic pictures of congenital deaf people in psychotherapy. *Revista De Psicologia*. (2021) 12:56–74. doi: 10.36517/revpsic.12.2.2021.4
46. Conti AA. Historical evolution of the concept of health in Western medicine. *Acta Biomed*. (2018) 89:352–4. doi: 10.23750/abes.v89i3.6739
47. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, Creed F, Sledge W, Klutner JE, et al. Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) acute day hospital versus admission; (2) vocational rehabilitation; (3) day hospital versus outpatient care. *Health Technol Assess*. (2001) 5:1–75. doi: 10.3310/hta5210
48. Hatami H, Dastari N, Danaei B, Zargahadian M, Shabadi Borjar AH, Khamadmand A, et al. Telemedicine and improvement of mental health problems in COVID-19 pandemic: a systematic review. *Int J Methods Psychiatr Res*. (2022) 31:e1924. doi: 10.1002/mpr.1924
49. Sampaio, Maria Lantotti e Bispo, José Patricio. Rede de Atenção Psicossocial: avaliação da estrutura e do processo de articulação do cuidado em saúde mental. *Cad Saude Publica*. (2021) 37:e00042620. doi: 10.1590/0102-311X00042620
50. Fernandes CJ, Lima AJ, Oliveira PRS, Santos WS. Índice de Cobertura Assistencial da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) como ferramenta de análise crítica da reforma psiquiátrica brasileira. *Cad Saude Publica*. (2020) 36:e00049528. doi: 10.1590/0102-311X00049528
51. Pandi MNR, Amarante PED. A nova cronicidade em questões desafiadas para os Centros de Atenção Psicossocial como serviços substitutivos. In: AF Lima, editor. *Organizador (Re) pensando a saúde mental e os processos de desinstitucionalização*. Curitiba: Appris (2018). 59–74.
52. Sampaio ML, Bispo Junior JP. Towards comprehensive mental health care: experiences and challenges of psychosocial care in Brazil. *BMC Public Health*. (2021) 21:1352. doi: 10.1186/s12889-021-11397-1
53. Quereiro RA, Borges RS, Almeida LY, Oliveira JL, Souza J. Psychosocial care network: managers' perception and tensions of the field. *Rev Bras Enferm*. (2020) 73:e20180844. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0844
54. de Castro MSM, da Silva GDM, Piquetirodo IVO, de Miranda WD, Magalhães Junior HM, Dos Santos FB, et al. Health litigation and cancer survival in patients treated in the public health system in a large Brazilian city, 2014–2019. *BMC Public Health*. (2023) 23:534. doi: 10.1186/s12889-025-15415-2
55. Sarikhan Y, Baitani F, Rafie M, Karout Z, Ramagani R. Key barriers to the provision and utilization of mental health services in low- and middle-income countries: a scope study. *Community Ment Health J*. (2021) 57:836–52. doi: 10.1007/s10597-020-00619-2
56. Silva VCD, Collier AA, Quatroz AAR, Costa GMC, Alchieri JC, Arcêncio RA, et al. Effectiveness of agreement criteria and flows of collaborative care in Primary Mental Health Care in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. (2022) 19:15148. doi: 10.3390/ijerph192215148
57. Kist JD, Vrijen JN, Mulders PCR, van Eijndhoven PFF, Tendelkar I, Collard RM. Transdiagnostic psychiatry: symptom profiles and their direct and indirect relationship with well-being. *J Psychiatr Res*. (2023) 161:218–37. doi: 10.1016/j.jpsychres.2023.03.003
58. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry*. (2018) 175:851–44. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.175121383
59. Parkes L, Satterthwaite TD, Banett DS. Towards precise resting-state (fMRI) biomarkers in psychiatry: synthesizing developments in transdiagnostic research, dimensional models of psychopathology, and normative neurodevelopment. *Curr Opin Neurobiol*. (2020) 63:120–8. doi: 10.1016/j.conb.2020.10.006
60. Kebets V, Holman AJ, Othman C, Tang S, Li J, Sun N, et al. Somatosensory-motor dyconnectivity spans multiple transdiagnostic dimensions of psychopathology. *Risk Psychiatry*. (2019) 8:779–91. doi: 10.1016/j.briop.2019.06.015
61. Parkes L, Moore TM, Calkins MR, Cook PA, Cieslak M, Roalif DR, et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology explain individuals' unique deviations from normative neurodevelopment in brain structure. *Transl Psychiatry*. (2021) 11:232. doi: 10.1038/s41380-021-01342-6
62. Kohet BA, Griffith JL, Patel V. Chronic pain and mental health: integrated solutions for global problems. *Pain*. (2018) 159:585–90. doi: 10.1097/pain.0000000000001296
63. Yao C, Zhang Y, Lu P, Xiao R, Sun P, Tao J, et al. Exploring the bidirectional relationship between pain and mental disorders: a comprehensive mendelian randomization study. *J Headache Pain*. (2023) 24:82. doi: 10.1186/s10194-023-01612-2
64. Pinar-Poli F, Solmi M, Brendano N, Dattos C, Chao C, Politi E, et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry*. (2019) 18:192–207. doi: 10.1002/wps.20631
65. Uher R, Prodova B, Radua J, Provenzano U, Najafi S, Forica L, et al. Transdiagnostic risk of mental disorders in offspring of affected parents: a meta-analysis of family high-risk and registry studies. *World Psychiatry*. (2023) 22:433–48. doi: 10.1002/wps.21147
66. Mansell W. Transdiagnostic psychiatry goes above and beyond classification. *World Psychiatry*. (2019) 18:360–1. doi: 10.1002/wps.20680
67. Yan K, Yunus MH, Nazari N. Application of unified protocol as a transdiagnostic treatment for emotional disorders during COVID-19: an internet-delivered randomized controlled trial. *World J Clin Cases*. (2022) 10:8599–614. doi: 10.12998/wjcc.v10.i24.8599
68. Thibaut F. Do we need to rethink our current classifications of mental disorders? *Dialogues Clin Neurosci*. (2020) 22:3–4. doi: 10.31867/DIENS.2020.22.1/Thibaut
69. Kohlhauser V. *W. E. Rastler, Klinische Psychologie, Band 1.3. Aufl.*. Stuttgart: Kohlhauser (1998).
70. Leiva-Pérez V, Rabi-González R, Vicente-Parada B. Social determinants of mental health: public policies based on the biopsychosocial model in Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. (2021) 45:e158. doi: 10.26633/RPSP.2021.158
71. Marini AM, Borghi E, Silva CM, Martins MRI. Impacto da abordagem psicossocial em pacientes em um ambulatório de psiquiatria. *Debates em Psiquiatria*. (2018) 8:14–8. doi: 10.25118/2236-918X-8-1-2
72. Solmi M, Estradi A, Thompson T, Agorastos A, Radua J, Cortese S, et al. Physical and mental health impact of COVID-19 on children, adolescents, and their families: the collaborative outcomes study on health and functioning during infection times—children and adolescents (COH-FIT-CHA). *J Affect Disord*. (2022) 299:367–76. doi: 10.1016/j.jad.2021.09.090
73. Portugal PR, Campos MR, Gonçalves DA, De Mari J, SLCT F. Qualidade de vida em pacientes da atenção primária do Rio de Janeiro e São Paulo, Brasil: associações com eventos de vida produtivos de interesse à saúde mental. *Cien Saude Colet*. (2016) 21:467–508. doi: 10.1590/1413-81252015212.20052015
74. Pincus CM, Laverie AA, Chan JH, Oyebode O, Mrejen M, Pincus JM, et al. Inequality in the prevalence of major depressive disorder in Brazilian slum populations: a cross-sectional analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. (2021) 30:e66. doi: 10.1017/S204579602100055X
75. Crocetta DC, Araújo DC, Garcia LSB. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes atendidos pela psiquiatria em um ambulatório escola. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. (2020) 49:104–16.
76. Meier SM, Deckert J. Genetics of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. (2019) 21:16. doi: 10.1007/s11920-019-1002-7

Artigo II

Title: Schizophrenia and *Toxoplasma gondii*: the problem and the psychoneuroimmunological approach

Running title: Psychoneuroimmunology of schizophrenia, suicide and *Toxoplasma gondii*

Gláucio Silva Camargos¹; Gerardo Maria de Araújo Filho¹; Garcia Mateus Afrânio Von Ancken Garcia¹; Fábio Aparecido Borghi²; Geraldo Magela Faria Júnior¹; Luiz Carlos de Mattos¹; Cinara Cássia Brandão¹

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil

² Fundação Faculdade Regional de Medicina – FUNFARME, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Background: Mental functioning and the mechanisms of immune defense are complex and involve various levels of organization. This study reviewed prior research on associations between suicide, schizophrenia, and *Toxoplasma gondii* infection. **Methods:** Following PRISMA recommendations for systematic research, we performed an analysis to summarize current perspectives on issues in this field. **Results:** We identified a total of 492 articles, 344 were excluded due to duplicity. 105 studies were excluded because they focus on others conditions not defined in the scope of suicide or schizophrenia. 14 consisted of reviews and 21 did not present your methodology, therefore they were included. 08 articles were determined to be eligible for inclusion and were considered herein. **Conclusion:** The results

indicate that *T. gondii* infection affects a psychoneuroimmunological cycle that interacts with molecules, and that this is a potential biomarker in patients with schizophrenia prone to suicide attempts. The establishment of relevant health and research protocols is recommended.

Keywords: Schizophrenia, psychoneuroimmunology, suicide, mental health, *Toxoplasma gondii*.

INTRODUCTION

In the field of mental health, the relationship between the body and the mind is epistemological in nature, and it is impossible to separate aspects of biological organization from mental functioning. Research in this field has advanced and tends to focus on the two-way communication between the immune system, the neuroendocrine system, and mental functioning [1,2,3]. Emotional and psychological states involving symptoms with multiple morphologies, such as nervousness, apprehension, anxiety, worry, sadness, doubt, uneasiness, dread, fear, and terror are considered reactive response conditions with biological manifestations associated with defense mechanisms [4,5,6]. These integration models have been considered key elements in the survival and evolution of the species. They are also frequently used as jumping-off points for most research on psychophysiology, psychosomatics, and psychoimmunology [7, 8] .

Currently researches are focus on thought and genetic microstructures. These genetic microstructures may play a key role in fear and in the immune

response in that they enable exchanges with microorganisms that come to serve as risk factors for suicide and schizophrenia [9, 10, 11]. Cytokines that link the brain to the immune system establish two-way interactions between the neuro-endocrine system and the immune system. Through neuroendocrine pathways, the nervous system regulates the immune system. Through another pathway, the immune system sends messages to the brain through cytokine transduction [12,13,14]. The mismatch between these pathways may play a role in various psycho-emotional conditions.

These data highlight the clear association between psychopathological states and components of the endocrine and immune systems. Furthermore, physical interactions are known to play a key role in the psychopathology of psychiatric and neurological conditions [1, 15, 16, 4]. This study presents the results of research into the association between suicide, schizophrenia and infection by the obligate intracellular parasite *Toxoplasma gondii*.

T. gondii is a protozoan of the Apicomplexa phylum that is able to reproduce in nucleated cells in warm-blooded hosts, including humans, other mammals and birds [17]. A third of the world's population is thought to be infected. Brazil stands out with a 50% mean rate of infection in children and an 80% mean rate of infection in women of childbearing age, with rates varying by region [18]. The protozoan has a basic life cycle with intermediary and definitive hosts. Felines are the species' only definitive hosts, in which the protozoan engages in sexual reproduction [19]. Horizontal transmission occurs through the ingestion of sporulated oocysts present in food, water, or soil contaminated by cat feces or through the ingestion of raw or undercooked meat containing cysts. Congenital infection (vertical transmission) occurs through tachyzoites that

enter the placenta and reach the fetus and may result in fetal death ^[20]. Immunocompetent individuals typically experience asymptomatic infection.

The impact on public health involves the risk of vertical transmission and the cases of reactivation in immunocompromised patients. In addition to its classical symptoms, latent toxoplasmosis presents as abnormal psychomotor performance, learning skills, memory, and reaction time ^[21,22]. Abnormalities in gray matter, vision problems, and hearing impairment are also associated with this infection ^[23,24,25,26]. Human hosts with chronic toxoplasmosis experience a higher risk of involvement in traffic accidents and of developing schizophrenia ^[27, 11].

Infection by this parasite may be an etiological agent of psychosis in many patients ^[28,29]. The central nervous system tissue is most commonly affected by the latent state of *T. gondii*, which may cause a variety of abnormalities in mental functioning ^[23, 30]. Meta-analyses have reported that the incidence of *T. gondii* infection in hospitalized psychiatric patients to be three to five times higher than in healthy individuals; authors have suggested that psychiatric symptoms may be caused by this infection ^[31].

Epidemiological evidence has demonstrated an increased risk of schizophrenia after prenatal exposure to infection by various pathogens, including *T. gondii* ^[32,33]. These cases support the hypothesis that a common immune response to these pathogens may represent an important mediator between prenatal infection and increased risk of mental disorders ^[31].

Webster (2013) ^[34] indicated the possibility of this link with the report that medications used to treat schizophrenia are effective at combating the parasite

in infected mice treated with antipsychotic drugs and mood stabilizers. These medications have been found to be as effective as or more effective than those normally prescribed to treat the parasite [34,35,36].

This evidence is supported by cases in which the parasite reached the brain: it takes root as cysts in specific regions and alters neuronal activity in areas of preference associated with defense behavior, such as the hypothalamus and the amygdala [37]. Studies on rodents have demonstrated that, in this situation, infected specimens lose their sense of danger and fear and increase their exposure to situations involving danger or the risk of death. These studies have also found that the parasite modifies activity in areas of the brain associated with sexual attraction [38]. The neural pathway responsible for sexual desire also passes through the amygdala and hypothalamus, generating scent signals that encourage mating. Infected rodents have been found to reach a state of confusion that leads them to ignore their biological defense response to cat urine, thus allowing them to be preyed upon by this predator [39,40,41]. This explains an important evolutionary mechanism of the parasite that allows it to complete its life cycle through sexual reproduction in feline intestines.

T. gondii is able to regulate brain circuits that use dopamine as a neurotransmitter [42,43]. Infected humans may develop neurobiological abnormalities that impact their personality and mental functioning. Prandovszky et al [44] corroborate this hypothesis and suggest a relationship between the presence of the parasite in the brain and a greater chance of subjects dying by suicide or homicide or developing schizophrenia [45,46].

Yolken et al ^[47] also called attention to the possible cultural effects of this infection on populations with a high prevalence of *Toxoplasma* and indicated that strange behavior exhibited by cat hoarders may be explained by this infection by a behavioral change mechanism activated by the infection ^[48,47]. It is in the parasite's interest that the host be preserved and that its life cycle continue ^[49,50].

Psychiatric and other non-genetic factors, such as traumatic events, stress, and severe depression represent important variables in the regulation of immune response and may also alter patients' biological defense levels. Immunological vulnerability caused by psychosocial and developmental factors (including attachment) are also involved in this interaction ^[51]. The efficacy of clinical treatment depends on the diagnosis, particularly in the context of mental health. Careful assessment and diagnosis help to determine the processes and progression of disease ^[52]. Any mental health diagnosis must involve nosology, the degree of impairment, the time of symptom progression, the predominant psychopathological symptoms, the stage of disease, the ability to adapt to stressful situations, life circumstances, and the most commonly used defenses. The diagnostic process also assesses the efficacy (or lack thereof) of impulse regulation and expression, the ability to distinguish between feelings or emotions from the internal or external world, the capacity for self-expression, communication style, and the existence of a problematic topic or area that stands out ^[53]. These data provide evidence on the possible role of this parasite in mental health conditions.

METHODS

We reviewed and analyzed existing literature using the PRISMA method. The PRISMA recommendation consists of a checklist with 27 items to achieve strict results on the status of studies in the area to be analyzed (Eligibility criteria, sources of information, search period, selection of studies, characteristics of studies, results of individual studies, measures summarization, synthesis of results, etc. The complete protocol can be consulted in Galvão, Pansani & Harrad^[54].

We obtained articles from the PubMed and BVS databases using the keywords “suicide,” “schizophrenia,” and “*Toxoplasma gondii*” to search for papers published between 2011 and 2021 (Table 1).

Although the search protocol suggests a period of 5 years, we extended the search to 10 years due to the number of studies found. We identified a total of 492 articles, 43 of which were selected for critical analysis. Of these, 27 articles were found to be within the scope of this meta-analysis, 16 were selected based on the inclusion criteria, 2 were reviews and were therefore discarded. Four were excluded because they were duplicates, and 2 because they did not describe the methodology used. Eight articles were determined to be eligible for inclusion and were considered herein Figure 1.

RESULTS

Characteristics of included studies

The included studies were performed in a variety of different populations, settings, and techniques. Out of 08 included papers, 03 were case-control studies, 02 reports have included analyses of associations between chronic infection, the expression of the pro-inflammatory cytokines involved in immune response, and an underlying suicidal disposition, 01 prospective assessments considered the serological status of patients with mental disorders. 01 study applied Cross-sectional analysis examined blood samples from schizophrenia patients and other applied retrospective analysis of medical records of patients with attempted suicide Table 2.

Suicide record in patients with schizophrenia and *T. gondii*

The first record of an association between suicide in patients with schizophrenia and immune response to *T. gondii* was published by Okusaga and collaborators (2011) ^[55]. The sample included 950 patients diagnosed with schizophrenia and separated into groups by those with and without a reported history of suicidal behavior. The seropositivity of *T. gondii* was assessed and revealed an association between immune response to the parasite and a history of suicide attempts in younger patients (those 37 years of age or younger). Associations between the parasite and mood disorders had previously been

reported ^[56] and reproduced by Yagmur et al. (2010) ^[57] in psychiatric patients in general.

Seroprevalence of *T. gondii* in schizophrenia and history of suicide attempt

Case-control studies of a sample of schizophrenia patients from a psychiatric hospital in the city of Durango, Mexico compared to subjects from the same region without this diagnosis indicated a greater seroprevalence of *T. gondii* IgG antibodies in schizophrenia patients than in the control subjects. The 50% seroprevalence of *T. gondii* IgM antibodies in recently-diagnosed schizophrenia patients was significantly higher than the rate found in controls (0%) ($p=0.01$) ^[58]. Similar studies performed in Fars, Iran, found higher rates of suicide attempts among male seropositive patients, but the age of schizophrenia onset did not differ between those infected and those who were not infected ^[59]. In Denmark, new case-control studies reviewed data from 81,912 blood donors to identify individuals with a psychiatric diagnosis (N=2,591), a history of suicide attempt(s) (N=655), or a history of car accidents (N=2,724) ^[60]. In all cases, the controls were matched by sex and age. *T. gondii* was detected in 25.9% of the population and was associated with schizophrenia (an odds ratio of 1.17; a 95% confidence interval [IC] of 1.33–2.09). When temporality was considered (exposure to the pathogen before the outcome), the association was even higher (IRR 2.78; 95%CI 1.17–6.09). Cytomegalovirus (CMV) was also detected and associated with all of the psychiatric disorders evaluated, with a smaller group of illnesses associated with stress, psychosomatic symptoms, and suicide attempts ^[61]. This was one of the first

large-scale serological studies to examine the temporality of pathogen exposure.

Pro-inflammatory mechanisms involved in schizophrenia and suicidal disposition

Other reports have included analyses of associations between chronic infection, the expression of the pro-inflammatory cytokines involved in immune response, and an underlying suicidal disposition. Okusaga et al. (2016) [62] measured anti-*T. gondii* IgG antibodies and plasma kynurenine (KYN) in 950 schizophrenia patients. They used logistic regression to evaluate the relationship between non-fatal suicidal self-directed violence (NF-SSDV) and KYN in seropositive and seronegative patients. Patients with KYN levels in the upper 25th percentile exhibited an unadjusted odds ratio of 1.63 for the association between a history of NF-SSDV and the increased presence of KYN in patients who were seropositive for *T. gondii* (95% CI 1.01–2.66; p=0.048). The adjusted odds ratio was 1.95 (95% CI 1.15–3.30; p=0.014). Plasma KYN was not initially associated with a history of NF-SSDV, but the results suggest a cumulative non-linear effect in these patients.

Prospective assessments considered the serological status of patients with mental disorders in Maryland, United States over a period of 9 years [63]. The assessment included clinical and demographic data, as well as blood samples in which herpes virus and *T. gondii* IgG levels were measured. Suicide was determined using the National Death Index in the US, and the outcome variables were evaluated using Cox proportional hazard regression models. An

increase in the levels of CMV antibodies was associated with an increase in hazard ratios for suicide [64].

Cross-sectional studies performed in Baluchestan, Iran, collected and examined blood samples from 118 schizophrenia patients using nested PCR [65]. The evaluation relied on loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assays focused on the B1 gene of the parasite. The patients' data were obtained from three sites: the Ali-ibn-Abi-Talib Psychiatric Hospital in the city of Zahedan, the Amir-al Momenin Psychiatric Hospital in the city of Zabol, and Sistan Hospital in Baluchestan province in southeastern Iran. The seroprevalence of toxoplasmosis in the sample was 55.9% (66/118).

Alvarado-Esquivel [66] measured associations between *T. gondii* seropositivity and suicidal ideation in a sample of 1,423 individuals. No association was found between anti-*T. gondii* IgM and suicidal ideation or suicide attempts [67]. Their results suggest that *T. gondii* infection is associated with suicidal behavior among individuals who abuse alcohol. The association was stronger among women and individuals younger than 30 or older than 50 years of age. The patients in this sample were not recruited because of their psychiatric diagnosis or prior psychiatric history.

DISCUSSION

The studies considered in this review concentrated in the pro-inflammatory components of the immune response on the one hand and on neurotransmitter regulation on the other. The interest in this relationship has

been reinforced by the relative dominance of *T. gondii* cysts in neural structures, particularly in the amygdala and the pre-frontal cortex, which are involved in increases and decreases in self-preservation instincts [12,55,65]. As reported in previous studies, latent infection specifically induces dendritic retraction in the amygdala and thus contributes to reductions in fear and biological responses experienced in stressful situations [66].

In Dickerson's analysis (2018)⁶², the rate of *T. gondii* infection was lower than that of CMV infection. This finding may relate to the relatively low prevalence of the latter protozoan in the region [67, 68].

As for the role of neurotransmitters in these cases, it is important to focus on the regulation of glutamatergic processes, dopaminergic processes, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), all of which are altered by infection, as factors in psychophysiological predisposition [64, 59, 56].

These results may be understood in the context of the levels of integration between these factors and the wide variety of interactions between them. The *T. gondii* genome is characterized by two genes involved in the transduction of tyrosine hydroxylase, an enzyme that catalyzes the inhibitory stage of dopamine synthesis in the brain [69]. Functional models indicate that these genes are expressed or induced during the formation of bradyzoites [70]. This process contributes to increases in dopamine levels, resulting in changes to instinctive and psychic behaviors in the host [59, 63]. The changes manifest as increased aggression, more sensitive arousal, and changes in impulsivity, characteristics which have been proposed as intermediary phenotypes between disorders involving mental confusion, lowered levels of consciousness, or a

consequential suicidal disposition [60, 63]. Changes in dopamine function have also historically been implicated in the development of the psychotic symptoms of schizophrenia.

As for the inflammatory processes involved, analyses have revealed exchanges between psychophysiological processes involving KYN [61]. Elevated KYN levels were not initially associated with NF-SSDV; however, it is important to note the evidence of a cumulative, non-linear effect among schizophrenia patients [61]. The hypothesis is that the association between immune response and a history of NF-SSDV is more prevalent among schizophrenia patients with high plasma KYN levels than among those with lower KYN levels. The integration between psychiatric, neuroendocrine, and immunological factors comes into sharper relief in this association. If confirmed by future longitudinal studies, this model will have clinical and theoretical implications for the treatment and prevention of suicidal behavior.

This pro-inflammatory mechanism has been demonstrated in manifestations of mental confusion and lowered consciousness in individuals infected by *T. gondii* who are also immunocompromised as a result of HIV, leukemia, or chemotherapy [45,71,72]. The mechanism has also been proposed to be relevant to immunocompetent individuals in cases of migraines [64,73]. Previous reports are consistent with these findings. Together, they indicate that psychosocial abnormalities result in psychiatric conditions associated with increased psychological stress and lead to an increase in KYN [74,75]. The immunosuppressive effect associated with KYN may therefore contribute to the intermittent reactivation of *T. gondii*.

Kynurenic acid levels have been found to be higher in the pre-frontal cortex after death in schizophrenia patients, which is the basis for the kynurenic acid hypothesis of schizophrenia [66,77,78]. Higher KYN levels have also been identified in patients with mood disorders or a history of suicidal behavior [59, 79]. Kynurenic acid is an NMDA receptor antagonist, and elevated levels of this acid have also been associated with altered dopamine, glutamate, and acetylcholine transmission [64, 70, 80,81].

The studies considered herein also named other cytokines involved in this interaction: IL-12 and IFN- γ (pro-inflammatory cytokines). Cyst production in brain tissue and the consequence release of tachyzoites may be stimulated by IL-12 and IFN- γ production. This production is necessary for controlling both acute and chronic infections by this parasite, and this process increases the activity of enzymes involved in tryptophan metabolism^[82]. *T. gondii* requires tryptophan to grow; tryptophan metabolism therefore limits its growth and propagation [83, 84]. Meanwhile, excessive tryptophan metabolism results in lower serotonin levels, a status which has been associated with neurobiological factors that underlie suicidal disposition [85,86,87]. This situation contributes to the development of depression in patients and thus increases suicide risk. Other reports have also noted the important role of TNF- α production in patients with cysts in the brain [88].

Response to intermittent reactivation in cases of latent infection has also been associated with mechanisms regulating underlying suicidal disposition in many patients. The hypothesis that mental mechanisms may also predispose patients to immunodeficiency has been confirmed by the scientific community [89, 90, 91]. Changes in behavior or emotional states, which are often caused by

stress or depression, trigger complex models of neurobiological changes that are associated with a greater susceptibility to the triggering and progression of various physiopathological processes [92,93,94]. These findings can be considered complementary in the context of the reactivation of *T. gondii* infection.

The field will benefit from prospective studies that evaluate infectious agents and the possible mechanisms of their association with suicide. The identification of demographic, laboratory, and psychiatric variables that may predict suicide may provide methods for evaluation, treatment, and prevention in patients with schizophrenia or other mental illnesses [62]. A limitation observed in these studies is that other important factors involved in suicide, such as a history of trauma, were not considered. There was also no access to patient histories of suicide attempts or previous treatment.

These data would provide information on the connections between mental, immunological, and neuroendocrine states. The relationships between psyche, life events, environmental factors, and immune response represent the most detailed levels of interaction between these systems. Psychological functioning also influences neurobiology, which, in turn, affects multiple functions of the immune system through its regulation or modulation, and the reverse also occurs, as outlined in the proposed *psychoneuroimmunological cycle* for *T. gondii* illustrated in **Figure 2** below. Personality traits, relational style, different emotional states, and life events may also be involved. These studies provide new horizons for future research and intervention involving biomarkers in the fields of psychiatry, psychoimmunology, and psychosomatics. If they are reproduced and if the findings are confirmed, these markers may aid in the identification of irks of mental disorders and suicide.

CONCLUSIONS

This study provides information on associations between suicide, *T. gondii* infection, and schizophrenia. The data supports three findings: when the parasite interacts with molecules of susceptibility, *T. gondii* serology is a potential biomarker for use in patients with schizophrenia who are prone to attempt suicide; the *psychoneuroimmunological cycle* described herein reflects the need for interventions that specifically act upon this zone, since psychiatric abnormalities modify the immune system and, in parallel, changes to the immune system produced by certain pathogens create risk factors for mental disorders; and we recommend the establishment of health and research protocols that provide recommended actions and ways to report on this situation.

Statements and Declarations

Funding

This study was partially supported by Brazilian Ministry of Education – Coordination of Improvement of Higher Education Personnel Brazil (CAPES Scholarship) to GSC. This study was supported by the São Paulo Research Foundation research grants (FAPESP #2020/09891-9 to GMAF, #2018/09448-8 to GMF Jr); Brazilian Ministry of Science, Technology and Innovation – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq #303281/2020-0 to CCB), and by PIBIC-CNPq to MAVAG. The opinions, assumptions, and conclusions or recommendations expressed in this material

are the responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of these agencies. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials: No additional data. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, GSC, upon reasonable request.

Acknowledgements: Thanks to Daniele Deremo Cosimo to proofread the English.

Conflict of interest statement: The authors declare have no potential conflict of interest.

Authors' Contributions: GSC and CCB was responsible to concept and design of the study. MAVG, GMFJ, FAB and GMAF performed the theoretical review of the manuscript. GSC and was responsible to collect the data analysis and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Table 1. Quality assessment criteria for the validation of studies

1.	The proposal was presented clearly and objectively
2.	The methods used to obtain the data were coherent presented
3.	The virtual environment used is suitable for the research scope
4.	The results were presented clearly

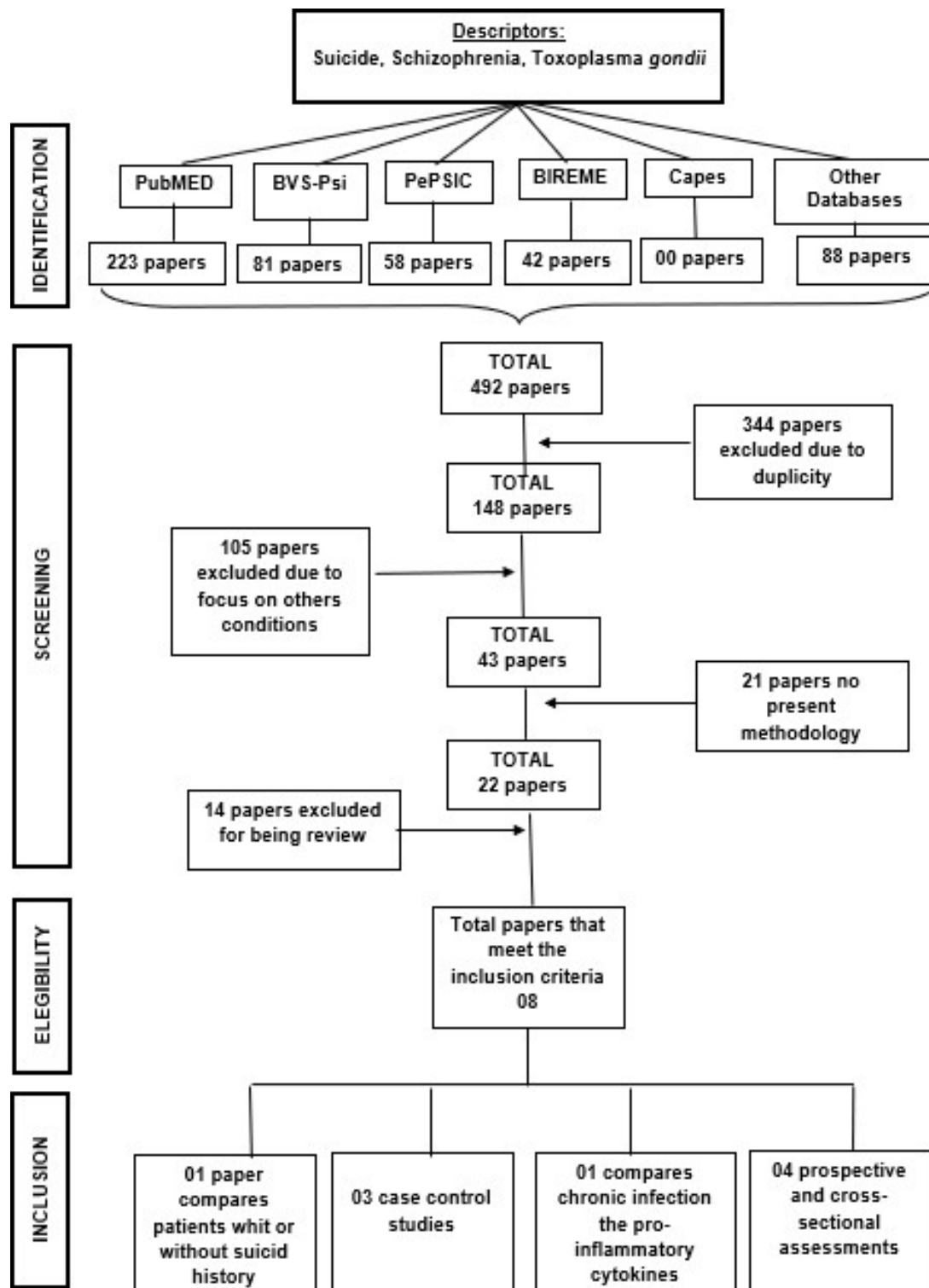


Figure 1. PRISMA recommendation flowchart

Table 2. Full articles selected for analysis involving surveys on the association between schizophrenia, suicide and *Toxoplasma gondii*.

Year of Publication	Title	Author(s)
2011	<i>Toxoplasma gondii</i> antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia	OKUSAGA et al.
2011	<i>Toxoplasma gondii</i> infection and schizophrenia: a case control study in a low <i>Toxoplasma</i> seroprevalence Mexican population	ALVARADO-ESQUIVEL et al.
2016	<i>Combined Toxoplasma gondii</i> seropositivity and high blood kynurenine--Linked with nonfatal suicidal self-directed violence in patients with schizophrenia	OKUSAGA et al.
2017	<i>Association of Toxoplasma gondii</i> infection with schizophrenia and its relationship with suicide attempts in these patients	ANSARI-LARI et al.
2018	<i>Clinical and Serological Predictors of Suicide in Schizophrenia and Major Mood Disorders</i>	DICKERSON et al.
2019	<i>Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders</i>	BURGDORF et al.
2020	<i>Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay to Detect Toxoplasmosis in Schizophrenia Patients</i>	MIRAHMADI et al.
2021	<i>Toxoplasma gondii</i> Infection and Suicidal Behavior in People with Alcohol Consumption	ALVARADO -ESQUIVEL et al.

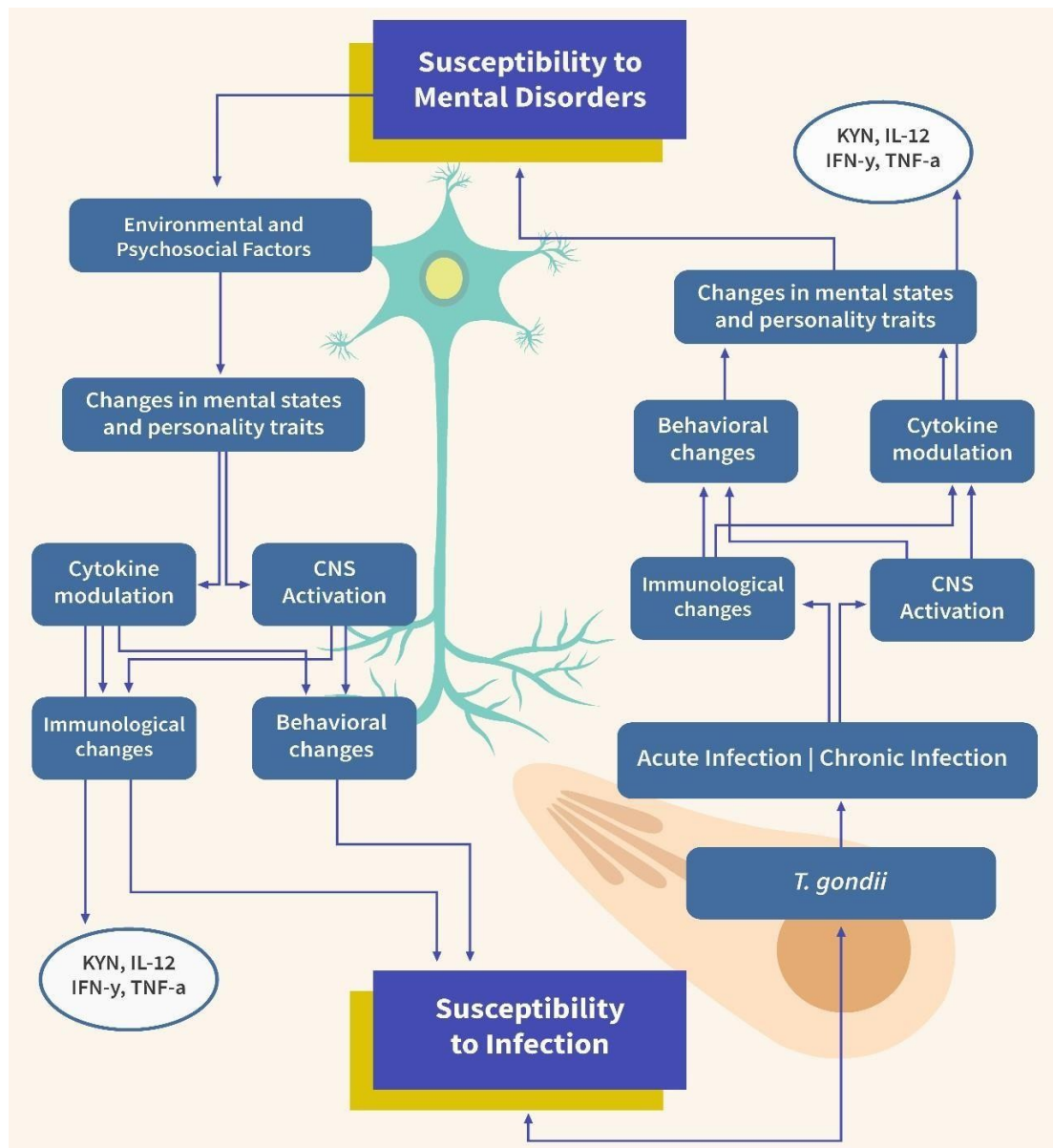


Figure 2. The *psychoneuroimmunological* cycle proposed for psychiatric symptoms and *Toxoplasma gondii*

REFERENCES

1. Ávila, LA. O corpo, a subjetividade e a Psicossomática. *Tempo Psicanalítico*, 2012, 44(1),51-69.
2. Gonzalez I, Polvillo R, Ruiz-Galdon M, Reyes-Engel A, Royo JL. Dysmorphic contribution of neurotransmitter and neuroendocrine system polymorphisms to subtherapeutic mood states. *Brain Behav*. 2019 Feb;9(2):e01140. doi: 10.1002/brb3.1140.
3. Green McDonald P, O'Connell M, Lutgendorf SK. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun*. 2013 Mar;30 Suppl(0):S1-9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.003.
4. Mello-Filho, J. de Introdução. In: FILHO, J. de M. *Psicossomática Hoje*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p.29-38.
5. Moser DA, Suardi F, Rossignol AS, et al. O funcionamento reflexivo parental se correlaciona com a ativação cerebral em resposta a estímulos em vídeo de díades mãe-filho: Ligações com o histórico de trauma materno e TEPT. *Psiquiatria Res Neuroimagem*. 2019; 293:110985. doi: 10.1016/j.pscychresns.2019.09.005.
6. Vismari L, Alves GJ, Palermo-Neto, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: Um novo olhar sobre um velho problema. *Ver. Psiq. Clin.*, São Paulo, 2008, v.35, n.5, p.196-204.

7. Ahrens C, Schiltenswolf M, Wang H. Zytokine im psychoneuroendokrinoimmunologischen Kontext unspezifischer muskuloskeletaler Schmerzen [Cytokines in psychoneuroendocrine immunological context of nonspecific musculoskeletal pain]. *Schmerz*. 2012 Aug;26(4):383-8. German. doi: 10.1007/s00482-012-1153-5.
8. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:34-39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
9. Milne G, Webster JP, Walker M. *Toxoplasma gondii*: As underestimated Threat ? *Trends in Parasitol*. 2020 Dez;36(12):959-969. doi: 10.1016/j.pt.2020.08.005.
10. Sugden K, Moffitt TE, Pinto L, Poulton R, Williams BS, Caspi A. Is Toxoplasma Gondii Infection Related to Brain and Behavior Impairments in Humans? Evidence from a Population-Representative Birth Cohort. *PLoS One*. 2016 Feb 17;11(2):e0148435. doi: 10.1371/journal.pone.0148435.
11. Yolken R, Torrey EF, Dickerson F. Evidence of increased exposure to Toxoplasma gondii in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 6;11(11):e0006040. doi: 10.1371/journal.pntd.0006040.
12. Morris MC, Abelson JL, Mielock AS, Rao U. Psychobiology of cumulative trauma: hair cortisol as a risk marker for stress exposure in women. *Stress* (Amsterdam, Netherlands), 2017, 20(4), 50–354. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1340450>

13. Picard M, Trumpff C, Burelle Y. Mitochondrial Psychobiology: Foundations and Applications. *Curr Opin Behav Sci*. 2019 Aug;28: 142-151. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.04.015.
14. Yim IS, Kofman YB. The psychobiology of stress and intimate partner violence. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, Jul; 105:9-24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.017.
15. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: A concise review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019, 1437(1) doi: 10.1111/nyas.13728
16. Zipfel S, Schmidt U. Psychobiology of Eating Disorders - a Gateway to Precision Medicine. *Current neuropharmacology*, 2018, 16, (8), 1100 – 1101. <https://doi.org/10.2174/1570159X1608180821144325>.
17. Khan A, Grigg ME. *Toxoplasma gondii*: Laboratory Maintenance and Growth. *Curr Protoc Microbiol*. 2017 Feb 6;44: 20C.1.1-20C.1.17. doi: 10.1002/cpmc.26.
18. 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 Sep;139(11):1375-424. doi: 10.1017/S0031182012000765.
19. Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, Vommaro RC, Crepaldi PH, De Souza W. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasit Vectors*. 2020, Nov, 23;13(1):588. doi: 10.1186/s13071-020-04445-z.

20. Alsaady I, Tedford E, Alsaad M, et al. Downregulation of the central noradrenergic system by *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun*, 2019, 87:e00789-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00789-18>
21. De Haan L, Sutherland AL, Schotborgh JV, Schirmbeck F. Association of *Toxoplasma gondii* Seropositivity With Cognitive Function in Healthy People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jul 14; e211590. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1590.
22. Flegr J, Horáček J. Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. *Frontiers in psychiatry*, 2020, 10, 1012. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01012>.
23. Bertachini ALL, Januario GC, Novi SL, et al. Hearing brain evaluated using near-infrared spectroscopy in congenital toxoplasmosis. *Sci Rep*. 2021 May 12;11(1):10135. doi: 10.1038/s41598-021-89481-0.
24. Erickson LD, Brown BL, Gale SD, Hedges DW. Association between *Toxoplasma gondii* seropositivity and serointensity and brain volume in adults: A cross-sectional study. *PloS one*, 16(2), e0245994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245994>.
25. Brandão de Mattos CC, Siqueira RC, Frederico FB, et al. Toxoplasmic retinochoroiditis caused by *Toxoplasma gondii* strain ToxoDB#65. *Acta Trop*. 2018 Sep;185: 419-421. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.05.021.
26. Noorbakhsh S, Memari F, Farhadi M, Tabatabaei A. Sensorineural hearing loss due to *Toxoplasma gondii* in children: a case-control study. *Clin Otolaryngol*. 2008 Jun; 33(3):269-73. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01687.x.

27. De Campos-Carli, SM. Toxoplasma gondii infection and chronic schizophrenia: is there any association? *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo. 2017, v. 44, n. 6, pp. 145-148. doi.org/10.1590/0101-60830000000140. ISSN 1806-938X.
28. Lindgren M, Torniainen-Holm M, Härkänen T, Dickerson F, Yolken RH, Suvisaari J. The association between toxoplasma and the psychosis continuum in a general population setting. *Schizophr Res*. 2018 Mar; 193:329-335. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.052.
29. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-Analysis of Anti-Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Jul;41(4):989-98. doi: 10.1093/schbul/sbu159.
30. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and Brawn: Toxoplasma Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. *Trends Parasitol*. 2017 Jul;33(7):519-531. doi: 10.1016/j.pt.2017.04.001.
31. Sutherland 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, Sep;132(3):161-79. doi: 10.1111/acps.12423.
32. Brown AS. The Kraepelinian Dichotomy From the Perspective of Prenatal Infectious and Immunologic Insults. *Schizophrenia bulletin*, 2015, 41(4), 786–791. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv063
33. Cheslack-Postava K, Brown AS, Chudal R, et al. Maternal exposure to sexually transmitted infections and schizophrenia among offspring. *Schizophrenia research*, 2015. 166(1-3), 255–260. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.012.

34. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC, McConkey GA; *Toxoplasma gondii* infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour?. *J Exp Biol*, 2013; 216 (1): 99–112. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.074716>
35. Del Grande C, Contini C, Schiavi E, et al. Bipolar Disorder With Psychotic Features and Ocular Toxoplasmosis: A Possible Pathogenetic Role of the Parasite? *J Nerv Ment Dis*. 2017, Mar; 205(3):192-195. doi: 10.1097/NMD.0000000000000496.
36. Kezai AM, Lecoœur C, Hot D, Bounechada M, Alouani ML, Marion S. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291: 113293. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113293.
37. Vyas A. Mechanisms of Host Behavioral Change in *Toxoplasma gondii* Rodent Association. *PLoS pathogens*, 2015, 11 (7), e1004935. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004935>
38. Mammari N, Halabi MA, Yaacoub S, Chlala H, Dardé ML, Courtioux B. *Toxoplasma gondii* Modulates the Host Cell Responses: An Overview of Apoptosis Pathways. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 4;2019: 6152489. doi: 10.1155/2019/6152489.
39. Flegr J, Kuba R. The relation of *Toxoplasma* infection and sexual attraction to fear, danger, pain, and submissiveness. *Evolutionary Psychology*, 2016, 14(3). DOI: 10.1177/1474704916659746.
40. Lam AP, de Sordi D, Müller HHO, et al. Aggravation of symptom severity in adult attention-deficit/hyperactivity disorder by latent *Toxoplasma*

- gondii* infection: a case–control study. *Sci Rep*, 2020, 10, 14382. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71084-w>.
41. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc Biol Sci*. 2000, Aug 7;267(1452):1591-4. doi: 10.1098/rspb.2000.1182.
 42. Galván-Ramírez ML, Navarro Machuca G, Covarrubias Castillo SA, et al. Toxoplasmosis Is More Frequent in Schizophrenia Patients Than in the General Population in Mexico and Is Not Associated with More Severe Course of Schizophrenia Measured with the Brief Psychiatric Rating Scale. *Pathogens*. 2021 Jun 30;10(7):820. doi: 10.3390/pathogens10070820.
 43. Meurer Y, Brito R, da Silva VP, et al. *Toxoplasma gondii* infection damages the perineuronal nets in a murine model. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2020, 115, e200007. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200007>.
 44. 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.
 45. Fernandes SM, Dias AR, Miranda-Scippa Â. Association between exposure to toxoplasmosis and major psychiatric disorders: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2021 Sep 18;43(4):438–45. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0904.

46. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 2012 May;38(3):642-7. doi: 10.1093/schbul/sbs043.
47. Yolken R, Stallings C, Origoni A, et al. Exposure to household pet cats and dogs in childhood and risk of subsequent diagnosis of schizophrenia or bipolar disorder. *PloS one*, 2019, 14(12), e0225320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225320>
48. Dentillo DB. Toxoplasmose crônica pode manipular comportamento. *Ciência e Cultura*, 2013, 65(1), 14-15. doi: 10.21800/S0009-67252013000100007.
49. Schroeder PC, Post MJ, Oschatz E, Stadler A, Bruce-Gregorios J, Thurnher MM. Analysis of the utility of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient values in distinguishing central nervous system toxoplasmosis from lymphoma. *Neuroradiology.* 2006 Oct;48(10):715-20. doi: 10.1007/s00234-006-0123-y.
50. Tan D, Vyas A. Infection of male rats with Toxoplasma gondii induces effort-aversion in a T-maze decision-making task. *Brain Behav Immun.* 2016 Mar;53: 273-277. doi: 10.1016/j.bbi.2016.01.015.
51. Worth AR, Andrew Thompson RC, Lymbery AJ. Reevaluating the evidence for Toxoplasma gondii-induced behavioural changes in rodents. *Adv Parasitol.* 2014;85: 109-42. doi: 10.1016/B978-0-12-800182-0.00003-9. PMID: 24928181.
52. Ribeiro AS, Gonçalves GA, Teodoro EF, Batista SA, Ferreira PHE. Psicopatologia na contemporaneidade: análise comparativa entre o DSM-

- IV e o DSM-V. *Fractal: Revista de Psicologia*, v. 32, n. 1, p. 46-56, 29 fev. 2020.
53. Clementino FS. Integral E Comunitário Em Saúde Mental: Avanços E Desafios Da Reforma Psiquiátrica. *Trabalho, Educação e Saúde*. 2019, v. 17, n. 1, e0017713. <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00177>.
54. Galvão, TF, Pansani, T. de AS, & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar relatar revisões sistemáticas e meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015apr; 24(2). 335-42. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>.
55. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, et al. Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Dec; 133(1-3):150-5. doi: 10.1016/j.schres.2011.08.006.
56. Arling TA, Yolken RH, Lapidus M, et al. Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with recurrent mood disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Dec;197(12):905-8. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181c29a23.
57. Yagmur F, Yazar S, Temel HO, Cavusoglu M. May Toxoplasma gondii increase suicide attempt-preliminary results in Turkish subjects? *Forensic Sci Int*. 2010 Jun 15;199(1-3):15-7. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.02.020.
58. Alvarado-Esquivel C, Urbina-Álvarez JD, Estrada-Martínez S, et al. Toxoplasma gondii infection and schizophrenia: a case control study in a low Toxoplasma seroprevalence Mexican population. *Parasitol Int*. 2011 Jun; 60 (2): 151-5. doi: 10.1016/j.parint.2010.12.003.

59. Ansari-Lari M, Farashbandi H, Mohammadi F. Association of *Toxoplasma gondii* infection with schizophrenia and its relationship with suicide attempts in these patients. *Trop Med Int Health*. 2017 Oct;22(10):1322-1327. doi: 10.1111/tmi.12933. Epub 2017 Aug 11.
60. 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 Jul;79: 152-158. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.026.
61. Okusaga O, Duncan E, Langenberg P, et al. Combined *Toxoplasma gondii* seropositivity and high blood kynurenine--Linked with nonfatal suicidal self-directed violence in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2016 Jan;72: 74-81. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.10.002.
62. Dickerson F, Origoni A, Schweinfurth LAB, et al. Clinical and Serological Predictors of Suicide in Schizophrenia and Major Mood Disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2018 Mar;206(3):173-178. doi: 10.1097/NMD.0000000000000772.
63. Mirahmadi H, Hasanzadeh R, Malek Raeesi H, Fallahi S, Khoshsima Shahraki M, Badirzadeh A. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay to Detect Toxoplasmosis in Schizophrenia Patients. *Iran J Parasitol*. 2020 Jul-Sep;15(3):299-306. doi: 10.18502/ijpa.v15i3.4193.
64. Alvarado-Esquivel C, Estrada-Martínez S, Pérez-Álamos AR, et al. *Toxoplasma gondii* Infection and Suicidal Behavior in People with Alcohol Consumption. *Pathogens*. 2021 Jun 10;10(6):734. doi: 10.3390/pathogens10060734.

65. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite Immunol.* 2009 Nov;31(11):706-15. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01131.x.
66. Mitra R, Sapolsky RM, Vyas A. Toxoplasma gondii infection induces dendritic retraction in basolateral amygdala accompanied by reduced corticosterone secretion. *Dis Model Mech.* 2013 Mar;6(2):516-20. doi: 10.1242/dmm.009928. Epub 2012 Oct 25.
67. Han B, Kott PS, Hughes A, McKeon R, Blanco C, Compton WM. Estimating the rates of deaths by suicide among adults who attempt suicide in the United States. *J Psychiatr Res.* 2016, 77:125–133.
68. Ribeiro JD, Franklin JC, Fox KR, et al. Self-injurious thoughts and behaviors as risk factors for future suicide ideation, attempts, and death: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med.* 2016, 46:225–236.
69. Zhang Z, Li Y, Li H, et al. Identification of *Toxoplasma Gondii* Tyrosine Hydroxylase (TH) Activity and Molecular Immunoprotection against Toxoplasmosis. *Vaccines* (Basel). 2020 Apr 1;8(2):158. doi: 10.3390/vaccines8020158.
70. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in Toxoplasma gondii. *PLoS One.* 2009;4(3):e4801. doi: 10.1371/journal.pone.0004801.
71. Meers S, Katrien L, Theunissen K, et al. Myeloablative Conditioning Predisposes Patients for *Toxoplasma gondii* Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2010, Vol. 50, Issue 8, April 15, Pages 1127–1134, <https://doi.org/10.1086/651266>

72. Moreira-Souza ACA, Almeida-da-Silva CLC, Rangel TP, et al. The P2X7 Receptor Mediates *Toxoplasma gondii* Control in Macrophages through Canonical NLRP3 Inflammasome Activation and Reactive Oxygen Species Production. *Front Immunol.* 2017 Oct 12;8: 1257. doi: 10.3389/fimmu.2017.01257.
73. Schumacher AC, Elbadawi LI, DeSalvo T, et al. Toxoplasmosis Outbreak Associated With *Toxoplasma gondii*-Contaminated Venison-High Attack Rate, Unusual Clinical Presentation, and Atypical Genotype. *Clin Infect Dis.* 2021 May 4;72(9):1557-1565. doi: 10.1093/cid/ciaa285.
74. Fuertig R, Azzinnari D, Bergamini G, et al. Mouse chronic social stress increases blood and brain kynurenine pathway activity and fear behaviour: Both effects are reversed by inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Brain Behav Immun.* 2016 May;54: 59-72. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.020.
75. Michels N, Clarke G, Olavarria-Ramirez L, et al. Psychosocial stress and inflammation driving tryptophan breakdown in children and adolescents: A cross-sectional analysis of two cohorts. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Aug;94: 104-111. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.013.
76. Kindler J, Lim C, Weickert C, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psych*, 2019, 25, 2860 - 2872. DOI:10.1038/s41380-019-0401-9
77. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2020 Feb 15;17(1):56. doi: 10.1186/s12974-020-1721-z.

78. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, et al. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2017 Jul 1;43(4):764-777. doi: 10.1093/schbul/sbw221.
79. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2011 Aug;25(6):1272-8. doi: 10.1016/j.bbi.2011.05.002.
80. Antioch I, Ilie OD, Ciobica A, Doroftei B, Fornaro M. Preclinical Considerations about Affective Disorders and Pain: A Broadly Intertwined, yet Often Under-Explored, Relationship Having Major Clinical Implications. *Medicina* 2020, 56,504. doi.org/10.3390/medicina56100504
81. Wu HQ, Rassoulpour A, Schwarcz R. Kynurenic acid leads, dopamine follows: a new case of volume transmission in the brain? *J Neural Transm* (Vienna). 2007 Jan;114(1):33-41. doi: 10.1007/s00702-006-0562-y.
82. Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 2009 Jan;39(1):23-39. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.08.002.
83. Bay-Richter C, Petersen E, Liebenberg N, Elfving B, Wegener G. Latent toxoplasmosis aggravates anxiety- and depressive-like behaviour and suggest a role of gene-environment interactions in the behavioural response to the parasite. *Behav Brain Res.* 2019 May 17;364: 133-139. doi: 10.1016/j.bbr.2019.02.018.
84. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, et al. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018 Aug 20;44(5):983-992. doi: 10.1093/schbul/sby082.

85. Amouei A, Moosazadeh M, Nayeri Chegeni T, et al. Evolutionary puzzle of *Toxoplasma gondii* with suicidal ideation and suicide attempts: An updated systematic review and meta-analysis. *Transbound Emerg Dis*. 2020 Mar 21. doi: 10.1111/tbed.13550.
86. Azmitia E.C. Evolution of serotonin: sunlight to suicide. In: Christian P. Müller, Kathryn A. Cunningham *Handbook of Behav Neurosc*. 31, 2020, Pages 3-22. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00001-3>
87. Ben Messaoud M, Bouchahda N, Mahjoub M, Hmida B, Dridi Z, Gamra H. Case Report: Coronary artery stent infection with mycotic aneurysm secondary to tricuspid valve infective endocarditis. *F1000Res*. 2019 Jun 12;8: 853. doi: 10.12688/f1000research.19067.1.
88. Gigley JP. The Diverse Role of NK Cells in Immunity to *Toxoplasma gondii* Infection. *PLoS Pathog*, 2016, 12(2): e1005396. doi.org/10.1371/journal.ppat.1005396
89. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Van Eden W. Editorial: Stress and Immunity. *Front in immunol*, 2019, 10, 245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245>
90. Danese A, & J Lewis, S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma?. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1), 99–114. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>
91. Entringer S, de Punder K, Overfeld J, et al. Immediate and longitudinal effects of maltreatment on systemic inflammation in young children. *Dev*

Psychopathol. 2020 Dec;32(5):1725-1731. doi:
10.1017/S0954579420001686.

92. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. The mind-body problem: Circuits that link the cerebral cortex to the adrenal medulla. *Proc of the National Acad of Sci of the United States of America*, 2019, 116(52), 26321–26328. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902297116>.
93. Fava GA, Cosci F, Sonino N. Current Psychosomatic Practice. *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):13-30. doi: 10.1159/000448856.
94. Michailov Y, Lunenfeld E, Kapilushnik J, Friedler S, Meese E, Huleihel M. Acute Myeloid Leukemia Affects Mouse Sperm Parameters, Spontaneous Acrosome Reaction, and Fertility Capacity. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 8;20(1):219. doi: 10.3390/ijms20010219. PMID: 30626098; PMCID: PMC633774.

Artigo III

Title: Avaliação de pacientes com Esquizofrenia infectados por *Toxoplasma gondii*: interações psicoimunológicas indicam marcadores moleculares para transtornos mentais.

Running title: Esquizofrenia e *Toxoplasma gondii*: análise psicoimunológica dos transtornos mentais

Gláucio Silva Camargos¹, Gerardo Maria de Araújo Filho^{1,2}, Carolina Andreazza de Almeida¹, Angélica Marta Lopes¹, Fábio Aparecido Borghi², Lilian Castiglione¹, Cinara Cássia Brandão¹

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil

²Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo

RESUMO

Introdução: A Esquizofrenia é um transtorno mental grave caracterizado por sintomas positivos (alucinações e delírios) e sintomas negativos (embotamento afetivo e retraimento psíquico) com episódios crônicos de recaída. O quadro é multifatorial e envolve vulnerabilidade genética e fatores ambientais. Há evidências crescentes de associação entre a Esquizofrenia e a infecção por *T. gondii*. Nesse estudo objetivamos efetuar análises clínicas e laboratoriais de pacientes com Esquizofrenia infectados com *T. gondii*. **Metodologia:** Comparamos a concentração de marcadores de infecção crônica em amostras de sangue de perférico e a gravidade clínica da Esquizofrenia. Foram avaliados 132 pacientes com Esquizofrenia atendidos pelo Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base da Fundação Regional de Medicina de São Jose

do Rio Preto (FUNFARME). Para a caracterização da sintomatologia psíquica utilizamos a psicomетria PANSS (Escala dos Sintomas Positivos e Negativos da Esquizofrenia). Os pacientes foram reunidos em dois grupos, de acordo com a gravidade clínica da Esquizofrenia. No grupo 1 (n=66) foram incluídos os pacientes com agudização de sintomas; para o grupo 2 (n=64) foram reunidos aqueles pacientes que apresentavam sintomatologia em remissão. A identificação dos anticorpos anti-*T. gondii* e a concentração foram realizadas por ELISA, conforme instruções do fabricante. **Resultados:** Dos pacientes com agudização da Esquizofrenia, 44 (66.1%) apresentaram IgM-/IgG, enquanto 9 (13,2%) apresentam sorologia negativa IgM-/IgG- e apenas um (1.4%) paciente apresentou IgM+/IgG+. Nenhum paciente apresentou IgM+/IgG-. A sorologia IgG+ apresentou nível elevado na maior parte dos pacientes com agudização da Esquizofrenia. **Conclusão:** Pacientes com Esquizofrenia que apresentam infecção crônica para *T. gondii* apresentam maiores níveis de traços psicóticos. É necessário avaliar se a ação antipsicótica causada por medicamentos utilizados no tratamento da Esquizofrenia é capaz de inibir a replicação e reativação de *T. gondii*.

Palavras-Chave: Esquizofrenia, Psicoimunologia, *T. gondii*

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a serious mental disorder characterized by positive symptoms (hallucinations and delusions) and negative symptoms (affective blunting and psychic withdrawal) with chronic episodes of relapse. The condition is multifactorial and involves genetic vulnerability and environmental factors. There is increasing evidence of an association between schizophrenia

and *T. gondii* infection. In this study we aimed to perform clinical and laboratory analyzes of patients with schizophrenia infected with *T. gondii*. **Methodology:** We compared the concentration of chronic infection markers in peripheral blood samples and the clinical severity of schizophrenia. 132 patients with schizophrenia treated at the Psychotic Disorders Outpatient Clinic of the Hospital de Base da Fundação Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME) were evaluated. To characterize psychological symptoms, we used PANSS psychometry (Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia Scale). Patients were grouped into two groups, according to the clinical severity of schizophrenia. Group 1 (n=66) included patients with worsening symptoms; for group 2 (n=64) those patients who presented symptoms in remission were gathered. The identification of anti-*T. gondii* and concentration were performed by ELISA, according to the manufacturer's instructions. **Results:** Of the patients with acute schizophrenia, 44 (66.1%) presented IgM-/IgG-, while 9 (13.2%) presented negative IgM-/IgG- serology and only one (1.4%) patient presented IgM+/IgG+. No patient presented IgM+/IgG-. IgG+ serology showed a high level in most patients with acute schizophrenia. **Conclusion:** Patients with schizophrenia who have chronic *T. gondii* infection have lower levels of psychotic traits. It is necessary to evaluate whether the antipsychotic action caused by medications used to treat schizophrenia can inhibit the replication and reactivation of *T. gondii*.

Key Words: Schizophrenia, Psychoimmunology, *T. gondii*.

INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia é uma doença mental grave que afeta 1% da população mundial e se manifesta mais comumente entre os 15 e 35 anos. O quadro apresenta etiologia multifatorial, e é caracterizado principalmente pela perda de contato com a realidade apresentando sintomas como alucinações (disfunções perceptuais do aparato sensório-motor), delírios (distúrbios do pensamento e da ideação), comportamento anômalo, rebaixamento no fluxo das emoções, diminuição da volição, fragmentação das funções cognitivas (piora da função mental) e problemas no desempenho diário, incluindo no âmbito profissional, social, relacionamentos e autocuidado ¹⁻³. Apresenta considerável sobreposição com outros transtornos (por exemplo, transtorno bipolar, transtorno do espectro autista e doença de Huntington) em nível clínico e genético o que torna o diagnóstico preciso bastante desafiador²⁻⁴.

Apesar de numerosos investimentos para o desenvolvimento de novos tratamentos, os transtornos mentais graves aumentam no mundo todo, com prevalência de 322 milhões de pessoas e taxas de 40 a 60% para a resposta ao tratamento, e taxas de remissão que variam entre 30 a 40%. Há um esforço mundial para a identificar mecanismos neurais finos envolvidos na Esquizofrenia e relacionar assinaturas neurais aos sintomas clínicos do transtorno. Isso poderá alavancar o desenvolvimento de diagnósticos mais efetivos e específicos para cada indivíduo. Embora várias agências tenham avançado no desenvolvimento de testes laboratoriais para a Esquizofrenia, ela ainda é diagnosticado

cl clinicamente, com base no quadro sintomatológico do paciente, sem testes laboratoriais. Embora exames de imagem possam ser solicitados para o diagnóstico diferencial, o número de diagnósticos falsos é alto e instiga a busca por fatores bioquímicos que possam identificar melhor cada patologia.²⁻⁴

Além disso, a ausência de marcadores moleculares para a Esquizofrenia aumenta a probabilidade de erros sistemáticos no julgamento dos sintomas⁵. Estudos prospectivos de pacientes que se apresentaram inicialmente com primeiro episódio de psicose mostraram que o diagnóstico inicial de Esquizofrenia era mais estável ao longo de um período de cinco anos de acompanhamento²⁻⁶.

Esquizofrenia e Psicoimunologia

Observações de que a situação infecciosa apresenta papel importante na psicopatologia da Esquizofrenia se avolumaram na última década⁵⁻¹⁵. Relações que associam fatores psicológicos, neurológicos, endócrinos e imunológicos destacam efeitos supressores da imunidade relacionados à alostase psíquica, marcando o estabelecimento de plataformas de marcadores moleculares baseadas no condicionamento das respostas imunológicas¹⁴. As investigações estão focadas no fato de que acontecimentos indutores da alostase psíquica apresentam repercussões sobre o funcionamento imunológico (estudos sobre o luto, assédio moral, vulnerabilidade social, abuso na infância, entre outros)^{3,14-18}. Esses achados permitem afirmar com segurança que fatores psíquicos podem modular respostas imunológicas e lançam luz sobre implicações dessa ordem nos processos saúde/doença¹⁴.

Estudos com murinos demonstram que a alostase psíquica desencadeia alterações através da ativação da via HPA resultando em ativação microglial e inflamação do SNC com aumento na produção de citocinas neuro-inflamatórias^{3,14}. Como resposta, essa estimulação inativa o sistema nervoso autônomo, como de que aumenta a queima simpática e induz a síntese, ativação e tráfico de monócitos periféricos. Indivíduos com alostase psíquica crônica apresentam aumento de proteína C reativa nos níveis sanguíneos e mediados por NF-kB em monócitos circulantes, confirmando que o sofrimento psíquico está associado a modificações epigenéticas em células do sistema imunológico, incluindo hiperativação de fatores de transcrição e supressão de genes envolvidos na imunidade inata (como IFN- γ) e alterando a resposta ao estresse)^{14,19-23}. Os processos transcricionais de resposta à alostase psíquica são consonantes com diversos estudos que referem o aumento da expressão de genes pró-inflamatórios e diminuição na expressão de genes antivirais e associados a anticorpos²⁴⁻²⁷. Por essas razões, a comunicação bidirecional entre circuitos cerebrais relacionados ao histórico de trauma e o sistema imunológico tem sido proposta para transtornos mentais como a Esquizofrenia^{26,27}.

Níveis elevados de IL-1, IL-6, TNF - α foram relatados para o quadro^{14,25,26-}
³⁵. O papel da psicoterapia foi relatado com efeito significativo para a redução da inflamação crônica em pacientes com transtornos mentais em citocinas como TNF- α e IL-6, fator de transcrição NF-kB, células Natural Killer e linfócitos-T^{14,25}. Esse processo influencia regiões do cérebro envolvidas em atividades neurovegetativa e de resposta ao estresse através da regulação do eixo HPA¹⁴. Essas evidências indicam que o sistema imunológico controla funções nervosas superiores, e que, o sistema nervoso central controla o sistema imunológico

produzindo efeitos nos processos psíquicos¹⁴. Ao mesmo tempo, o sistema nervoso central controla, regula e modula as respostas imunológicas, fatores psicológicos influenciam a imunidade apresentando características pró e anti-inflamatórias^{23,24}. Processos imunológicos apresentam efeitos sobre as funções nervosas superiores, e podem, potencialmente, impactar o comportamento^{25,26}. Essas investigações acompanham a discussão sobre saúde única na saúde pública e tem se tornado cada vez mais sofisticadas, destacando a via hipófase-pituitária-adrenal como fator de impacto para a relação entre os sistemas psico-neuro-endócrino-imunológicos nas variáveis psicopatológicas e moleculares associadas à Esquizofrenia^{14, 24-36}.

Esquizofrenia e *Toxoplasma gondii*

Os trabalhos sobre agentes infecciosos como um possível fator de risco para Esquizofrenia passaram a receber atenção de instituições acadêmicas de pesquisa reconhecidas internacionalmente como a Universidade John Hopkins, Washington DC⁶⁻³⁶. O *Toxoplasma gondii* emergiu como um dos fatores associados à manifestação da doença por várias razões: pesquisas relataram que indivíduos com Esquizofrenia, comparados aos controles, apresentam maior prevalência de anticorpos para *T. gondii*⁹. Alguns indivíduos com toxoplasmose adulta desenvolvem sintomas psicóticos semelhantes aos da Esquizofrenia, e, epidemiologicamente, foram constatadas muitas semelhanças entre toxoplasmose e Esquizofrenia, mas esse ainda é um tema subestimado. Drogas antipsicóticas conhecidas por serem eficazes na Esquizofrenia também inibem alguns parasitas, incluindo *T. gondii*¹⁰⁻¹². O *Toxoplasma* demonstrou induzir

níveis elevados de dopamina em animais experimentalmente infectados, e dopamina elevada é comumente visto em indivíduos com Esquizofrenia^{35,36}. Além disso foram encontradas evidências de que indivíduos com Esquizofrenia, em comparação com controles, tiveram maior exposição a gatos na infância³⁶⁻⁴². Permanecem abertas algumas questões sobre o das infecções pelo parasita na etiologia da Esquizofrenia, incluindo o papel da variação da cepa, o momento e a origem da infecção, e o papel dos genes do hospedeiro na determinação da suscetibilidade à doença⁴²⁻⁴⁹.

A associação entre as características psíquicas e as interações imunológicas indicam potenciais fatores de risco para transtornos mentais.⁴⁵⁻⁴⁹ Evidências epidemiológicas mostram o aumento do risco da Esquizofrenia depois da exposição pré-natal a infecções por vários patógenos, entre eles o *T. gondii*.^{36,39,44,61,62} A infecção por *T. gondii* pode ser um agente etiológico de psicoses em alguns pacientes, pois o SNC é o tecido mais comumente afetado pelo estado latente da toxoplasmose, podendo exercer, em certo grau, alterações no desenvolvimento das faculdades mentais⁵⁰⁻⁵⁸ Pacientes com toxoplasmose latente apresentam alterações específicas no desempenho psicomotor; sua capacidade de aprendizagem e memória diminui, e o tempo apresentado para reações simples foi significativamente prolongado.⁵⁹ Investigações recentes apontam que a incidência de infecção por *T. gondii* em pacientes psiquiátricos internados é três a cinco vezes maior que em pessoas saudáveis, sugerindo que alguns sintomas psiquiátricos podem ser causados por essa infecção^{58,60}. Esses casos corroboram que um fator comum da resposta imune a esses patógenos pode ser um mediador crítico da associação entre infecção pré-natal e aumento do risco da Esquizofrenia^{36,62,63}.

Dados como esses convergem com os relatórios sobre a Psiquiatria na era manicomial, em que pacientes internados comiam ratos, bebiam água de esgoto (que ficava aberto no pátio do hospital) e urina⁶⁴. Como parte desse aparato, as instalações e o tratamento apresentavam condições de asilo alarmantes, mórbidas e de calamidade pública, que levaram ao atual debate sobre políticas públicas de desinstitucionalização⁶⁵.

O vínculo entre o *T. gondii* e a Esquizofrenia é reforçado pelo fato de que fármacos para o tratamento da Esquizofrenia são eficazes para combater o parasito em camundongos, infectados, que foram tratados com antipsicóticos e estabilizadores de humor⁶⁶. Os resultados demonstraram que esses medicamentos foram tanto ou mais eficientes que os normalmente receitados contra o parasita⁶⁶. Esses dados fornecem mais evidência sobre o possível papel do parasito no desenvolvimento de certos tipos de Esquizofrenia.

Trabalhos com murinos revelam que, uma vez alcançando o cérebro, o parasita se instala em regiões específicas e altera a atividade neuronal em áreas específicas como hipotálamo e amígdala, associadas ao comportamento animal de defesa⁶⁷. O roedor, assim, perde o senso de perigo/medo e acaba se expondo facilmente a situações de perigo/morte. Além disso, demonstra que o parasita modifica a atividade de áreas associadas com a atração sexual. A via neural responsável pelo interesse sexual também passa pela amígdala e hipotálamo, gerando sinais de odor que incitam aproximação para a cópula, confundindo os roedores⁶⁸⁻⁷⁰, isso explica um mecanismo evolutivo importante por parte do parasita, permitindo sua reprodução contínua no intestino de felinos.

Apesar das evidências de manipulação comportamental apenas em roedores, únicos a serem testados de maneira rigorosa até agora, o *T. gondii* tem capacidade de modular circuitos cerebrais que usam dopamina (comum em mamíferos) como neurotransmissor^{59,71,72}. Assim, os humanos seriam passíveis de sofrer algum tipo de alteração neural que influenciaria seu comportamento e essa hipótese foi corroborada por estudos sugerindo haver relação entre a presença do parasita no cérebro de humanos e maiores chances destes virem a cometer suicídio, homicídio e desenvolverem Esquizofrenia^{73,74}.

Alguns estudos também chamam a atenção para os efeitos culturais relacionados a populações com a alta prevalência do *Toxoplasma* sugerindo a hipótese de que o comportamento peculiar dos protetores e amantes de gatos, que chegam a ter vários animais em casa, possa ser explicado dessa maneira (manipulação comportamental)⁷⁵. Afinal, é de interesse do parasita que seu hospedeiro seja preservado. Contudo, um paciente não necessariamente desenvolve Esquizofrenia mesmo quando tal predisposição genética existe^{9,10,12,26,27,31}. De fato, os fatores ambientais e outros não genéticos representam um papel importante na maioria dos pacientes.

Comparações entre humanos e modelos de animais enfatizam que a alteração na distribuição da descarboxilase 67 do ácido glutâmico (GAD67), enzima que catalisa a síntese de GABA em sinapses inibitórias é um efeito da infecção por *T. gondii*^{76,77} e sugerem que tanto convulsões quanto Esquizofrenia resultaram de uma perda ou disfunção de sinapses inibitórias^{76,77}. Isso induz o encobrimento do soma neuronal por células provenientes do mielóide⁷⁶⁻⁷⁸. Análises imuno-histoquímicas, genéticas e ultraestruturais revelaram que esse

processo resulta em ativação da micróglia^{78, 76}. Nesse estudo objetivamos efetuar análises clínicas e laboratoriais de pacientes com Esquizofrenia infectados com *T. gondii*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP) (CAAE 28371320.7.0000.5415). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Seleção da amostra

Foram selecionados 132 pacientes consecutivos, não aparentados, independente de gênero e etnia, atendidos no Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base da Fundação Regional de Medicina de São Jose do Rio Preto (FUNFARME), com diagnóstico clínico para Esquizofrenia. Os critérios de inclusão foram a idade igual ou maior que 18 anos e o diagnóstico positivo de Esquizofrenia. Os critérios de exclusão foram a idade menor que 18 anos e o diagnóstico clínico inconclusivo para Esquizofrenia.

Extração dos sintomas psíquicos

Para extração da experiência sintomatológica-psíquica utilizamos entrevistas clínicas junto ao Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Foram observados o fluxo e o grau da sintomatologia clínica tendo como base os manuais estatísticos, segundo o

referencial psicodinâmico. As entrevistas também forneceram dados biográficos dos pacientes, bem como de seus hábitos de vida e aspectos psicológicos e cognitivos envolvidos. A aferição dos sintomas da Esquizofrenia foi realizada por meio da aplicação da Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) e utilizada como critério operacionalizado para verificar a remissão ou não remissão.

Além da psicometria PANSS, foram aplicadas entrevistas clínicas objetivando a visualização de dois cortes nos sintomas psíquicos dos pacientes, um longitudinal ou biográfico e outro transversal ou da condição atual do paciente. No corte longitudinal, foram observados os sinais pré-morbidos, prodrômicos, progressão e estabilização dos sintomas acompanhados de sua gravidade nas funcionais nas esferas pessoal, familiar e patológica pregressas. No corte transversal, localizamos o enquadramento da queixa principal do sujeito, a condição atual da doença atual e o exame psíquico que dele é feito. Isso possibilita organizar e sistematizar os dados dos pacientes, de forma que seja permitida a orientação de determinada ação terapêutica com a respectiva avaliação de sua eficácia, o fornecimento de subsídios para previsão do prognóstico e o confronto de registros em situações futuras.

Avaliações Psiquiátricas

A extração e manejo dos dados psiquiátricos foi realizada aplicando-se o protocolo clínico e psicométrico, observando o fluxo e o grau dos sinais e sintomas, tendo como base os manuais estatísticos, seguindo o *Schizophrenia Algorithm da International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)* (**Figura**

1) e as diretrizes para o tratamento de Esquizofrenia, tais como as da *American Psychiatric Association*, considerando que um paciente pode ser classificado como refratário se não responder a dois ensaios clínicos de quatro a seis semanas de duração de monoterapia com dois antipsicóticos de segunda geração (ASG), ou a dois ensaios com um antipsicótico de primeira geração (APG), se não estiverem disponíveis ASGs. Neste caso, considera-se a Esquizofrenia como refratária e o paciente torna-se elegível para o tratamento com clozapina. Os pacientes que são tão intolerantes ao tratamento com qualquer medicamento antipsicótico disponível que não podem ter um tratamento adequado com qualquer droga desta classe são considerados intolerantes a antipsicóticos, mas não são classificados como casos de Esquizofrenia refratária⁷⁷.

Entrevista Clínica

A Entrevista Clínica observada objetivou fazer dois recortes nos sintomas do paciente: um longitudinal ou biográfico e outro transversal ou do momento. No corte longitudinal, são observados os sinais prodrômicos, curso e desenvolvimento dos sintomas, bem como sua gravidade nas esferas funcionais pessoal, familiar e patológica pregressas. No corte transversal, localizamos o enquadramento da queixa principal do sujeito, a história da sua doença atual e o exame psíquico que dele é feito. Ela permite organizar e sistematizar os dados dos pacientes, de forma que seja permitida a orientação de determinada ação terapêutica com a respectiva avaliação de sua eficácia, o fornecimento de subsídios para previsão do prognóstico e permite o confronto de registros em situações futuras.

Composição dos grupos

Para comparação da gravidade dos sintomas da Esquizofrenia e a infecção por *T.gondii* de acordo com o tratamento utilizado para a Esquizofrenia reorganizamos os pacientes em grupos de acordo com a gravidade clínica da Esquizofrenia e o tratamento psiquiátrico aplicado. No grupo 1 (n=68) foram incluídos os pacientes com agudização de sintomas esquizofrênicos (para síndrome negativa e síndrome positiva); para o grupo 2 (n=64) foram reunidos aqueles pacientes que apresentavam sintomatologia em remissão (tanto para síndrome negativa e síndrome positiva). Os perfis sorológicos foram organizados segundo a identificação de anticorpos anti-*T. gondii* para infecção crônica/aguda positivas, infecção crônica negativa/aguda positiva, infecção crônica positiva/aguda negativa e infecção crônica negativa/aguda negativa .

Avaliações sorológicas

Após a avaliação da sintomatologia psíquica todos os pacientes responderam questionário socioeconômicos, com dados gerais sobre hábitos alimentares e de higiene e efetuamos a coleta de amostras de sangue periférico dos pacientes. Para a coleta das amostras sanguíneas utilizamos tubos secos e com EDTA, os quais foram submetidos à centrifugação, 3.000 rpm e 2.000 rpm respectivamente, por 10 minutos para a separação do soro e do plasma. O soro e plasma foram aliquotados e estão estocados em freezer -80°C no Departamento de Biologia Molecular.

As análises sorológicas foram efetuadas nos dois grupos para caracterizar os anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii*. A positividade para o parasito teste imunoenzimático - ELISA foi considerada segundo o protocolo, de acordo com as instruções do fabricante (< 8 UI/ml = negativo; ≥ 11 UI/ml = positivo; $> 200,00$ UI/ml = alta Concentração). (< 8 UI/ml = negativo; ≥ 11 UI/ml = positivo; $> 200,00$ UI/ml = alta Concentração).

O *screening* das avaliações do estado psíquico e sorológico podem ser observados pelo esquema na **figura 2**.

Intersecções entre sintomas psíquicos e perfil sorológico

A evolução dos sintomas psíquicos e o tratamento medicamentoso foram acompanhados sistematicamente pelos prontuários eletrônicos. Os participantes que apresentaram maior concentração de anticorpos IgG anti-*T. gondii* foram avaliados de acordo com a medicação em uso para a Esquizofrenia. Para análise estatística os dados foram tabulados em planilha tipo excel. Verificou-se a frequência do tratamento medicamentoso de acordo com a concentração de anticorpos anti- *T. gondii* e o desfecho clínico psiquiátrico.

Análise Estatística

Para a análise estatística envolvendo as comparações entre os perfis da Esquizofrenia e a sorologia para *t. gondii* foi realizado o teste qui-quadrado e exato de Fisher para as comparações, regressão logística multivariada e traçamos a mediana dos sintomas psíquicos. Para a comparação das variáveis

continuas utilizamos o test t student. Obtivemos o resultado da expressão da agudização da Esquizofrenia através da formula $2^{-\Delta\Delta ct}$. Curvas ROC foram estabelecidas para avaliar a expressão dos sintomas da Esquizofrenia Para a comparação de variáveis contínuas foram utilizados o teste t de Student para os dados paramétricos (medias) ou o teste de Mann-Whitney para os dados não-paramétricos.

RESULTADOS

Extratificação da psicometria

Os extratos da sintomatologia psíquica indicaram uma mediana de 09 para o G1 e de 27 o G2. Dos pacientes do G1, 59,4% (n:28) apresentaram altos níveis de comportamento alucinatório, com escore acima da mediana fornecida, 15 (31,25%) deles exibiram remissão dos sintomas, com níveis menos concentrados de psicose. Em relação ao G2, 40,6% (n:26) dos pacientes apresentaram características com valores > 27, demonstrando níveis mais acentuados para a síndrome negativa. Desses, 54,7% (n:36) manifestaram sintomas leves. Os percentuais totais indicam que 51,8% (n:68) dos pacientes encontram-se com sintomas mais agudos de Esquizofrenia, enquanto 48,2% (n:63) demonstram remissão de sintomas.

A extratificação psíquica também indentificou 38 (28,7%) pacientes com protuberância de sintomas que dizem respeito à dimensão psicótica com delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório ou conteúdo

incomum do pensamento. 94 (71,2%) apresentam ênfase nos sintomas negativos, como afeto embotado, retraimento emocional, contato pobre, falta de espontaneidade ou fluência e esquiva social ativa.

A evolução dos sintomas psíquicos foram acompanhados sistematicamente pelos prontuários eletrônicos observando o fluxo e o grau dos sinais e sintomas tendo como base os manuais estatísticos e forneceu os extratos da experiência sintomatológica-psíquica, nos seus espectros positivos, negativos e cognitivos nos sujeitos da pesquisa (**Tabela 1**).

Gravidade clínica da Esquizofrenia *versus* sorologia

A avaliação psiquiátrica e a psicometria PANSS indicaram agudização de sintomas esquizofrênicos em 50,7 % da amostra (grupo 1 n=68) (**Figura 3**). 60,6% desses pacientes (n=40) demonstraram sorologia reagente para *T. gondii*, com 50% deles (n=20) apresentando alta concentração de anticorpos IgG (> 200,00 UI/ml). Os extratos dos sintomas psíquicos indicaram uma mediana de 09 para a síndrome positiva e de 28 para a síndrome negativa, com 68,1% (n=45) dos pacientes do grupo 1 apresentando sintomas agudos para a síndrome positiva e 31,8% (n=21) exibindo sintomas agudos para a síndrome negativa.

Em relação ao grupo 2, 49,2% (n:64) dos pacientes que compuseram a amostra apresentaram psicometria PANSS com níveis menos acentuados da sintomatologia para Esquizofrenia, e portanto, foram reunidos neste grupo. 65,6% deles obtiveram sorologia reagente para *T. gondii* (n=42). 5,2% desses pacientes (n=19) exibiram concentração de anticorpos > 200,00 UI/ml. Os extratos dos sintomas psíquicos indicaram uma mediana de 14 para a síndrome

positiva e de 22 para a síndrome negativa, com 87,5% (n=56) dos pacientes do grupo 1 apresentando sintomas mais leves para a síndrome positiva e 12,5% (n=08) exibindo sintomas mais finos para a síndrome negativa.

Os pacientes com agudização da Esquizofrenia e sorologia reagente apresentaram média de idade de 42.1 anos (mínimo 18; máxima 70; DP $\pm$ 17.5 anos), mediana de 39.5. No grupo de pacientes com sintomas esquizofrenicos em remissão a média de idade foi de 31.4 anos (mínimo 19; máximo 56; DP $\pm$ 9.5 anos) e mediana de 30.5.

Dos pacientes com agudização da Esquizofrenia, 44 (66.1%) apresentaram IgM-/IgG+, enquanto 9 (13,2%) apresentam sorologia negativa IgM-/IgG- e apenas um (1.4%) paciente apresentou IgM+/IgG+. Nenhum paciente apresentou IgM+/IgG-. A sorologia IgG positivo apresentou nível elevado na maior parte dos pacientes com agudização da Esquizofrenia (**Figura 4**). A curva ROC expressou uma área de 80% com o valor de $p < 0.0001$, cutoff > 13.12 , com sensibilidade de 36.67%. O IC 95% da sensibilidade foi de 19,93 a 56,14%, com especificidade de 96.6. O IC 95% da especificidade 82.78 a 99.92% e o valor de likelihood ratio de 11.

A distribuição por gênero e média de idade o psiquiátrico pode ser observado na **tabela 2**. A distribuição por gênero e média de idade o perfil sorológico pode ser observado na **tabela 3**. A caracterização segundo a agudização da Esquizofrenia pode ser observada na **tabela 4**

Após aplicação do teste qui-quadrado e exato de Fisher para as comparações e regressão logística multivariada, a diferença entre os grupos em relação à idade média mostrou-se estatisticamente significativa (G1 vs. G2: p

<0,0001; $t = 5,41$; $DF = 278$). O valor de Nagelkerke r^2 foi de 0,052. Houve diferenças estatisticamente significantes para o grupo de pacientes com agudização da Esquizofrenia e sorologia reagente para *T. gondii* (38.8, $SD \pm 17.9$ UL/ML) em relação com os não reagentes (3.45, $SD \pm 8,68$ UL/ML) ($p=0,0001$), e foram encontradas um número maior de antipsicóticos nos pacientes com concentração de anticorpos > 200,00 UI/ml (p -valor = 0,006; OR = 1,567), AA (p -valor = 0,004; OR = 1,759) e AG (p -valor = 0,027; OR = 3,552) entre G1 e G2.

DISCUSSÃO

As relações entre o sistema psíquico e a resposta imune tem sido descrita na literatura mundial. A evidência acumulada confirma que essas relações estão marcando os níveis mais finos de interação entres esses sistemas^{79, 80, 88}. O funcionamento psicológico está influenciando as bases neurobiológicas, e estas, por sua vez, estão exercendo múltiplas funções no sistema imunológico, regulando-o e modulando-o no nível neuroindócrino^{81, 82}. A pesquisa em Esquizofrenia avança com foco na comunicação bidirecional entre os sistemas imunológico, neuroendócrino e o funcionamento mental^{83,84}.

Em nossa amostra, a maior parte dos pacientes com sintomas esquizofrênicos acentuados (60,6%) exibiram sorologia reagente para infecção crônica por *T. gondii*. Isso é consoante com a observação de que alterações da resposta imune típicas da infecção pelo parasito possam efetivar mudanças a nível psíquico e atuar como fator de risco para o desenvolvimento da Esquizofrenia. A associação de um subgrupo de pacientes com transtornos mentais e a infecção por *T. gondii* demonstra que

a infecção pelo parasito pode ser um agente etiológico de psicose em um grande número de casos^{85, 86}. Verificou-se que pacientes com toxoplasmose crônica apresentam maior risco para o desenvolvimento da Esquizofrenia⁸⁷. Pacientes com toxoplasmose latente apresentaram modificações no desempenho psicomotor, na aprendizagem, na memória e no tempo de reação^{88, 89}. Alterações na massa cinzenta, problemas de visão e de audição também estão associadas à infecção⁹⁰.

É possível observar esses resultados considerando os níveis de integração entre eles e a vasta zona de interação que exercem entre si. Classicamente, estudos que avaliam a agudização dos sintomas da Esquizofrenia e se debruçam sobre as interações nos receptores dopaminérgicos (D2). A alteração da função de dopamina também é historicamente implicada na gênese dos sintomas psicóticos na Esquizofrenia. Dois genes que atuam na tradução da hidroxilase de tirosina, enzima que catalisa a etapa inibidora da síntese de dopamina no cérebro também caracterizam o genoma de *T. gondii*⁹¹. Os modelos funcionais indicam que esses genes são expressos ou induzidos durante a formação de bradizoítos⁹². Conforme demonstrado pela pesquisa em Esquizofrenia, um dos fatores que recebe destaque na etiologia do transtorno é o desequilíbrio entre os processos pró-oxidantes e antioxidantes. A caracterização imunológica de pacientes com Esquizofrenia demonstra que os níveis plasmáticos de SOD, IL-2 e IL-6 encontram-se elevados nesses pacientes e que essa elevação pode ser relevante para a resposta ao tratamento medicamentoso, pois está correlacionada à severidade dos sintomas.^{91, 92}.

Esse processo pode estar influenciando o aumento dos níveis de

dopamina resultando em alterações nos níveis instintuais e psíquicos do hospedeiro nos pacientes. O resultado se manifesta como aumento da disposição agressiva, excitação e alteração na impulsividade: características propostas como fenótipos intermediários para a quadros de confusão mental, rebaixamento de consciência e uma consequente disposição subjacente ^{93, 94}.

Não se trata aqui de uma simplificação em termos neurobiológicos ou de mera biologização de fenômenos psicológicos. A análise psiconeuroimunológica atravessa quatro disciplinas médicas (Psicologia, sistema nervoso, sistema imunológico e sistema endócrino), impulsionadoras basais do fenômeno saúde-doença e conceitualizadoras do ser humano como uma unidade ^{95, 96, 97}. O exame desses fatores enfatiza a necessidade de tratamentos integrativos que abordem a doença do ponto de vista psicossomático. Trabalhos das últimas décadas acumularam evidencia concreta do impacto da relação psiconeuroimune ^{98, 97, 95}. A Pandemia de COVID-19 é um marco nesse sentido, pois lançou luz às respostas causadas por altos níveis de sofrimento psíquico no público em geral, incluindo sintomas de ansiedade e depressão e autenticou mundialmente que a condição psíquica está associada a alterações na função imunológica, incluindo um risco elevado de infecções virais do trato respiratório⁹⁸. Sob essa ótica, os possíveis efeitos da psicoterapia foram examinados do ponto de vista dos mecanismos psiconeuroimunológicos, bem como do significado da doença. Verificou-se que muitas das medidas preconizadas em suas diretrizes poderiam influenciar positivamente a imunidade, seja por efeitos diretos sobre os sintomas de depressão ou ansiedade, seja por meio de seu significado simbólico^{79 - 99}. Esses indicadores ratificam que tratamentos dessa ordem são positivos tanto em termos da saúde mental, quanto em termos de diminuição do risco de infecção.

Indicamos que esses fatores podem estar associando-se e expressando-se na agudização da Esquizofrenia em nossa amostra. Sublinhamos a observação de que drogas antipsicóticas utilizadas no tratamento da Esquizofrenia podem estar inibindo a reativação de taquizoítos¹⁰¹⁻¹⁰⁵ e que alterações nos níveis de dopamina estão documentadas em hospedeiros infectados com *T. gondii*¹⁰⁶⁻¹¹³.

Alostase psíquica e disfunção imunológica

Numerosos estudos epidemiológicos e clínicos têm fornecido evidências de que vários agentes infecciosos são fatores de risco para Esquizofrenia e outras psicoses. Níveis de marcadores pró-inflamatórios, como citocinas, estão aumentados no sangue e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Esquizofrenia¹¹⁴. Avaliações epidemiológicas em grande escala mostraram claramente que infecções graves são fatores de risco para transtornos mentais e doenças autoimunes são, em geral, resultados de alostase no sistema psíquico.

O modelo vulnerabilidade-estresse-inflamação pode ajudar a explicar a associação entre gravidade dos sintomas para a Esquizofrenia e o perfil sorológico em nossa amostra. A alostase psíquica aumenta o nível de citocinas pró-inflamatórias e é capaz de induzir estados pró-inflamatórios crônicos. Essa situação imunológica torna favorável a replicação e reativação de *T. gondii*. Além disso, a Esquizofrenia tem sido caracterizada por genes de risco que promovem inflamação, fatores de estresse psicossocial e alterações do sistema imunológico^{98, 97, 95}.

Perry *et al* indicou que Esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão estão associados à inflamação e relatou potenciais associações causais de

várias proteínas/traços imunológicos com Esquizofrenia e IL-6¹¹⁵. Os altos níveis de IL-6 estão associados tanto à gravidade da Esquizofrenia quanto ao comprometimento cognitivo sofrido ao longo da doença. A dicotomia funcional da IL-6 aponta que esse mensageiro químico regula o equilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatória, com propriedades tecido-específicas na periferia e no sistema nervoso central¹¹⁶. Relatos anteriores sugerem que a diminuição do nível sérico de IL-6 após terapia antipsicótica pode ser fator predisponente para o desenvolvimento de obesidade e distúrbios metabólicos relacionados à obesidade na Esquizofrenia^{109, 110}. Corroboram que a IL-6 desempenha papel significativo na gênese e progressão de transtornos mentais e modo que a associação de tratamentos psiquiátricos com antipsicóticos específicos podem ser benéficos para exacerbação e alívio de sintomas positivos e atenuar o comprometimento cognitivo em pacientes com Esquizofrenia¹¹⁶.

Alterações típicas da neurotransmissão dopaminérgica, serotoninérgica, noradrenérgica e glutamatérgica descritas na Esquizofrenia também são encontradas na neuroinflamação de baixo nível e, conseqüentemente, podem ser fatores-chave na geração de sintomas da Esquizofrenia¹¹⁴. O benefício do tratamento psiquiátrico com associação de medicamentos anti-inflamatórios e a interferência da modulação imunológica a antipsicóticos oferece suporte adicional para o papel da inflamação e infecção por *T. gondii* em pacientes com Esquizofrenia¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Esquizofrenia, modulação imunológica por *T.gondii* e ativação microglial

Apoio adicional para a relevância de um processo neuroinflamatório fino na Esquizofrenia é fornecido pela perda de volume do sistema nervoso central e ativação microglial demonstrada em estudos de neuroimagem^{104,105}. O *toxoplasma* pode residir no cérebro por longos períodos na forma de cistos teciduais, e esse processo requer uma resposta imune contínua para impedir a reativação do parasito¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

A presença de neurodegeneração em regiões específicas do córtex pré-frontal (o córtex cingulado anterior e o córtex somatomotor) foi documentada em condições de infecção crônica de alto grau, como acontece em nossa amostra. Esses registros demonstraram que a neurodegeneração acontece principalmente em neurônios glutamatérgicos e gabaérgicos¹¹⁷. A neurodegeneração cortical e alterações na micróglia de pacientes com infecção crônica por *Toxoplasma* tem sido amplamente documentadas e são conhecidas por mediar a depuração fagocítica de neurônios em degeneração^{118,117}. Neurônios com sinais de degeneração expressaram altos níveis de CX3CL1, foram marcados por proteínas do complemento profundamente reguladas (por exemplo, C1q e C3) e foram cercados por micróglia ativada¹¹⁷. Esses achados fornecem uma explicação válida para a ligação entre infecção por *Toxoplasma* e a gravidade dos sintomas psíquicos na Esquizofrenia.

Relatórios sobre as infecções em que *T.gondii* alcança o cérebro ou mesmo aquelas que se relacionam à outras partes do soma destacam desfechos com alterações comportamentais e risco aumentado para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, incluindo Esquizofrenia. Evidências atuais de estudos em humanos e modelos de camundongos sugerem que tanto convulsões quanto Esquizofrenia resultam de uma perda ou disfunção de sinapses inibitórias¹¹⁷⁻¹¹⁹.

O impacto dessa análise pode estar relacionado com a síntese de GABA no sistema nervoso. Indicamos que essa seja uma explicação plausível para a gravidade clínica dos sintomas para Esquizofrenia em alguns pacientes de nossa amostra. A recente discussão que relaciona a infecção crônica por *T. gondii* com a alteração na distribuição da descarboxilase 67 do ácido glutâmico (GAD67), pelo fato de que essa é uma enzima que catalisa a síntese de GABA em sinapses inibitórias^{120, 121,122}. Essas alterações são capazes de gerar uma redistribuição da maquinaria pré-sináptica em neurônios inibitórios ou uma perda de terminais nervosos inibitórios¹²².

Avaliações sobre esta última possibilidade, efetuaram a quantificação das sinapses perissomáticas inibitórias no neocórtex e hipocampo após infecção por *T. gondii* e mostraram que além de apresentarem uma perda significativa das sinapses perissomáticas, pacientes com infecção crônica manifestam encobrimento da somata neuronal por células derivadas do mielóide¹²³. Análises imuno-histoquímicas, genéticas e ultraestruturais revelaram que essas células derivadas do mielóide incluíam micróglia ativada^{123,124}. Finalmente, a análise ultraestrutural identificou células derivadas do mielóide envolvendo terminais nervosos perissomáticos, sugerindo que elas podem deslocar ativamente ou fagocitar elementos sinápticos¹²²⁻¹²⁵. Esses resultados sugerem que a microglia ativada contribui para a perda de sinapse inibitória perissomática após infecção parasitária e oferecem um novo mecanismo sobre como a infecção persistente por *T. gondii* pode contribuir tanto para Esquizofrenia e outros transtornos psiquiátricos. Além disso, foram encontradas associações entre a expressão de subunidades do receptor N-metil-d-aspartato (NMDAR) e marcadores dos sistemas glutamatérgico, GABAérgico e monoaminérgico^{126, 127}. A ativação da

micróglia é, portanto, fator de destaque para essa associação¹²⁸.

Apontamos a hipótese de que uma disfunção marcante da micróglia na infância poderia desencadear diferentes mecanismos imunológicos e à sintomas comportamentais na vida adulta. Por outro lado, alterações subsequentes da micróglia (sequelas) provavelmente persistem durante a progressão da Esquizofrenia e poderíamos focar nessas sequelas objetivando uma melhora no manejo dos sintomas psicóticos. A implementação de mecanismos de prevenção de fatores de risco exigiria conhecimento avançado sobre os mecanismos de poda da micróglia em nível molecular e modulação imune ou genética *in utero* desses mecanismos. Descobertas recentes sobre o envolvimento de componentes específicos do sistema complemento na poda sináptica mediada por micróglia claramente ajudam a definir novos alvos terapêuticos.

Escopo psiconeuroimunológico para a Esquizofrenia

A comunicação bidirecional entre o funcionamento mental e os sistemas imunológico e neuroendócrino tem recebido luz de disciplinas como a psiconeuroimunologia¹²⁹⁻¹³⁰. É necessário observar esse fenômeno partindo não apenas do nível de organização biológica para o do funcionamento mental, mas também de seu contrário. Estados emocionais e psicológicos com sintomas de morfologia múltipla como tristeza, ansiedade, pavor, preocupação, inquietação, entre outros, se destacam como condições reativas de resposta de alostase psicológica com extensões biológicas associadas a mecanismos de defesa. Esses modelos de integração têm sido considerados elementos chave para a

sobrevivência e evolução das espécies¹²⁹⁻¹⁴².

A associação de variáveis psicossomáticas também pode ser relacionada com a farmacologia e fornecer informações importantes para a avaliação inflamatória de pacientes com Esquizofrenia e outros transtornos mentais. Essa é uma limitação apresentada pelo nosso estudo. Ainda não foram avaliados fatores, como o histórico de trauma, por exemplo. É plausível que haja também um envolvimento de traços de personalidade, do estilo relacional, de estados emocionais diversos e dos acontecimentos vividos. Essa pode ser uma informação importante para a ampliação da já marcada zona de integração entre os estados mentais, imunológicos e neuroendócrinos. A comparação entre a concentração de anticorpos, sintomatologia psíquica e medicação também pode ser enriquecida pela mensuração de citocinas pró-inflamatórias em hospedeiros humanos com Esquizofrenia. Não está claro se as associações de proteínas/características imunológicas com os sintomas psíquicos são causais ou podem ser explicadas de outra maneira, como causalidade reversa ou confusão residual, por exemplo. São necessários estudos experimentais que examinem mais de perto fatores como a causalidade, os mecanismos envolvidos e o potencial de tratamento das proteínas envolvidas nas vias imunológicas para Esquizofrenia e outros transtornos mentais

CONCLUSÕES

A organização de achados clínicos e translacionais baseados em alterações da micróglia associadas à Esquizofrenia em diferentes fases do curso da doença pode ajudar a definir um padrão temporal de alterações da micróglia

e pode direcionar o desenho de novas estratégias terapêuticas. O estabelecimento de protocolos e reavaliações de alvos celulares e moleculares é necessário e pode minimizar as dificuldades inerentes ao diagnóstico do transtorno e de seu tratamento. A comunicação bidirecional entre os sistemas imunológico, neuroendócrino e o funcionamento mental deve ser o foco dessas avaliações. Sugerimos que o funcionamento psicológico está influenciando as bases neurobiológicas, e estas, por sua vez, estão exercendo múltiplas funções no sistema imunológico, regulando-o e modulando-o no nível orgânico, e vice-versa. São necessários ensaios prospectivos que avaliem com as condições emocionais e sintomas psíquicos baseados em plataformas de biomarcadores que forneçam suporte para a influência dos aspectos de defesa imunológica nesses pacientes.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Ministério da Educação – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (Bolsa CAPES) para GSC. Este estudo foi financiado por bolsas de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2020/09891-9) para GMAF, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação do Brasil – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq #303281/2020-0 para CCB). As opiniões, suposições e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente as opiniões dessas agências. Os financiadores não tiveram nenhum papel no

desenho do estudo, na coleta e análise de dados, na decisão de publicação ou na preparação do artigo.

Disponibilidade de dados e materiais: Não há dados adicionais. Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis no autor correspondente, GSC, mediante solicitação razoável.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito potencial de interesses.

Contribuição dos Autores: GSC e CCB foram responsáveis pela concepção e desenho do estudo. GMAF, FAB, CAA, AML e CCB realizaram a revisão teórica do artigo. LC foi responsável pelas análises estatísticas. GSC foi responsável pela coleta, análise dos dados e redação do artigo. Todos os autores leram e aprovaram o artigo final.

Algoritmo de esquizofrenia

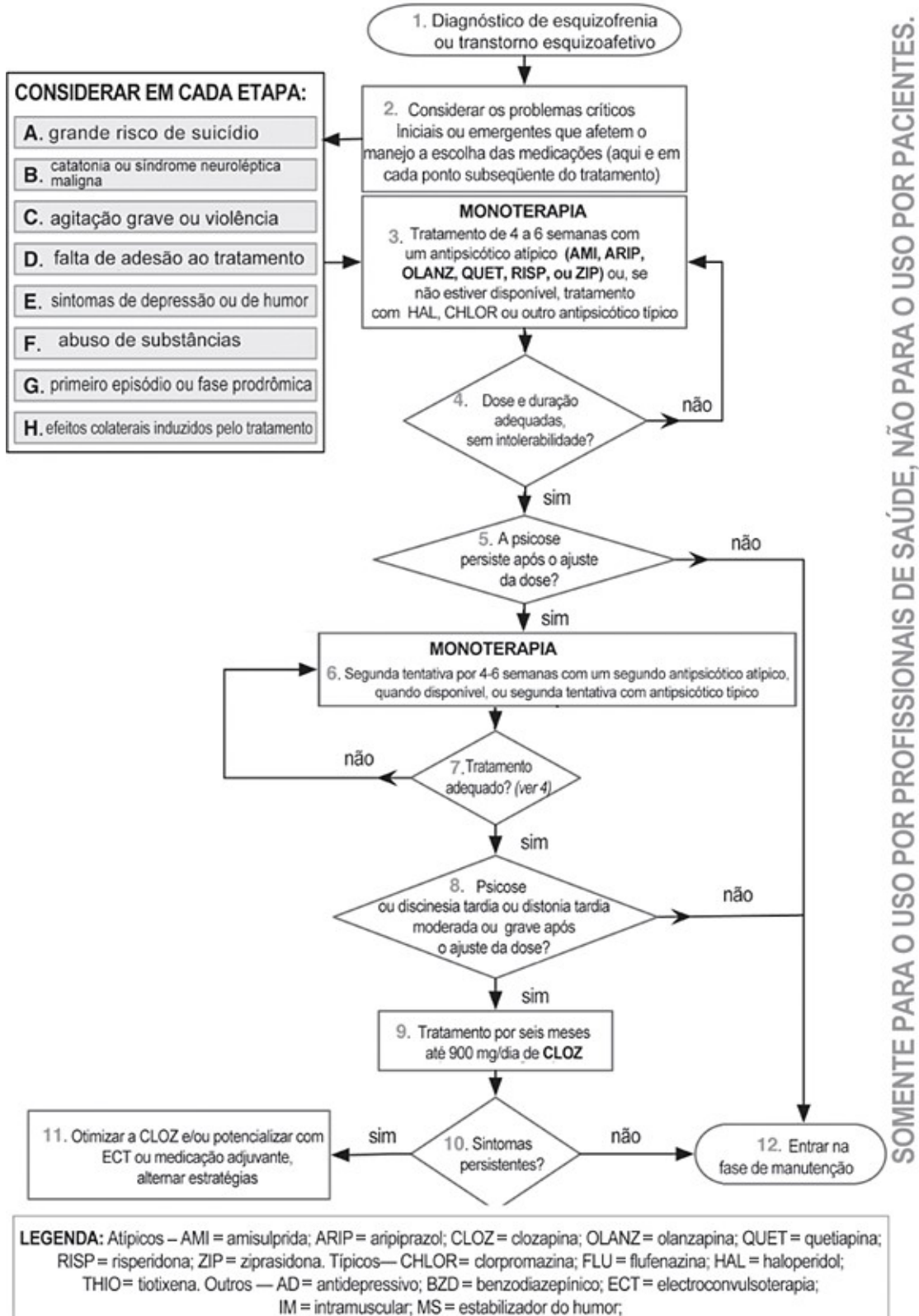


Figura 1. Schizophrenia Algorithm da International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP)

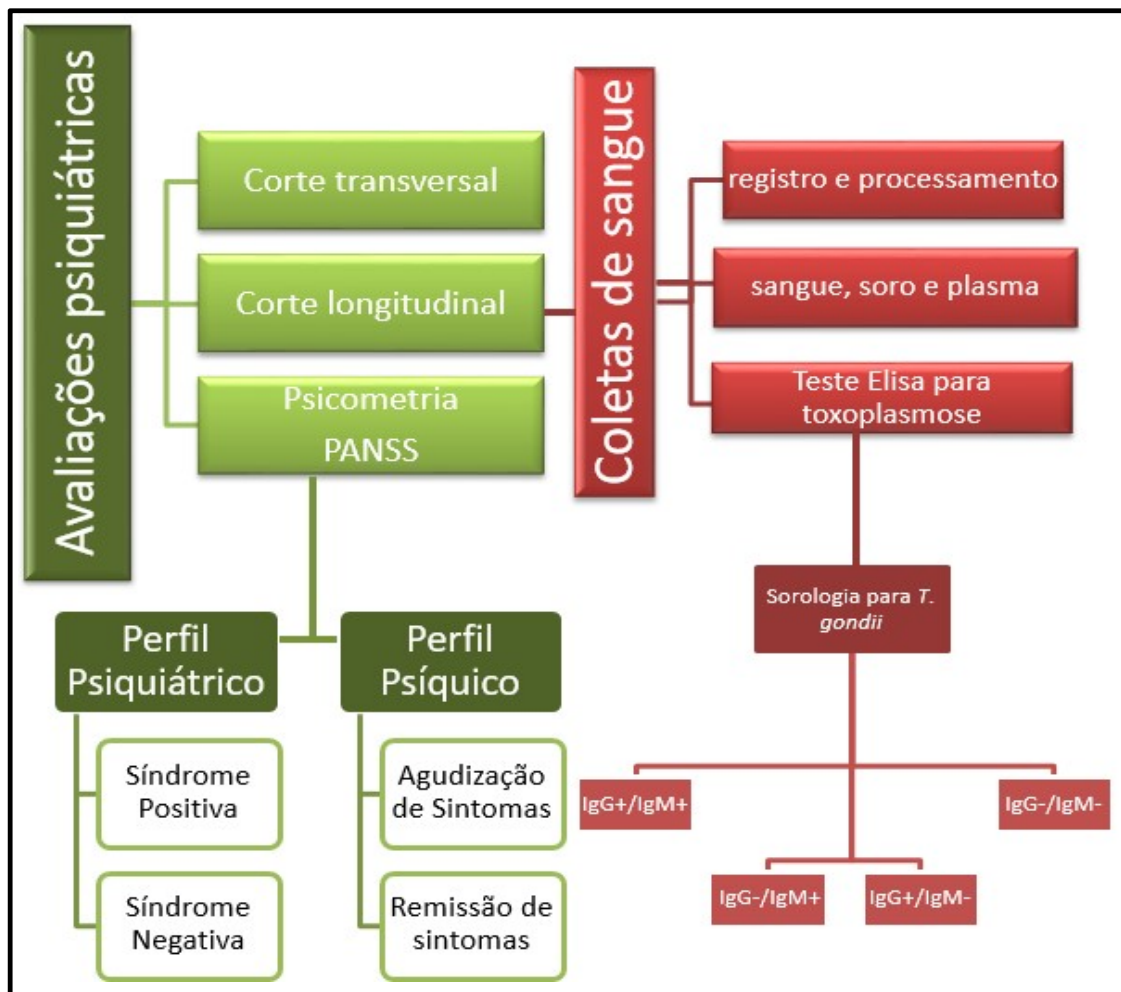


Figura 2. *Screening* da extração, processamento e tratamento dos dados psiquiátricos e sorológicos

Tabela 1. Estratificação dos sintomas psíquicos

Código	Data	E.P.	>3	E.N	>3	Psicopatologia Geral	Sintomatologia Clínica	Níveis
ETG 01		8	∅	14	1	26	Falta de espontaneidade e Fluência	n6= 4
ETG 02		11	∅	24	3	28	Contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato.	n3 = 4; n4 = 4; n5 = 04
EQTG 03		13	1	8	∅	32	Comportamento alucinatório; conteúdo incomum do pensamento.	p3=5; g9=6
EQTG 04		31	6	9	∅	24	Delírios; desorganização conceitual; comportamento alucinatório; excitação; desconfiança; hostilidade; juízo e crítica.	p1=4; p2=6; p3=4; p4=4; p6=6; p7=6, g12=6
EQTG 05		11	1	45	6	30	Desorg. conceitual; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dific. de pensamento abstrato; falta de espont. e fluência; retardo motor; distúrbio de volição; esquiva social ativa.	p2=5; n1=7; n2=7; n3=7, n4=7; n5=7; n6=7; g7=5; g13=5; g16=5
EQTG 06		15	1	35	5	39	Grandeza; embotamento afetivo; retrai. emocional; contato pobre; retra. social pas/apático; falta de espont. fluência; pens. estereotipado; falta de cooperação; dist. Volição; esquiva soc. ativa	p5=5; n1=6; n2=6; n3=6; n4=6; n6=5; n7=4; g8=5; g13=5; g16=4
EQTG 07		12	1	28	4	32	Desconfiança; embotamento afetivo; retraimento emocional, retrai. Soc. Pas/apático; falta de espont. Fluência; depressão; dist. Volição; preocupação; esquiva social ativa.	p6=6; n1=5; n2=5; n4=6; n6=6; g6=4; g13=4; g15=5; g16=7
EQTG 08		13	∅	11	∅	30	∅	∅

EQTG 09	11	∅	21	3	39	Embotamento afetivo; retrai. Emocional; retraimento social pas/ap; preocupação somática; ansiedade.	n1=4; n2=4; n4=4; g1=4; g2=5
EQTG 10	11	∅	27	5	30	Retrai. Emocional; contato pobre; retrai. Social pas/ap; dificult. Pens. Abst; falta de espont.flue; distúrbio de volição	n2=4;n3=4; n4=5; n5=4; n6=4; g13=4
EQTG 11	7	∅	8	∅	24	∅	∅
EQTG 12	21	2	27	5	49	Desconfiança; hostilidade; embotamento afetivo; contato pobre; dificuldade pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; depressão; falta de cooperação; conteúdo incomum do pensamento; mau controle do impulso.	p6=5; p7=4; n1=4; n2=4; n3=5; n4=4; n5=5; n6=5; g6=4; g8=4; g9=4; g14=5; g16=4
EQTG 13	8	∅	7	∅	34	Preocupação somática; ansiedade; preocupação	g1=4; g2=4; g15=4
EQTG 14	9	∅	12	∅	27	∅	∅
EQTG 15	8	∅	7	∅	23	Preocupação somática	∅
EQTG 16	12	∅	18	5	39	Dificuldade de pensamento abstrato; Preocupação somática; falta de cooperação; juízo e crítica; preocupação.	n5=5; g1=4; g8=4; g12=4;g15=4
EQTG 17	9	∅	16	∅	40	Ansiedade; depressão; retardo motor;	g2=4; g6=5; g7=4
EQTG 18	7	∅	7	∅	20	∅	∅
EQTG 19	7	∅	12	∅	23	∅	∅
EQTG 20	17	1	17	2	37	Delírios; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; juízo e crítica; mau controle do impulso	p1=4; n5=4; n6=4; g12=6; g14=4
EQTG 21	8	∅	15	∅	21	∅	∅
EQTG 22	7	∅	14	1	27	Dificuldade de pensamento abstrato; Juízo e Crítica	n5=4; g12=6
EQTG 23	12	∅	9	∅	24	Conteúdo incomum do pensamento	g9=4

EQTG 24	7	∅	26	∅	16	Afetividade embotada; retraimento emocional; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência.	n1=6; n2=5; n5=4; n6=5
EQTG 25	19	1	15	1	38	Desconfiança; dificuldade de pensamento abstrato; falta de cooperação; Distúrbio de volição; esquivas sociais	p5=5; n5=5; g8=7; g13=7; g16=7
EQTG 26	10	∅	20	2	29	Dificuldade de Pensamento Abstrato; falta de espontaneidade e fluência	n5=4; n6=4; g13=5
EQTG 27	15	2	14	∅	29	Desorganização conceitual; comportamento alucinatório; conteúdo incomum do pensamento	p2=4; p3=4; g9=4; g12=5
EQTG 28	8	∅	18	∅	24	Depressão	g6=4
EQTG 29	9	∅	16	2	22	Dificuldade de pensamento abstrato	n5=6
EQTG 30	15	1	15	2	48	Hostilidade; dificuldade de pensamento abstrato; pensamento estereotipado; tensão; retardo motor; falta de cooperação; conteúdo incomum do pensamento; juízo e crítica; mau controle do impulso; preocupação; esquivas sociais	p7=5; n5=4; n7=4; g7=5; g8=4; g9=6; g12=5; g14=6; g15=4; g16=4
EQTG 31	13	1	13	∅	25	Comportamento alucinatório	p3=4
EQTG 32	12	1	36	6	34	Desorganização Conceitual; Contato pobre; retraimento social pas/apa; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado; retardo motor; déficit de atenção; juízo e crítica; distúrbio de volição	p2=6; n1=4; n3=7; n4=6; n5=7; n6=7; n7=4; g7=4; g11=4; g12=6; g13=4
EQTG 33	9	∅	11	∅	21	∅	∅
EQTG 34	10	∅	36	7	41	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apa; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; retardo motor; juízo e crítica; esquivas sociais Ativas	n1=6; n2=6; n3=6; n4=6; n5=7; n6=6; n7=5; g7=5; g12=6; g16=6

EQTG 35	16	2	27	4	29	Desorganização conceitual; comportamento alucintório; contato pobre; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado; juízo e crítica; distúrbio de volição; mau controle do impulso.	n3=4; n5=6; n6=4; n7=4; g12=4; g13=4; g14=6
EQTG 36	7	∅	9	∅	18	∅	∅
EQTG 37	7	∅	7	∅	19	∅	∅
EQTG 38	16	1	23	4	46	Desconfiança; retraimento emocional; contato pobre; retraimento emocional pas/apa; dificuldade de pensamento abstrato; preocupação somática; ansiedade; depressão; preocupação	p6=4; n2=4; n3=4; n4=4; n5=4; g1=5; g2=5; g6=4; g15=4
EQTG 39	12	1	23	4	34	Desconfiança; afetividade embotada; retraimento emocional; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; déficit de atenção; juízo e crítica.	p6=4; n1=4; n2=4; n5=4; n6=4; g11=4; g12=4
EQTG 40	7	∅	32	7	36	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apa; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado; culpa; conteúdo incomum de pensamento; distúrbio de volição; esquiva social ativa	n1=4; n2=4; n3=4; n4=5; n5=5; n6=5; n7=5; g3=4; g9=4; g13=5; g16=4
EQTG 41	7	∅	12	∅	19	∅	∅
EQTG 42	8	∅	11	∅	22	∅	∅
EQTG 43	7		32	7	39	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apático; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado; culpa; conteúdo	n1=4; n2=4; n3=4; n4=5; n5=5; n6=5; n7=5; g13=4; g9=4; g13=5; g16=4

incomum do pensamento; distúrbio de volição; esquivas social ativa.						
EQTG 44	9	∅	12	∅	26	∅
EQTG 45	8	∅	9	∅	18	∅
EQTG 46	10	∅	15	∅	26	∅
EQTG 47	8	∅	26	5	23	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apa; falta de espontaneidade e fluência; n1=4; n2=4; n3=4; n4=4; n6=4
EQTG 48	12	∅	10	∅	34	Ansiedade; maneirismo/postura; juízo e crítica; distúrbio de volição g2=5; g5=5; g12=4; g13=4
EQTG 49	20	2	39	7	41	Desorganização conceitual; comportamento alucinatório; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apático; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado; depressão; falta de cooperação; conteúdo incomum do pensamento; juízo e crítica; distúrbio de volição; mau controle do impulso. p2=5; p3=6; n1=5; n2=5; n3=6; n4=7; n5=6; n6=6; n7=4; g6=6; g8=5; g9=5; g12=5; g13=5
EQTG 50	7	∅	25	5	23	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; juízo e crítica; mau controle do impulso. n1=5; n2=4; n3=4; n5=4; n6=4; g12=4; g13=4
EQTG 51	12	∅	8	∅	23	Esquiva social ativa g16=4
EQTG 52	7	∅	9	∅	22	Distúrbio de volição g13=4
EQTG 53	7	∅	30	6	29	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apa; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; desorientação; juízo e crítica. n1=4; n2=4; n3=5; n4=5; n5=4; n6=5; g10=4; g12=5

EQTG 54	8	∅	16	∅	35	Esquiva social ativa	g16=7
EQTG 55	25	4	37	5	49	Desorganização conceitual; excitação; desconfiança; hostilidade; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado	p2=6; p4=4; p6=5; p7=6; n1=7; n2=7; n3=7; n5=7; n6=7; g7=6; g8=6; g9=4; g10=7; g11=4; g12=7; g13=4
EQTG 56	10	1	28	4	40	Desorganização conceitual; afetividade embotada; contato pobre; Dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; desorientação; juízo e crítica; distúrbio de volição; mau controle do impulso.	p2=4; n1=6; n3=6; n5=4; n6=4; g12=7; g13=5; g14=5
EQTG 57	13	1	15	2	38	Delírios; dificuldade e pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; desorientação; juízo e crítica; distúrbio de volição	p1=5; n5=5; n6=4; g10=4; g12=7; g13=4
EQTG 58	9	∅	21	3	32	Afetividade embotada; retraimento emocional; retraimento social passivo/apático; distúrbio de volição.	n1=5; n2=5; n4=5; g13=5
ETG 59	8	∅	20	1	29	Dificulddade de pensamento abstrato; retardo motor; distúrbio de volição.	n5=5; g7=4; g13=4
EQTG 60	7	∅	14	∅	29	∅	∅
EQTG 61	8	∅	31	5	21	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; retardo motor	n1=6; n2=6; n3=6; n5=4; n6=6; g7=4
EQTG 62	7	∅	7	∅	22	Juízo e crítica	g12=7
EQTG 63	7	∅	21	4	25	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; falta de espontaneidade e fluência; retardo motor; juízo e crítica; distúrbio de volição.	n1=4; n2=4; n3=4; n6=4; g7=4; g12=4; g13=4

EQTG 64	7	Ø	29	5	22	Afetividade Embotada; Retraimento emocional; contato pobre; dificuldade pensamento abstrato; falta de espontaneidade.	n1=5; n2=5; n3=5; n5=5; n6=5
EQTG 65	18	1	42	6	56	Comportamento alucinatório; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social pas/apático; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; ansiedade; depressão; retardo motor; falta de cooperação; distúrbio de volição; esquiva social ativa.	p3=6; n1=7; n2=7; n3=7; n4=7; n5=7; n6=6; n6=7; g2=4; g7=5; g8=6; g13=6; g16=7.
EQTG 66	7	Ø	17	Ø	20	Ø	Ø
EQTG 67	18	3	26	4	35	Delírios; desorganização conceitual; desconfiança; afetividade embotada; retraimento emocional; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato; conteúdo incomum pensamento; juízo e crítica; preocupação; esquiva social ativa.	p1=5; p2=4; p6=4; n1=5; n2=4; n4=5; n5=6; g9=4; g12=7; g15=4; g16=6
EQTG 68	13	2	36	6	40	Delírios; desorganização conceitual; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; pensamento estereotipado; retardo motor; conteúdo incomum de pensamento; desorientação; juízo e crítica; distúrbio volição; mau controle impulso.	p1=4; p2=4; n1=6; n2=6; n3=6; n5=7; n6=6; n7=4; g7=5; g9=5; g10=5; g12=7; g13=4; g14=4
EQTG 69	7	Ø	12	1	16	Retraimento social passivo/apático	n4=6
EQTG 70	7	Ø	33	6	17	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência	n1=5; n2=5; n3=5; n4=5; n5=6; n6=6;

EQTG 71	7	∅	7	∅	16	∅	∅
EQTG 72	7	∅	7	∅	22	Ansiedade; preocupação	g2=4; g15=16
EQTG 73	8	∅	36	6	28	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; retardo motor; juízo e crítica.	n1=7; n2=7; n3=5; n4=6; n5=5; n6=5; g7=4; g12=7
EQTG 74	12		36	6	33	Desorganização conceitual; Afetividade embotada, contato pobre; retraimento social/pass apático; dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade e fluência, Pensamento estereotipado.	P2=6; n1=6; n2=6; n3=6; n4=6; n5=6, n6=6, g7=4; g12=6; g13=6
		1					
EQTG 75	8	∅	33	6	25	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social; dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade e fluência; Déficit de atenção	n1=5; n2=5; n3=5; n4=4; n5=6; n6=7
EQTG 76	19	3	36	6	51	Delírios; desorganização conceitual; comportamento alucinatório; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência: culpa: retardo motor; déficit de atenção; juízo e crítica; distúrbio volição; esquiva social ativa.	p1=4; p2=5; p3=5; n1=6; n2=6; n3=5; n4=5; n5=6; n6=6; g3=5; g7=5; g11=4; g12=6; g13=6; g16=4
EQTG 77	8	∅	26	4	23	Afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; falta de espontaneidade e fluência; esquiva social ativa.	n1=4; n2=4; n3=6; n6=7; g16=4
EQTG 78	19	3	7	∅	24	Delírios; conteúdo incomum do pensamento	p1=4; g9=4
EQTG 79	14	3	7	∅	27	Delírios, depressão	p1=4; g6=4

ETG 80	8	∅	14	1	26	Falta de espontaneidade e Fluência	n6= 4
ETG 81	11	∅	24	3	28	Contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato.	n3 = 4; n4 = 4; n5 = 04
EQTG 82	13	1	8	∅	32	Comportamento alucinatório; conteúdo incomum do pensamento.	p3=5; g9=6
EQTG 83	31	6	9	∅	24	Delírios; desorganização conceitual; comportamento alucinatório; excitação; desconfiança; hostilidade; juízo e crítica.	p1=4; p2=6; p3=4; p4=4; p6=6; p7=6, g12=6
EQTG 84	11	1	45	6	30	Desorg. conceitual; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dific. de pensamento abstrato; falta de espont. e fluência; retardo motor; distúrbio de volição; esquiva social ativa.	p2=5; n1=7; n2=7; n3=7, n4=7; n5=7; n6=7; g7=5; g13=5; g16=5
EQTG 85	15	1	35	5	39	Grandeza; embotamento afetivo; retrai. emocional; contato pobre; retra. social pas/apático; falta de espont. fluência; pens. estereotipado; falta de cooperação; dist. Volição; esquiva soc. ativa	p5=5; n1=6; n2=6; n3=6; n4=6; n6=5; n7=4; g8=5; g13=5; g16=4
EQTG 86	12	1	28	4	32	Desconfiança; embotamento afetivo; retraimento emocional, retrai. Soc. Pas/apático; falta de espont. Fluência; depressão; dist. Volição; preocupação; esquiva social ativa.	p6=6; n1=5; n2=5; n4=6; n6=6; g6=4; g13=4; g15=5; g16=7
EQTG 87	13	∅	11	∅	30	∅	∅

EQTG 88	11	∅	21	3	39	Embotamento afetivo; retrai. Emocional; retraimento social pas/ap; preocupação somática; ansiedade.	n1=4; n2=4; n4=4; g1=4; g2=5
EQTG 89	11	∅	27	5	30	Retrai. Emocional; contato pobre; retrai. Social pas/ap; dificult. Pens. Abst; falta de espont.flue; distúrbio de volição	n2=4;n3=4; n4=5; n5=4; n6=4; g13=4
EQTG 90	7	∅	8	∅	24	∅	∅
EQTG 91	21	2	27	5	49	Desconfiança; hostilidade; embotamento afetivo; contato pobre; dificuldade pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; depressão; falta de cooperação; conteúdo incomum do pensamento; mau controle do impulso.	p6=5; p7=4; n1=4; n2=4; n3=5; n4=4; n5=5; n6=5; g6=4; g8=4; g9=4; g14=5; g16=4
EQTG 92	8	∅	7	∅	34	Preocupação somática; ansiedade; preocupação	g1=4; g2=4; g15=4
EQTG 93	9	∅	12	∅	27	∅	∅
EQTG 94	8	∅	7	∅	23	Preocupação somática	∅
EQTG 95	12	∅	18	5	39	Dificuldade de pensamento abstrato; Preocupação somática; falta de cooperação; juízo e crítica; preocupação.	n5=5; g1=4; g8=4; g12=4;g15=4
EQTG 96	9	∅	16	∅	40	Ansiedade; depressão; retardo motor;	g2=4; g6=5; g7=4
EQTG 97	7	∅	7	∅	20	∅	∅
EQTG 98	7	∅	12	∅	23	∅	∅
EQTG 99	17	1	17	2	37	Delírios; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; juízo e crítica; mau controle do impulso	p1=4; n5=4; n6=4; g12=6; g14=4
EQTG 100	8	∅	15	∅	21	∅	∅
EQTG 101	7	∅	14	1	27	Dificuldade de pensamento abstrato; Juízo e Crítica	n5=4; g12=6
EQTG 102	12	∅	9	∅	24	Conteúdo incomum do pensamento	g9=4

EQTG 103	8	∅	14	1	26	Falta de espontaneidade e Fluência	n6= 4
EQTG 104	11	∅	24	3	28	Contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato.	n3 = 4; n4 = 4; n5 = 04
EQTG 105	13	1	8	∅	32	Comportamento alucinatório; conteúdo incomum do pensamento.	p3=5; g9=6
EQTG 106	31	6	9	∅	24	Delírios; desorganização conceitual; comportamento alucinatório; excitação; desconfiança; hostilidade; juízo e crítica.	p1=4; p2=6; p3=4; p4=4; p6=6; p7=6, g12=6
EQTG 107	11	1	45	6	30	Desorg. conceitual; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dific. de pensamento abstrato; falta de espont. e fluência; retardo motor; distúrbio de volição; esquiva social ativa.	p2=5; n1=7; n2=7; n3=7, n4=7; n5=7; n6=7; g7=5; g13=5; g16=5
EQTG 108	15	1	35	5	39	Grandeza; embotamento afetivo; retrai. emocional; contato pobre; retra. social pas/apático; falta de espont. fluência; pens. estereotipado; falta de cooperação; dist. Volição; esquiva soc. ativa	p5=5; n1=6; n2=6; n3=6; n4=6; n6=5; n7=4; g8=5; g13=5; g16=4
EQTG 109	12	1	28	4	32	Desconfiança; embotamento afetivo; retraimento emocional, retrai. Soc. Pas/apático; falta de espont. Fluência; depressão; dist. Volição; preocupação; esquiva social ativa.	p6=6; n1=5; n2=5; n4=6; n6=6; g6=4; g13=4; g15=5; g16=7
EQTG 110	13	∅	11	∅	30	∅	∅

EQTG 111	11	∅	21	3	39	Embotamento afetivo; retrai. Emocional; retraimento social pas/ap; preocupação somática; ansiedade.	n1=4; n2=4; n4=4; g1=4; g2=5
EQTG 112	11	∅	27	5	30	Retrai. Emocional; contato pobre; retrai. Social pas/ap; dificult. Pens. Abst; falta de espont.flue; distúrbio de volição	n2=4;n3=4; n4=5; n5=4; n6=4; g13=4
EQTG 113	7	∅	8	∅	24	∅	∅
EQTG 114	21	2	27	5	49	Desconfiança; hostilidade; embotamento afetivo; contato pobre; dificuldade pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; depressão; falta de cooperação; conteúdo incomum do pensamento; mau controle do impulso.	p6=5; p7=4; n1=4; n2=4; n3=5; n4=4; n5=5; n6=5; g6=4; g8=4; g9=4; g14=5; g16=4
EQTG 115	8	∅	7	∅	34	Preocupação somática; ansiedade; Preocupação	g1=4; g2=4; g15=4
EQTG 116	9	∅	12	∅	27	∅	∅
EQTG 117	8	∅	7	∅	23	Preocupação somática	∅
EQTG 118	12	∅	18	5	39	Dificuldade de pensamento abstrato; Preocupação somática; falta de cooperação; juízo e crítica; preocupação.	n5=5; g1=4; g8=4; g12=4;g15=4
EQTG 119	9	∅	16	∅	40	Ansiedade; depressão; retardo motor;	g2=4; g6=5; g7=4
EQTG 120	7	∅	7	∅	20	∅	∅
EQTG 121	7	∅	12	∅	23	∅	∅
EQTG 122	17	1	17	2	37	Delírios; dificuldade de pensamento abstrato; falta de espontaneidade e fluência; juízo e crítica; mau controle do impulso	p1=4; n5=4; n6=4; g12=6; g14=4
EQTG 123	8	∅	15	∅	21	∅	∅
EQTG 124	7	∅	14	1	27	Dificuldade de pensamento abstrato; Juízo e Crítica	n5=4; g12=6

EQTG 125	12	∅	9	∅	24	Conteúdo incomum do pensamento	g9=4
ETG 126	8	∅	14	1	26	Falta de espontaneidade e Fluência	n6= 4
ETG 127	11	∅	24	3	28	Contato pobre; retraimento social passivo/apático; dificuldade de pensamento abstrato.	n3 = 4; n4 = 4; n5 = 04
EQTG 128	13	1	8	∅	32	Comportamento alucinatório; conteúdo incomum do pensamento.	p3=5; g9=6
EQTG 129	31	6	9	∅	24	Delírios; desorganização conceitual; comportamento alucinatório; excitação; desconfiança; hostilidade; juízo e crítica.	p1=4; p2=6; p3=4; p4=4; p6=6; p7=6, g12=6
EQTG 130	11	1	45	6	30	Desorg. conceitual; afetividade embotada; retraimento emocional; contato pobre; retraimento social passivo/apático; dific. de pensamento abstrato; falta de espont. e fluência; retardo motor; distúrbio de volição; esquiva social ativa.	p2=5; n1=7; n2=7; n3=7, n4=7; n5=7; n6=7; g7=5; g13=5; g16=5
EQTG 131	15	1	35	5	39	Grandeza; embotamento afetivo; retrai. emocional; contato pobre; retra. social pas/apático; falta de espont. fluência; pens. estereotipado; falta de cooperação; dist. Volição; esquiva soc. ativa	p5=5; n1=6; n2=6; n3=6; n4=6; n6=5; n7=4; g8=5; g13=5; g16=4
EQTG 132	12	1	28	4	32	Desconfiança; embotamento afetivo; retraimento emocional, retrai. Soc. Pas/apático; falta de espont. Fluência; depressão; dist. Volição; preocupação; esquiva social ativa.	p6=6; n1=5; n2=5; n4=6; n6=6; g6=4; g13=4; g15=5; g16=7

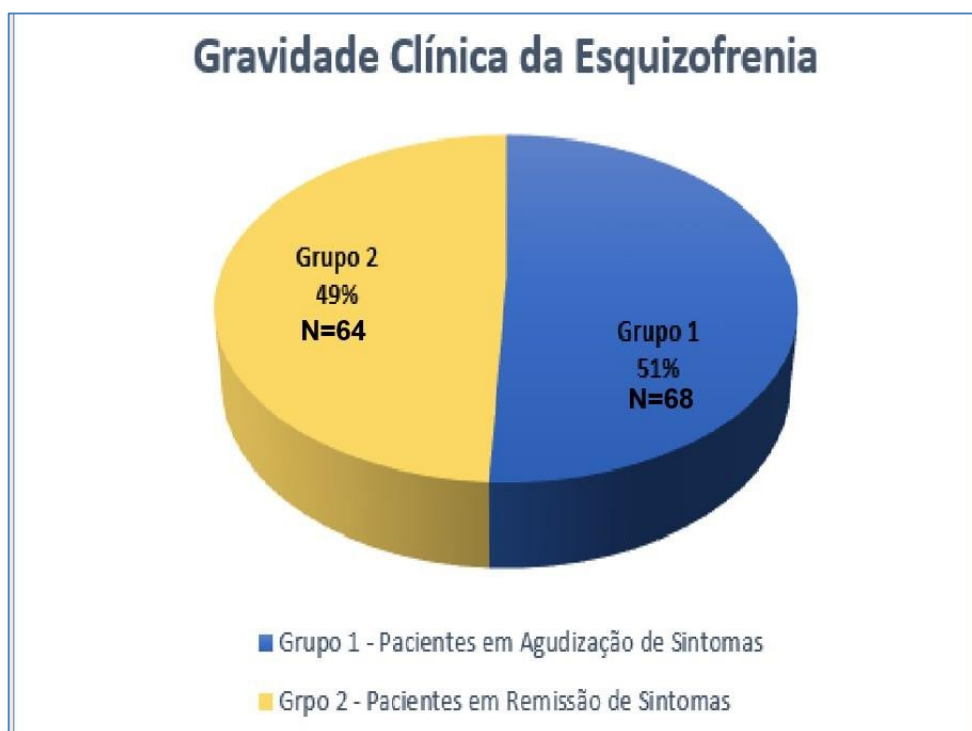


Figura 3. Agudização da Esquizofrenia segundo a psicometria

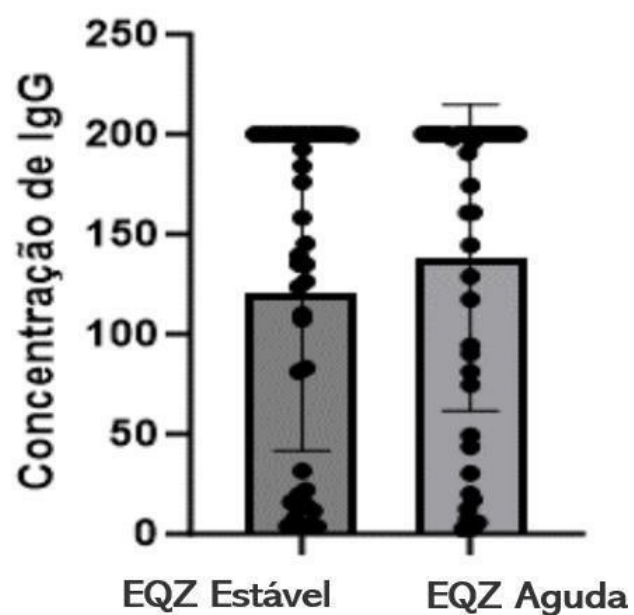


Figura 4. Agudização da Esquizofrenia *versus* infecção crônica

Tabela 2. Média de idade e gênero dos perfis psiquiátricos na agudização (G1) e na remissão (G2) de pacientes com Esquizofrenia.

Genero	G1		G2	
Média de idade(±DP)	48,07±18,3		39,01±22,3	
Max/Min	79/21		82/18	
Mediana	46		52	
	N	%	N	%
Mas (n=96)	47	48,8	49	50,9
Fem (n=36)	18	49,2	18	49,9

Tabela 3. Caracterização dos perfis sorológicos segundo a média de idade e gênero.

	Geral (n = 132)		IgG+/IgM+ (n=8)		IgG+/IgM- (n= 82)		IgG-/IgM- (n=50)	
Média de Idade (±DP)	41,05±14,3		52.22±15,4		44,2±13,2		36,0±10,64	
Max/Min	87/18		87/32		70/18		57/21	
Mediana	42		50		44		40,5	
Genero	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculino	96	72,7	6	10,7	48	62,1	13	23,2
Feminino	36	59,3	2	4,3	34	37,9	37	17,3

Tabela 4. Caracterização dos perfis segundo a agudização da Esquizofrenia

Pacientes	Sororreagentes	Não Sororreagentes
	82	50
Agudização da EQZ	40	28
Não Agudização da EQZ	42	22

REFERÊNCIAS

1. Sant'Anna, A. L. M. Schizophrenia and discourse: Schizophrenic discourse with no help from established discourses. *Agora (Brazil)* 22, 246–253 (2019).
2. Schennach, R. *et al.* Remission in schizophrenia — What are we measuring? Comparing the consensus remission criteria to a CGI-based definition of remission and to remission in major depression. *Schizophr. Res.* 209, 185–192 (2019).
3. Strauss, G. P., Ahmed, A. O., Young, J. W. & Kirkpatrick, B. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophr. Bull.* 45, 725–729 (2019).
4. Marder, S. R. *et al.* Issues and Perspectives in Designing Clinical Trials for Negative Symptoms in Schizophrenia: Consensus Statements. *Schizophr. Bull. Open* 1, (2020).
5. Aparecido, G. A. & Silva, D. A. da. Pessoas com Esquizofrenia: percepção acerca da discriminação e do estigma. *Res. Soc. Dev.* 9, 78932444 (2020).
6. SILVA, A. P., NASCIMENTO, E. G. C., PESSOA JÚNIOR, J., MELO, J. A. L. & Melo, J. A. L. de. “Por trás da máscara da loucura”: cenários e desafios da assistência à pessoa com Esquizofrenia no âmbito da Atenção Básica. *Fractal Rev. Psicol.* 31, 2–10 (2019).
7. Faria, M. de A. *et al.* A utilização do Método de Rorschach no diagnóstico diferencial da Esquizofrenia e Transtorno Dissociativo de Identidade. *Psicol. Teor. e Pesqui.* 35, (2019).
8. Chen, X. *et al.* Association between *Toxoplasma gondii* infection and

- psychiatric disorders in Zhejiang, Southeastern China. *Acta Trop.* 192, 82–86 (2019).
9. Bauer, M. E. & Teixeira, A. L. Inflammation in psychiatric disorders: What comes first? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1437, 57–67 (2019).
 10. Benros, M. E. & Mortensen, P. B. Role of Infection, Autoimmunity, Atopic Disorders, and the Immune System in Schizophrenia: Evidence from Epidemiological and Genetic Studies. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 44, 141–159 (2020).
 11. Bora, E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: A meta-Analysis. *Psychol. Med.* 49, 1971–1979 (2019).
 12. Martins, F. de M. P., Leite, K. P., Trevizol, A. P., Noto, J. R. de S. & Brietzke, E. Emotional intelligence and schizophrenia spectrum disorders: a critical review. *Trends Psychiatry Psychother.* 41, 94–102 (2019).
 13. Fernandes, M. A. *et al.* Transtornos mentais e comportamentais em trabalhadores: estudo sobre os afastamentos laborais. *Rev. da Esc. Enferm. da USP* 52, (2018).
 14. Picchioni Soares, D. *et al.* Perfil epidemiológico de transtornos mentais e sistemas de remuneração em policiais civis de Santa Catarina, Brasil. *Rev. Interdiscip. Estud. em Saúde* 8, 56–72 (2019).
 15. Palma-Gudiel, H. *et al.* Prenatal adverse environment is associated with epigenetic age deceleration at birth and hypomethylation at the hypoxia-responsive EP300 gene. *Clin. Epigenetics* 11, (2019).
 16. Gonçalves, A. M. N. *et al.* A historical account of schizophrenia proneness categories from DSM-I to DSM-5 (1952-2013). *Rev. Latinoam. Psicopatol.*

Fundam. 21, 798–828 (2018).

17. Jankowska, A. *et al.* Discovery and Development of Non-Dopaminergic Agents for the Treatment of Schizophrenia: Overview of the Preclinical and Early Clinical Studies. *Curr. Med. Chem.* 26, 4885–4913 (2019).
18. Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X. & Saunders, J. B. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence* vol. 191 234–258 (2018).
19. Liu, H. C. *et al.* Antipsychotic drugs and risk of newly diagnosed tuberculosis in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 72, 789–800 (2018).
20. Castagnini, A. & Berrios, G. E. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 433–443 (2009).
21. Malhotra, S., Sahoo, S. & Balachander, S. Acute and Transient Psychotic Disorders: Newer Understanding. *Curr. Psychiatry Rep.* 21, 113 (2019).
22. López-Díaz, Á., Fernández-González, J. L., Lara, I. & Ruiz-Veguilla, M. Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 270, 291–299 (2020).
23. Fallahi, S., Rostami, A., Nourollahpour Shiadeh, M., Behniafar, H. & Paktinat, S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 47, 133–140 (2018).
24. Guze, S. B., Cloninger, C. R., Martin, R. L. & Clayton, P. J. A Follow-Up and

- Family Study of Briquet's Syndrome. *Br. J. Psychiatry* 149, 17–23 (1986).
25. Pouget, J. G. The emerging immunogenetic architecture of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 993–1004 (2018).
 26. Legge, S. E. *et al.* A genome-wide association study in individuals of African ancestry reveals the importance of the Duffy-null genotype in the assessment of clozapine-related neutropenia. *Mol. Psychiatry* 24, 328–337 (2019).
 27. Buckley, P. F. Neuroinflammation and Schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 21, 72 (2019).
 28. Gandal, M. J. *et al.* Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* (80-.). 359, 693–697 (2018).
 29. Arab, A., Mohebbi, A., Afshar, H. & Moradi, A. Multi-factorial Etiology of Bipolar Disorder and Schizophrenia in Iran: No Evidence of Borna Disease Virus Genome. *Med. Lab. J.* 12, 42–49 (2018).
 30. Caspi, A. & Moffitt, T. E. All for one and one for all: Mental disorders in one dimension. *Am. J. Psychiatry* 175, 831–844 (2018).
 31. Wang, A. W. *et al.* Genome-wide association study in two populations to determine genetic variants associated with *Toxoplasma gondii* infection and relationship to schizophrenia risk. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 92, 133–147 (2019).
 32. Fond, G., Lançon, C., Korchia, T., Auquier, P. & Boyer, L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 11, 1–6 (2020).
 33. Owen-Smith, A. *et al.* Chronic pain diagnoses and opioid dispensings

- among insured individuals with serious mental illness. *BMC Psychiatry* 20, 40 (2020).
34. Fortuna, K. L. *et al.* Systematic Review of the Impact of Behavioral Health Homes on Cardiometabolic Risk Factors for Adults With Serious Mental Illness. *Psychiatr. Serv.* 71, 57–74 (2020).
 35. Santesteban-Echarri, O. *et al.* Personality and risk for serious mental illness. *Early Interv. Psychiatry* eip.12921 (2020) doi:10.1111/eip.12921.
 36. Pugliese, V. *et al.* Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 271, 23–30 (2019).
 37. Alvarez, K. *et al.* Race/ethnicity, nativity, and lifetime risk of mental disorders in US adults. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 54, 553–565 (2019).
 38. Conner, K. R., Bridge, J. A., Davidson, D. J., Pilcher, C. & Brent, D. A. Metaanalysis of Mood and Substance Use Disorders in Proximal Risk for Suicide Deaths. *Suicide Life-Threatening Behav.* 49, 278–292 (2019).
 39. Gris, J.-C. *et al.* Antiphospholipid antibodies are associated with positive screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. The NOHA-PSY observational study. *World J. Biol. Psychiatry* 20, 51–63 (2019).
 40. Lydholm, C. N. *et al.* Parental Infections Before, During, and After Pregnancy as Risk Factors for Mental Disorders in Childhood and Adolescence: A Nationwide Danish Study. *Biol. Psychiatry* 85, 317–325 (2019).
 41. Gili, M. *et al.* Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young

- people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 245, 152–162 (2019).
42. Jeppesen, R. & Benros, M. E. Autoimmune diseases and psychotic disorders. *Front. Psychiatry* 10, 131 (2019).
 43. Andrade, M. C. R. & Andrade, M. C. R. Superação em Esquizofrenia: relato de casos. *J. Bras. Psiquiatr.* 68, 61–62 (2019).
 44. Brown, A. S. & Meyer, U. Maternal immune activation and neuropsychiatric illness: A translational research perspective. *Am. J. Psychiatry* 175, 1073–1083 (2018).
 45. Kano, S. *et al.* Host–parasite interaction associated with major mental illness. *Mol. Psychiatry* 25, 194–205 (2020).
 46. Brüne, M. Schizophrenia as parasitic behavior manipulation: can we put together the pieces of an evolutionary puzzle? *World Psychiatry* 19, 119 (2020).
 47. Markkula, N., Lindgren, M., Yolken, R. H. & Suvisaari, J. Association of exposure to *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr Virus, Herpes Simplex virus Type 1 and Cytomegalovirus with new-onset depressive and anxiety disorders: An 11-year follow-up study. *Brain. Behav. Immun.* (2019) doi:10.1016/j.bbi.2019.12.001.
 48. Parks, S. *et al.* HLA typing using genome wide data reveals susceptibility types for infections in a psychiatric disease enriched sample. *Brain. Behav. Immun.* 70, 203–213 (2018).
 49. Nissen, J. *et al.* Herpes Simplex Virus Type 1 infection is associated with suicidal behavior and first registered psychiatric diagnosis in a healthy population. *Psychoneuroendocrinology* 108, 150–154 (2019).

50. Alsaady, I. *et al.* Downregulation of the central noradrenergic system by toxoplasma gondii infection. *Infect. Immun.* 87, (2019).
51. Tyebji, S., Seizova, S., Hannan, A. J. & Tonkin, C. J. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 96, 72–92 (2019).
52. Chegeni, T. N. *et al.* Is there any association between Toxoplasma gondii infection and depression? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 14, e0218524 (2019).
53. Vlatkovic, S. *et al.* Increased prevalence of Toxoplasma gondii seropositivity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr. Res.* 193, 480–481 (2018).
54. Burgdorf, K. S. *et al.* Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain. Behav. Immun.* 79, 152–158 (2019).
55. Morais, F. B., Arantes, T. E. F. e. & Muccioli, C. Seroprevalence and Manifestations of Ocular Toxoplasmosis in Patients with Schizophrenia. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 27, 134–137 (2019).
56. Torrey, E. F. & Yolken, R. H. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies. *Psychiatry Res.* 278, 146–150 (2019).
57. Ibrahim, I. *et al.* Randomized controlled trial of adjunctive Valproate for cognitive remediation in early course schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 118, 66–72 (2019).
58. Coryell, W. *et al.* Latent infection, inflammatory markers and suicide attempt history in depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 270, 97–101 (2020).

59. Fond, G. *et al.* Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr. Res.* 201, 373–380 (2018).
60. Sheeran, P., Klein, W. M. P. & Rothman, A. J. Health Behavior Change: Moving from Observation to Intervention. *Annu. Rev. Psychol.* 68, 573–600 (2017).
61. Monk, C., Lugo-Candelas, C. & Trumpff, C. Prenatal Developmental Origins of Future Psychopathology: Mechanisms and Pathways. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 15, 317–344 (2019).
62. de Barros, J. L. V. M., de Miranda, A. S. & Teixeira, A. L. Toxoplasma gondii Infection as a Risk Factor for Major Psychiatric Disorders: Pre-clinical and Clinical Evidence. in 101–118 (Springer, Cham, 2020). doi:10.1007/978-3-030-39335-9_7.
63. Sutterland, A. L. *et al.* Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 161–179 (2015).
64. Arbex D. Holocausto Brasileiro. São Paulo: Editora Intrínseca, Rio de Janeiro, 2019 - 280 páginas. E-ISBN 978-85-510-0464-7
65. Silva GAD, Cardoso AJC, Bessoni E, Peixoto ADC, Rudá C, Silva DVD, Branco SMJ. Deinstitutionalization and autonomy: outcomes from a Brazilian mental health policy. *Cien Saude Colet.* 2022 Jan;27(1):101-110. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-81232022271.19872021. Epub 2021 Oct 18. PMID: 35043890.
66. Webster, J. P., Lamberton, P. H. L. & McConkey, G. A. The Toxoplasma

- gondii Model of Schizophrenia. in *Handbook of Behavioral Neuroscience* vol. 23 225–241 (Elsevier B.V., 2016).
67. Hurley, R. A. & Taber, K. H. Latent Toxoplasmosis gondii: Emerging evidence for influences on neuropsychiatric disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 24, 376–383 (2012).
68. Ebrahimzadeh, A., Shahraki, M. K. & Mohammadi, A. Serological and molecular diagnosis of Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia. *J. Parasit. Dis.* 42, 177–181 (2018).
69. Yalın Sapmaz, Ş., Şen, S., Özkan, Y. & Kandemir, H. Relationship between Toxoplasma gondii seropositivity and depression in children and adolescents. *Psychiatry Res.* 278, 263–267 (2019).
70. House, P. K., Vyas, A. & Sapolsky, R. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of toxoplasma gondii infected rats. *PLoS One* 6, 23277 (2011).
71. Bedoya-Perez, M. A. *et al.* Parameters that affect fear responses in rodents and how to use them for management. *Front. Ecol. Evol.* 7, 136 (2019).
72. El-Gebaly, N. *et al.* Insights into the interplay of latent toxoplasmosis, testosterone, cortisol and oxidative stress in screened schizophrenic patients in Egypt. *Parasitol. United J.* 12, 102–109 (2019).
73. Peng, X. *et al.* Moderation of the relationship between Toxoplasma gondii seropositivity and trait impulsivity in younger men by the phenylalanine-tyrosine ratio. *Psychiatry Res.* 270, 992–1000 (2018).
74. Gatta, E. *et al.* Concordance of Immune-Related Markers in Lymphocytes and Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Schizophr. Bull. Open* 2, 1–13 (2021).

75. Prandovszky, E. *et al.* The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One* 6, (2011).
76. Torrey, E. F., Bartko, J. J., Lun, Z. R. & Yolken, R. H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 33, 729–736 (2007).
77. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, Kisely S. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018 Aug;52(8):751-767. doi: 10.1177/0004867418772351. Epub 2018 May 6. PMID: 29732913
78. da Cunha, G. R. *et al.* Spatial serosurvey of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in individuals with animal hoarding disorder and their dogs in Southern Brazil. *PLoS One* 15, e0233305 (2020).
79. Li J, Zhang X, Yang H, Yang M, Sun H. Lack of correlation between hippocampal substructure atrophy and attention dysfunction in deficit schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb).* 2023 Apr 20;9(1):24. doi: 10.1038/s41537-023-00354-z. PMID: 37080983; PMCID: PMC10119300.
80. Brooks JM, Carrillo GL, Su J, Lindsay DS, Fox MA, Blader IJ. *Toxoplasma gondii* Infections Alter GABAergic Synapses and Signaling in the Central Nervous System. *mBio.* 2015 Oct 27;6(6):e01428-15. doi: 10.1128/mBio.01428-15.
81. Carrillo GL, Ballard VA, Glausen T, Boone Z, Teamer J, Hinkson CL, Wohlfert EA, Blader IJ, Fox MA. *Toxoplasma* infection induces microglia-neuron contact and the loss of perisomatic inhibitory synapses. *Glia.* 2020

Oct;68(10):1968-1986. doi: 10.1002/glia.23816.

82. Rajkumar RP. Ayurveda and COVID-19: Where psychoneuroimmunology and the meaning response meet. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:8-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.056.
83. Camargos, G., & Antonio Ávila, L. (2021). Análise de processos de formação de quadros psíquicos de surdos congênitos em psicoterapia / Analysis of processes of formation of psychic pictures of congenital deaf people in psychotherapy. *Revista De Psicologia*, 12(2), 56 - 74. <https://doi.org/10.36517/revpsiufc.12.2.2021.4>
84. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55-64. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7. PMID: 33008543;
85. Rubinstein MR, Burgueño AL, Quiroga S, Wald MR, Genaro AM. Current Understanding of the Roles of Gut-Brain Axis in the Cognitive Deficits Caused by Perinatal Stress Exposure. *Cells*. 2023 Jun 28;12(13):1735. doi: 10.3390/cells12131735. PMID: 37443769; PMCID: PMC10340286.;
86. Becerril-Villanueva E, Olvera-Alvarez MI, Alvarez-Herrera S, Maldonado-García JL, López-Torres A, Ramírez-Marroquín OA, González-Ruiz O, Nogueira-Fernández JM, Mendoza-Contreras JM, Sánchez-García HO, José-Alfallo JA, Valencia Baños A, Torres-Serrano AB, Jiménez-Genchi J, Mendieta-Cabrera D, Pérez-Sánchez G, Pavón L. Screening of SERT and p11 mRNA Levels in Airline Pilots: A Translational Approach. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 23;13:859768. doi: 10.3389/fpsy.2022.859768. PMID: 35401250; PMCID: PMC8983845.
87. Alvarez-Herrera S, Escamilla R, Medina-Contreras O, Saracco R, Flores Y,

- Hurtado-Alvarado G, Maldonado-García JL, Becerril-Villanueva E, Pérez-Sánchez G, Pavón L. Immunoendocrine Peripheral Effects Induced by Atypical Antipsychotics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 21;11:195. doi: 10.3389/fendo.2020.00195. PMID: 32373066; PMCID: PMC7186385.
88. Lindgren M, Torniainen-Holm M, Härkänen T, Dickerson F, Yolken RH, Suvisaari J. The association between toxoplasma and the psychosis continuum in a general population setting. *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:329-335. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.052. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711477.
89. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-Analysis of Anti-Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Jul;41(4):989-98. doi: 10.1093/schbul/sbu159. Epub 2014 Nov 9. PMID: 25385789; PMCID: PMC4466176
90. Yolken R, Torrey EF, Dickerson F. Evidence of increased exposure to Toxoplasma gondii in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 6;11(11):e0006040. doi: 10.1371/journal.pntd.0006040. PMID: 29108011
91. 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 Jul 14:e211590. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.
92. Flegel, J., & Horáček, J. (2020). Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. *Frontiers in psychiatry*, 10, 1012. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01012>
93. Bertachini, A.L.L., Januario, G.C., Novi, S.L. *et al*. Hearing brain evaluated

- using near-infrared spectroscopy in congenital toxoplasmosis. *Sci Rep* 11, 10135 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89481-0>
94. Zhang Z, Li Y, Li H, Song X, Ma Z, Lu H, Liu S, Zhao Y, Tan M, Wang S, Li X. Identification of *Toxoplasma Gondii* Tyrosine Hydroxylase (TH) Activity and Molecular Immunoprotection against Toxoplasmosis. *Vaccines* (Basel). 2020 Apr 1;8(2):158. doi: 10.3390/vaccines8020158. PMID: 32244791; PMCID: PMC7349186.
 95. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One*. 2009;4(3):e4801. doi: 10.1371/journal.pone.0004801. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19277211; PMCID: PMC2653193.
 96. Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, Nielsen KR, Larsen MH, Erikstrup C, Bruun-Rasmussen P, Westergaard D, Thørner LW, Hjalgrim H, Paarup HM, Brunak S, Pedersen CB, Torrey EF, Werge T, Mortensen PB, Yolken RH, Ullum H. Large-scale study of *Toxoplasma* and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*. 2019 Jul;79:152-158. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.026. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30685531.
 97. Mirahmadi H, Hasanzadeh R, Malek Raeesi H, Fallahi S, Khoshsiman Shahraki M, Badirzadeh A. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay to Detect Toxoplasmosis in Schizophrenia Patients. *Iran J Parasitol*. 2020 Jul-Sep;15(3):299-306. doi: 10.18502/ijpa.v15i3.4193. PMID: 33082793; PMCID: PMC7548473.
 98. Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martínez O, Álvarez-Mon MA,

- Gómez-Lahoz AM, Lahera G, Monserrat J, Rodriguez-Jimenez R, Quintero J, Álvarez-Mon M. Doenças imunomediadas do ponto de vista da psiconeuroimunoendocrinologia. *Biologia (Basileia)*. 2022 jun 28;11(7):973. DOI: 10.3390/biologia11070973. PMID: 36101354; PMCID: PMC9312038.
99. Ansari-Lari M, Farashbandi H, Mohammadi F. Association of *Toxoplasma gondii* infection with schizophrenia and its relationship with suicide attempts in these patients. *Trop Med Int Health*. 2017 Oct;22(10):1322-1327. doi: 10.1111/tmi.12933. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28734096.
100. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Spuch C, Caruncho HJ, González-Fernandez Á, Olivares JM, Agís-Balboa RC. Desregulação de citocinas na Esquizofrenia: uma revisão sistemática da relação psiconeuroimune. *Schizophr Res*. 2018 Jul;197:19-33. DOI: 10.1016/j.schres.2017.11.023. Epub 2017 26 de novembro. PMID: 29239785
101. Peters EMJ, Schedlowski M, Watzl C, Gimsa U. To stress or not to stress: Brain-behavior-immune interaction may weaken or promote the immune response to SARS-CoV-2. *Neurobiol Stress*. 2021 May;14:100296. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100296. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33527083; PMCID: PMC783938
102. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2018 Apr-Jun;11(2):115-124. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.07.006.
103. Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Mar 15;8(3):444-453. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00018. Epub 2017 Feb 15. Erratum in:

- ACS Chem Neurosci. 2017 Jun 21;8(6):1429. PMID: 28170220
104. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC, McConkey GA; *Toxoplasma gondii* infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour?. *J Exp Biol* 1 January 2013; 216 (1): 99–112. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.074716>.
 105. Del Grande C, Contini C, Schiavi E, Rutigliano G, Maritati M, Seraceni S, Pinto B, Dell'Osso L, Bruschi F. Bipolar Disorder With Psychotic Features and Ocular Toxoplasmosis: A Possible Pathogenetic Role of the Parasite? *J Nerv Ment Dis*. 2017. doi: 10.1097/NMD.0000000000000496.
 106. Kezai AM, Lecoeur C, Hot D, Bounechada M, Alouani ML, Marion S. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113293. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113293. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32763550.
 107. Martin HL, Alsaady I, Howell G, Prandovszky E, Peers C, Robinson P, McConkey GA. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience*. 2015 Oct 15;306:50-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.005. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26297895; PMCID: PMC4577654.
 108. 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. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21957440; PMCID: PMC3177840.
 109. Guo YS, Liang PZ, Lu SZ, Chen R, Yin YQ, Zhou JW. Extracellular α B-crystallin modulates the inflammatory responses. *Biochem Biophys Res*

- Commun. 2019 Jan 1;508(1):282-288. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.024.
Epub 2018 Nov 26. PMID: 30497777.
110. Xia QP, Cheng ZY, He L. The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. *Int Immunopharmacol.* 2019 Nov;76:105908. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105908. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622861.
 111. Lim EF, Hoghooghi V, Hagen KM, Kapoor K, Frederick A, Finlay TM, Ousman SS. Presence and activation of pro-inflammatory macrophages are associated with CRYAB expression in vitro and after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation.* 2021 Mar 24;18(1):82. doi: 10.1186/s12974-021-02108-z. PMID: 33761953; PMCID: PMC7992798.
 112. Huang X, Lu QL, Zhu XM, Zeng YB, Liu Y, Hu HY. Histogenous Hypoxia and Acid Retention in Schizophrenia: Changes in Venous Blood Gas Analysis and SOD in Acute and Stable Schizophrenia Patients. *Front Psychiatry.* 2021 Dec 6;12:792560. doi: 10.3389/fpsy.2021.792560.
 113. Wu Z, Liu Q, Zhang Y, Guan X, Xiu M, Zhang X. Superoxide Dismutase, BDNF, and Cognitive Improvement in Drug-Naive First-Episode Patients With Schizophrenia: A 12-Week Longitudinal Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022 Feb 11;25(2):128-135. doi: 10.1093/ijnp/pyab065. PMID: 34622272; PMCID: PMC8832226.
 114. Fond G, Macgregor A, Tamouza R, Hamdani N, Meary A, Leboyer M, Dubremetz JF. Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Mar;264(2):179-83. doi: 10.1007/s00406-013-0413-4. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23771405.
 115. Neville AJ, Zach SJ, Wang X, Larson JJ, Judge AK, Davis LA, Vennerstrom

- JL, Davis PH. Clinically Available Medicines Demonstrating Anti-Toxoplasma Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec;59(12):7161-9. doi: 10.1128/AAC.02009-15. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26392504; PMCID: PMC4649158.
116. Treuer T, Martenyi F, Karagianis J. Parasitosis, dopaminergic modulation and metabolic disturbances in schizophrenia: evolution of a hypothesis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Oct;28(5):535-40. PMID: 17984933.
117. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):973-982. doi: 10.1093/schbul/sby024.
118. Perry BI, Upthegrove R, Kappelmann N, Jones PB, Burgess S, Khandaker GM. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:176-185. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.009.
119. Borovcanin MM, Vesic K, Jovanovic M, Mijailovic NR. Galectin-3 possible involvement in antipsychotic-induced metabolic changes of schizophrenia: A minireview. *World J Diabetes*. 2021 Oct 15;12(10):1731-1739. doi: 10.4239/wjd.v12.i10.1731.
120. Li Y, Severance EG, Viscidi RP, Yolken RH, Xiao J. Persistent *Toxoplasma* Infection of the Brain Induced Neurodegeneration Associated with Activation of Complement and Microglia. *Infect Immun*. 2019 Jul 23;87(8):e00139-19. doi: 10.1128/IAI.00139-19.
121. Shinjyo N, Hikosaka K, Kido Y, Yoshida H, Norose K. *Toxoplasma* Infection Induces Sustained Up-Regulation of Complement Factor B and C5a

- Receptor in the Mouse Brain *via* Microglial Activation: Implication for the Alternative Complement Pathway Activation and Anaphylatoxin Signaling in Cerebral Toxoplasmosis. *Front Immunol.* 2021 Feb 5;11:603924. doi: 10.3389/fimmu.2020.603924.
122. Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Persistence of *Toxoplasma gondii* in the central nervous system: a fine-tuned balance between the parasite, the brain and the immune system. *Parasite Immunol.* 2015 Mar;37(3):150-8. doi: 10.1111/pim.12173.
123. Bolneo E, Chau PYS, Noakes PG, Bellingham MC. Investigating the Role of GABA in Neural Development and Disease Using Mice Lacking GAD67 or VGAT Genes. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 19;23(14):7965. doi: 10.3390/ijms23147965.
124. Lee SE, Lee Y, Lee GH. The regulation of glutamic acid decarboxylases in GABA neurotransmission in the brain. *Arch Pharm Res.* 2019 Dec;42(12):1031-1039. doi: 10.1007/s12272-019-01196-z.
125. Li M, Sun X, Wang Z, Li Y. Caspase-1 affects chronic restraint stress-induced depression-like behaviors by modifying GABAergic dysfunction in the hippocampus. *Transl Psychiatry.* 2023 Jun 27;13(1):229. doi: 10.1038/s41398-023-02527-x.
126. Carrillo GL, Ballard VA, Glausen T, Boone Z, Teamer J, Hinkson CL, Wohlfert EA, Blader IJ, Fox MA. *Toxoplasma* infection induces microglia-neuron contact and the loss of perisomatic inhibitory synapses. *Glia.* 2020 Oct;68(10):1968-1986. doi: 10.1002/glia.23816.
127. Wittner L, Maglóczy Z. Synaptic Reorganization of the Perisomatic Inhibitory Network in Hippocampi of Temporal Lobe Epileptic Patients.

Biomed Res Int. 2017;2017:7154295. doi: 10.1155/2017/7154295.

128. Williams JA, Burgess S, Suckling J, Lalouis PA, Batool F, Griffiths SL, Palmer E, Karwath A, Barsky A, Gkoutos GV, Wood S, Barnes NM, David AS, Donohoe G, Neill JC, Deakin B, Khandaker GM, Upthegrove R; PIMS Collaboration. Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):498-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407.
129. Soleymani E, Faizi F, Heidarimoghadam R, Davoodi L, Mohammadi Y. Association of *T. gondii* infection with suicide: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020 May 24;20(1):766. doi: 10.1186/s12889-020-08898-w.
130. Meyer JH, Cervenka S, Kim MJ, Kreisl WC, Henter ID, Innis RB. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry*. 2020 Dec;7(12):1064-1074. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30255-8.
131. Yue W, Huang H, Duan J. Potential diagnostic biomarkers for schizophrenia. *Med Rev (Berl)*. 2022 Aug 2;2(4):385-416. doi: 10.1515/mr-2022-0009.
132. Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ β -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 4;23(5):2810. doi: 10.3390/ijms23052810.
133. Magan D, Yadav RK. Psychoneuroimmunology of Meditation. *Ann Neurosci*. 2022 Apr;29(2-3):170-176. doi: 10.1177/09727531221109117.
134. Torkamani F, Aghayousefi A, Alipour A, Nami M. Effects of Single-Session

- Group Mantra-meditation on Salivary Immunoglobulin A and Affective State: A Psychoneuroimmunology Viewpoint. *Explore* (NY). 2018 Mar-Apr;14(2):114-121. doi: 10.1016/j.explore.2017.10.010.
135. Bae YS, Shin EC, Bae YS, Van Eden W. Editorial: Stress and Immunity. *Front Immunol*. 2019 Feb 14;10:245. doi: 10.3389/fimmu.2019.00245.
136. Danese A, van Harmelen AL. The hidden wounds of childhood trauma. *Eur J Psychotraumatol*. 2017 Oct 17;8(sup5):137584. doi: 10.1080/20008198.2017.1375840.
137. Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2019). The mind-body problem: Circuits that link the cerebral cortex to the adrenal medulla. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(52), 26321–26328. Advance online publication. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902297116>.
138. Entringer S, de Punder K, Overfeld J, Karaboycheva G, Dittrich K, Buss C, Winter SM, Binder EB, Heim C. Immediate and longitudinal effects of maltreatment on systemic inflammation in young children. *Dev Psychopathol*. 2020 Dec;32(5):1725-1731. doi: 10.1017/S0954579420001686. PMID: 33427162.
139. França K, Lotti TM. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Psychobiological Concept. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:123-134. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_11.
140. Bitzer-Quintero OK, Ortiz GG, Jaramillo-Bueno S, Ramos-González EJ, Márquez-Rosales MG, Delgado-Lara DLC, Torres-Sánchez ED, Tejeda-Martínez AR, Ramirez-Jirano J. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Role for Melatonin in This New Paradigm. *Molecules*. 2022 Jul

30;27(15):4888. doi: 10.3390/molecules27154888.

141. Bae, Y. S., Shin, E. C., Bae, Y. S., & Van Eden, W. (2019). Editorial: Stress and Immunity. *Frontiers in immunology*, 10, 245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245>
142. Danese, A., & J Lewis, S. (2017). Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma?. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99–114. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>

Artigo IV

Title: Frequência de antipsicóticos em pacientes com Esquizofrenia infectados por *T. gondii*

Running title: Antipsicóticos em pacientes com Esquizofrenia e toxoplasmose

Gláucio Silva Camargos¹, Gerardo Maria de Araújo Filho^{1,2}, Carolina Andreazza de Almeida¹, Fábio Aparecido Borghi², Luis Carlos de Mattos¹, Cinara de Cássia Brandão¹

1- Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

2- Hospital de Base de São José do Rio Preto HB/FUNFARME

RESUMO

Introdução: A pesquisa em Esquizofrenia avança com foco na comunicação bidirecional entre os sistemas imunológico, neuroendócrino e o funcionamento mental. A associação de um subgrupo de pacientes com Esquizofrenia e a infecção por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) tem sido descrita na literatura mundial.

Metodologia: Foram avaliados 132 pacientes com Esquizofrenia atendidos pelo Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base da Fundação Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME), comparando perfil psiquiátrico, presença de marcadores de infecção por *T. gondii* e o tratamento medicamentoso preconizado. **Resultados:** 63% dos participantes apresentaram sorologia reagentes para *T. gondii* com 47,5% desses apresentando altos níveis de concentração de anticorpos anti *T. gondii* (> 200,00 UI/ml) sem, contudo, exibirem reativação da infecção. Os tratamentos mais utilizados envolveram o uso de risperidona, haloperidol e olanzapina. **Conclusão:** Assinalamos a hipótese de que esses antipsicóticos estão alterando as concentrações de anticorpos anti-*T. gondii*

nesses pacientes e sugerimos que a atividade antipsicótica realizada pela ação medicamentosa pode ser alcançada, ou aumentada, por inibir a replicação e reativação de *T. gondii*, marcando um ciclo psiconeurimunológico.

Palavras-Chave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Psicoimunologia, *T. gondii*

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia research advances with a focus on bidirectional communication between the immune, neuroendocrine systems and mental functioning. The association of a subgroup of patients with schizophrenia and *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) infection has been described in the world literature.

Methodology: 132 patients with schizophrenia treated at the Psychotic Disorders Outpatient Clinic of the Hospital de Base da Fundação Regional de Medicina de São Jose do Rio Preto (FUNFARME) were evaluated, comparing psychiatric profile, presence of *T. gondii* infection markers and drug treatment recommended.

Results: 63% of participants had positive serology for *T. gondii*, with 47.5% of these showing high levels of anti-*T. gondii* antibodies (> 200.00 IU/ml) without, however, showing reactivation of the infection. The most commonly used treatments involved the use of respiridone, haloperidol and olanzapine.

Conclusion: We highlight the hypothesis that these antipsychotics are altering the concentrations of anti-*T. gondii* in these patients and we suggest that the antipsychotic activity carried out by medicinal action can be achieved, or increased, by inhibiting the replication and reactivation of *T. gondii*, marking a psychoneurimunological cycle.

Key Words: Schizophrenia, Antipsychotics, Psychoimmunology, *T. gondii*

INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, que afeta cerca de 1% da população mundial. Os principais sintomas são alucinações, delírios e perda da capacidade volitiva.¹ Investigações da última década se debruçam sobre a conexão entre os fatores orgânicos e psíquicos na etiologia do transtorno.² As respostas terapêuticas apresentadas até o momento são variáveis. A etiologia e fisiopatologia da doença reclamam maior elucidação. Nesse contexto a comunicação bidirecional entre os sistemas imunológico, neuroendócrino e o funcionamento mental aparecem como protagonistas para o esclarecimento do diagnóstico e do tratamento.³

A associação de um subgrupo de pacientes com Esquizofrenia e a infecção por *T. gondii* tem sido descrita na literatura mundial. A infecção pelo parasito pode ser um agente etiológico de psicose em muitos pacientes.^{4,5} Verificou-se que pacientes com toxoplasmose crônica apresentam maior risco para o desenvolvimento da Esquizofrenia.⁶ Pacientes com toxoplasmose latente apresentaram modificações no desempenho psicomotor, na aprendizagem, na memória e no tempo de reação.^{7,8} Alterações na massa cinzenta, problemas de visão e de audição também estão associadas à infecção.^{9,10}

O Sistema Nervoso Central (SNC) é o tecido mais comumente afetado pelo estado latente de *T.gondii* e a infecção pode provocar alterações nos componentes psíquicos em vários aspectos.^{10,11} Estudos de meta-análise constataram que a incidência de infecção por *T. gondii* em pacientes psiquiátricos internados era três a cinco vezes maior que em pessoas saudáveis, apontando

que sintomas psiquiátricos podem ser causados pela infecção. Esses achados corroboram que um fator comum da resposta imune a esses patógenos pode ser um mediador crítico da associação entre infecção e aumento do risco de transtornos mentais.¹² Soma-se a isso o fato de que medicamentos para o tratamento da Esquizofrenia são eficazes para combater o parasito em camundongos infectados, que foram tratados com antipsicóticos e estabilizadores de humor. Esses medicamentos foram tanto ou mais eficientes que os normalmente receitados contra o parasita.^{13,14,15} Estudos demonstram que o parasito utiliza ácido gama-aminobutírico (GABA) como fonte de carbono para seu metabolismo, estimulando a motilidade de células dendríticas para facilitar sua disseminação. GABA é um inibidor do sistema nervoso central, regulando fluxo e tempo da neurotransmissão excitatória.¹⁶ Modificações nessa estrutura promovem alterações em neurotransmissores como dopamina e glutamato.

Opções farmacológicas mais eficazes e seguras para o tratamento de pacientes diagnosticados com o transtorno foram revisadas.¹⁷ Apesar das respostas terapêuticas heterogêneas, até hoje apenas antagonistas de dopamina ou agonistas parciais são aprovados para o tratamento.¹⁸ A eficácia dos agentes antipsicóticos difere apenas gradualmente, com exceção da clozapina para Esquizofrenia resistente ao tratamento, enquanto os efeitos adversos indesejados são mais variáveis.^{19,20} Os medicamentos antipsicóticos que mostram vantagens de eficácia gradual em meta-análises de tratamento agudo e de manutenção (clozapina, olanzapina, risperidona) também são aqueles onde pelo menos um efeito adverso indesejado é mais severamente expresso^{18,19} (**Figura 1**).

Os efeitos de antidepressivos e antipsicóticos sobre a função microglial foram descritos recentemente e destacam a micróglia como um novo e promissor alvo terapêutico em Psiquiatria²⁰, enfatizando o papel da inflamação na Esquizofrenia e sua associação com os potenciais efeitos anti-inflamatórios do tratamento com esses medicamentos^{20,21}. Tanto os antipsicóticos de primeira geração (típicos) quanto os de segunda geração (atípicos) regulam o perfil secretor da micróglia *in vitro*, inibem a liberação de citocinas inflamatórias da micróglia ativada e aliviam o estresse oxidativo^{22,23}. Em termos de eixos que controlam a comunicação neurônios-micróglia e marcadores de reatividade microglial, relata-se o impacto de antipsicóticos como a quetiapina nos níveis hipocampais de Cx3cl1 e Cx3cr1, bem como na expressão cortical de Cd68²⁴. Por essas razões a micróglia tem sido estudada em diferentes transtornos psiquiátricos usando várias abordagens, incluindo investigações *post-mortem* em humanos, bem como estudos experimentais em modelos animais²⁰⁻²⁴. Esses dados ressaltam o papel da resposta imune inata em transtornos psiquiátricos tem sido objeto de vários estudos experimentais e clínicos^{25,26}. A relação entre os antipsicóticos, neuroinflamação e micróglia tem se tornado cada vez mais o foco dessas investigações (**Figura 2**)^{26,27}.

São necessárias análises que demarquem e expliquem o envolvimento desses antipsicóticos na modulação dos eixos Cx3cl1-Cx3cr1 e/ou Cd200-Cd200r e processos inflamatórios na Esquizofrenia. Investigações sobre a interação entre essas medicações e a resposta imunológica ao *T. gondii*, e seu impacto no sistema neuroendócrino podem lançar luz sobre o transtorno e indicar novos tratamentos para a Esquizofrenia.

METODOLOGIA

Comparamos o perfil sintomatológico psiquiátrico de pacientes com Esquizofrenia e a infecção por *T.gondii* de acordo com o tratamento utilizado para o transtorno. Verificamos a situação sorológica e o tratamento medicamentoso em 130 pacientes selecionados do Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Base de São José do Rio Preto à partir do diagnóstico clínico da Esquizofrenia. Observamos a medicação utilizada e a concentração de anticorpos anti *T.gondii*, no período de setembro de 2021 a novembro de 2022. O estudo foi aprovado pelo CEP-FAMERP CAAE 28371320.7.0000.5415. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para as avaliações do desfecho psiquiátrico utilizamos a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS). Os pacientes foram reunidos em dois grupos, de acordo com a gravidade clínica da Esquizofrenia. No grupo 1 (n=66) foram incluídos os pacientes com sintomatologia acentuada vigente; para o grupo 2 (n=64) foram reunidos aqueles pacientes que apresentavam sintomatologia em remissão. A evolução dos sintomas e o tratamento medicamentoso foram acompanhados sistematicamente pelos prontuários eletrônicos. Efetuamos análises sorológicas nos dois grupos para caracterizar os títulos de anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* pelo teste imunoenzimático - ELISA para verificar a positividade para o parasito (< 8 UI/ml = negativo; ≥ 11 UI/ml = positivo; > 200,00 UI/ml = alta Concentração). Os participantes que apresentaram maior concentração de anticorpos IgG anti-*T. gondii* foram avaliados de acordo com a medicação em uso para a Esquizofrenia.

Os dados foram organizados em planilha e examinados no software Microsoft Office Excel 2010®. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e os testes qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para comparações e regressão logística multivariada.

RESULTADOS

O perfil epidemiológico da amostra indica que, dos 130 pacientes, 94 eram do gênero masculino (72,3%) e 36 do gênero feminino (27,7%) com média de idade de $43,4 \pm 13,3$ (DP) e mediana de 43,5 anos. 63% (n=82) dos participantes apresentaram sorologia reagente para *T. gondii*, com 47,5% desses (n= 39) apresentando com 47,5% desses apresentando altos níveis de concentração de anticorpos anti *T. gondii* ($> 200,00$ UI/ml).

A avaliação clínica e a psicometria PANSS indicaram agudização de sintomas para a Esquizofrenia em 50, 7 % da amostra (grupo 1 n=66) (**Figura 1**). 60,6% desses pacientes (n=40) demonstraram sorologia reagente para *T. gondii*, com 50% deles (n=20) apresentando alta concentração de anticorpos IgG ($> 200,00$ UI/ml). Dos pacientes com níveis mais altos de concentração de anticorpos, 50% (n=10) estavam em tratamento com Risperidona, 30% (n=06) com Haloperidol e 20% (n=4) outras medicações (**Figura 2**) Os extratos dos sintomas psíquicos indicaram uma mediana de 09 para a síndrome positiva e de 28 para a síndrome negativa, com 68,1% (n=45) dos pacientes do grupo 1 apresentando sintomas agudos para a síndrome positiva e 31,8% (n=21) exibindo sintomas agudos para a síndrome negativa.

Em relação ao grupo 2, 49,2% dos pacientes que compuseram a amostra apresentaram psicometria PANSS com níveis menos acentuados da sintomatologia para Esquizofrenia, e portanto, foram reunidos neste grupo 2 (n=64). 65, 6% deles obtiveram sorologia reagente para *T. gondii* (n=42) (**Figura 3**). 5,2% desses pacientes (n=19) exibiram concentração de anticorpos > 200,00 UI/ml. Desses, 36,8% estavam em tratamento com Risperidona (n=7), 36, 8% com Haloperidol (n=7) e 26,4% com Olanzapina. Os extratos dos sintomas psíquicos indicaram uma mediana de 14 para a síndrome positiva e de 22 para a síndrome negativa, com 87,5% (n=56) dos pacientes do grupo 1 apresentando sintomas mais leves para a síndrome positiva e 12,5% (n=08) exibindo sintomas mais finos para a síndrome negativa.

As frequências do tratamento com essas medicações foram significativamente maiores quando comparadas com outras ($p < 0,0001$), com diferenças estatisticamente significativas para o uso de Risperidona (valor de $p = 0,007$; OR = 2,59; IC 95% = 2,62-12,43), Haloperidol (valor de $p = 0,008$; OR = 2,758; IC 95% = 1,11-8,14) e Olanzapina (p -valor = 0,018; OR = 2,522; IC 95% = 1,85-7,34) em comparação com outros medicamentos. O valor de Nagelkerke r^2 foi 0,040. Foi encontrada maior frequência de uso em pacientes com agudização dos sintomas (67%; n = 44) e menor em pacientes com remissão de sintomas negativos (14,96%; n = 63) . Esses resultados podem ser visualizados na **Tabela 1**.

DISCUSSÃO

Após a identificação da influência dos receptores serotoninérgicos na melhora dos sintomas negativos da Esquizofrenia, antipsicóticos atípicos foram desenvolvidos incorporando o antagonismo da dopamina e da serotonina. A risperidona tornou-se um tratamento de primeira linha para a Esquizofrenia devido ao seu perfil preferencial de efeitos colaterais. Age como um antagonista combinado dos receptores 5-HT_{2A} (serotoninérgicos) e D₂ (dopaminérgicos). Está na lista de medicamentos essenciais da OMS por seu equilíbrio entre eficácia, segurança, tolerabilidade e custo-benefício. Desde então é comumente usada no tratamento do transtorno por apresentar ação prolongada e potencial expressivo para a estabilização do quadro clínico de pacientes com Esquizofrenia. Alterações nos níveis de dopamina são relatadas em hospedeiros infectados com *T. gondii*. O parasito tem sido reconhecido por aumentar várias vezes a produção de dopamina no cérebro.^{20,21}

Em nossa amostra, a maior parte dos pacientes com sintomas esquizofrênicos acentuados (60,6%) exibiram sorologia reagente para *T. gondii*. O tratamento com risperidona estava presente em 50% daqueles que apresentaram infecção crônica, com alta concentração de anticorpos (> 200,00 UI/ml). Isso nos leva à consideração de que a ação antipsicótica da medicação sobre os receptores D₂, também pode estar modulando o sistema imunológico desses pacientes, impedindo a formação de taquizoítos, por inibir a reativação e a replicação de *T. gondii*. Conforme demonstrado pela literatura um dos fatores que recebe destaque na etiologia da Esquizofrenia é o desequilíbrio entre os processos pró-oxidantes e antioxidantes. A caracterização imunológica de

pacientes com Esquizofrenia demonstra que os níveis plasmáticos de SOD, IL-2 e IL-6 encontram-se elevados nesses pacientes e que essa elevação pode ser relevante para a resposta ao tratamento medicamentoso, pois está correlacionada à severidade dos sintomas.^{28,29} A risperidona age sobre o sistema imunológico aumentando a atividade de SOD, e em combinação, atua nos níveis de produção de macrófagos IL-2 e IL-6.^{28,29} Sugerimos que esse mecanismo psiconeuroimunológico está resultando num potencial inibitório sobre a inflamação. Isso explicaria a interação entre a situação da sintomatologia para a Esquizofrenia, o tratamento medicamentoso e a concentração de anticorpos nesses pacientes.

30% (n=6) dos pacientes do grupo 1 estavam em tratamento antipsicótico com haloperidol em comparação com 36, 8% (n=7) do grupo 2. A olanzapina também aparece como tratamento expressivo para os dois grupos. Esses fármacos são usados ostensivamente para o tratamento da Esquizofrenia. Também apresentam como base de seu efeito terapêutico o antagonismo de dopamina no receptor inibitório D2³⁰. Os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à regulação da imunidade inata do SNC passam por modulação astrocitária da via DRD2 através da proteína gliótica α B-cristalina³¹. α B-cristalina é reconhecida por sua ação nos processos neuroinflamatórios³². Seu mecanismo de ação envolve a contenção da resposta de macrófagos pró-inflamatórios potencialmente prejudiciais para a regeneração de componentes do sistema nervoso³³.

Esses antipsicóticos apresentam atividade antitoxoplasmática^{34,35}. O fato de reduzirem a produção de macrófagos sugere que podem inibir a inflamação e impedir a reativação da infecção³⁵⁻³⁸. A combinação da concentração de

anticorpos, o tratamento medicamentoso e a gravidade clínica da Esquizofrenia em nossa amostra nos leva à sugestão da disfunção imune implicada no transtorno.

Esquizofrenia e neuroinflamação

É necessário avaliar como as medicações utilizadas em nossa amostra afetam a modulação subjacente no sistema imunológico desses pacientes. A neurodegeneração está intimamente relacionada à inflamação no sistema nervoso central³⁹. Marcadores inflamatórios como citocinas pró-inflamatórias são fatores etiológicos bem conhecidos para transtornos psiquiátricos, incluindo Esquizofrenia⁴⁰. A comparação entre a concentração de anticorpos, sintomatologia psíquica e medicação pode ser enriquecida pela mensuração de citocinas pró-inflamatória em hospedeiros humanos com Esquizofrenia⁴¹. No total geral de nossa amostra, 59 (45,3%) dos participantes demonstraram sorologia reagente para *T.gondii* com 39 (30%) apresentando alta concentração de anticorpos IgG (> 200,00 UI/ml). As medicações indicadas (Risperidona, Haloperidol e Olanzapina) mais utilizadas desempenham seu papel secundário em células da microglia⁴². Como demonstrado, a microglia desempenha um papel importante no processo inflamatório no SNC^{22-25,43}. A atividade descontrolada de citocinas pró-inflamatórias e microglia pode induzir Esquizofrenia em conjunto com vulnerabilidade genética e neurotransmissores glutamatérgicos³⁹⁻⁴⁴.

Vários estudos têm investigado os possíveis efeitos dos antipsicóticos na neuroinflamação^{20-27, 38-40}. Estudos com camundongos indicam que os cistos de *T.*

gondii são mais abundantes na amígdala do que em outras regiões do cérebro. Camundongos infectados apresentam inibição da reação de medo. Sua aversão natural à urina do gato (hospedeiro definitivo e sexuado para *T. gondii*) é suprimida, fazendo com que o ciclo de vida do parasito se reinicie no intestino do gato⁴¹⁻⁴⁸. Em humanos isso pode estar relacionado com a homeostase implicada na inclinação para o suicídio em superpopulações e na inclinação para transtornos mentais⁴⁹. Além disso os taquizoítos podem invadir células nervosas como neurônios, astrócitos e células da micróglia e cerebelo^{48,49}. Os taquizoítos intracelulares manipulam vários sinais de mecanismos envolvidos na apoptose, funções antimicrobianas e maturação de células imunes⁴¹⁻⁴⁹. Os níveis de dopamina são 14% maiores em camundongos com infecção crônica⁴⁸. Para além da questão do equilíbrio entre os neurotransmissores, a neuroinflamação emerge como fator de destaque entre a questão dos transtornos psiquiátricos e a regulação do desequilíbrio de superpopulações humanas⁵⁰⁻⁵³. Além disso relatórios indicam que o haloperidol inibe o crescimento de *toxoplasma in vitro*⁵⁴.

Esquizofrenia e psiconeuroimunologia

Outro fator de destaque em nossa análise é que a maior parte dos pacientes do grupo 1 apresentaram sorologia reagente para *T. gondii*. A psicometria PANSS para os pacientes desse grupo indica níveis mais acentuados para a sintomatologia da Esquizofrenia. É necessário observar esse fenômeno partindo não apenas do nível de organização biológica para o do funcionamento mental, mas também de seu contrário. A comunicação bidirecional entre o

funcionamento mental e os sistemas imunológico e neuroendócrino tem recebido luz de disciplinas como a psiconeuroimunologia^{55,56}. Estados emocionais e psicológicos com sintomas de morfologia múltipla como tristeza, ansiedade, pavor, preocupação, inquietação, entre outros, se destacam como condições reativas de resposta psicológica com extensões biológicas associadas a mecanismos de defesa⁵⁵. Esses modelos de integração têm sido considerados elementos chave para a sobrevivência e evolução das espécies⁵⁶. Também são utilizados com frequência como ponto de partida para a maioria dos estudos da Psicofisiologia, Psicossomática e Psicoimunologia⁵⁵⁻⁵⁷.

A hipótese de que traumas psíquicos e estados emocionais podem predispor à imunodeficiência é confirmada na comunidade científica⁵⁸⁻⁶⁰. Alterações em estados comportamentais e emocionais, geralmente causadas por estresse ou depressão, desencadeiam modelos complexos de alterações neurobiológicas que estão associadas a uma maior suscetibilidade ao desencadeamento e progressão de vários processos fisiopatológicos⁶¹⁻⁶³. Esses achados se complementam ao observarmos o papel da reativação da infecção por *T. gondii*.

O funcionamento psicológico está influenciando as bases neurobiológicas, e estas, por sua vez, estão exercendo múltiplas funções no sistema imunológico, regulando-o e modulando-o no nível orgânico, e vice-versa. São necessários ensaios prospectivos que avaliem com as condições emocionais e sintomas psicológicos estão influenciando os aspectos de defesa imunológica nesses pacientes. A associação de variáveis Psicossomáticas também pode ser relacionada com a farmacologia e fornecer informações importantes para a avaliação inflamatória de pacientes com Esquizofrenia e outras doenças

mentais⁶⁰⁻⁶⁶. Essa é uma limitação apresentada pelo nosso estudo. Ainda não foram avaliados fatores, como o histórico de trauma, por exemplo. É plausível que haja também um envolvimento de traços de personalidade, do estilo relacional, de estados emocionais diversos e dos acontecimentos vividos. Essa pode ser uma informação importante para a ampliação da já marcada zona de integração entre os estados mentais, imunológicos e neuroendócrinos.

CONCLUSÃO

Pacientes com sintomas mais graves para Esquizofrenia em tratamento com risperidona, haloperidol e olanzapina apresentam maior concentração de anticorpos anti *T. gondii* sem reativação da infecção. Assinalamos a hipótese de que esses antipsicóticos estão alterando as concentrações de anticorpos anti-*T. gondii* nesses pacientes e podem ser eficazes para a prevenção de alterações psíquicas associadas à infecção por *T. gondii*, corroborando a observação de que drogas antipsicóticas utilizadas no tratamento da Esquizofrenia inibem a reativação de taquizoítos. Sugerimos que a atividade antipsicótica realizada pela ação medicamentosa pode ser alcançada, ou aumentada, por inibir a replicação e reativação de *T. gondii*. São necessários novos estudos que avaliem a ação dos antipsicóticos sobre citocinas pró-inflamatórias envolvidas na etiologia da Esquizofrenia.

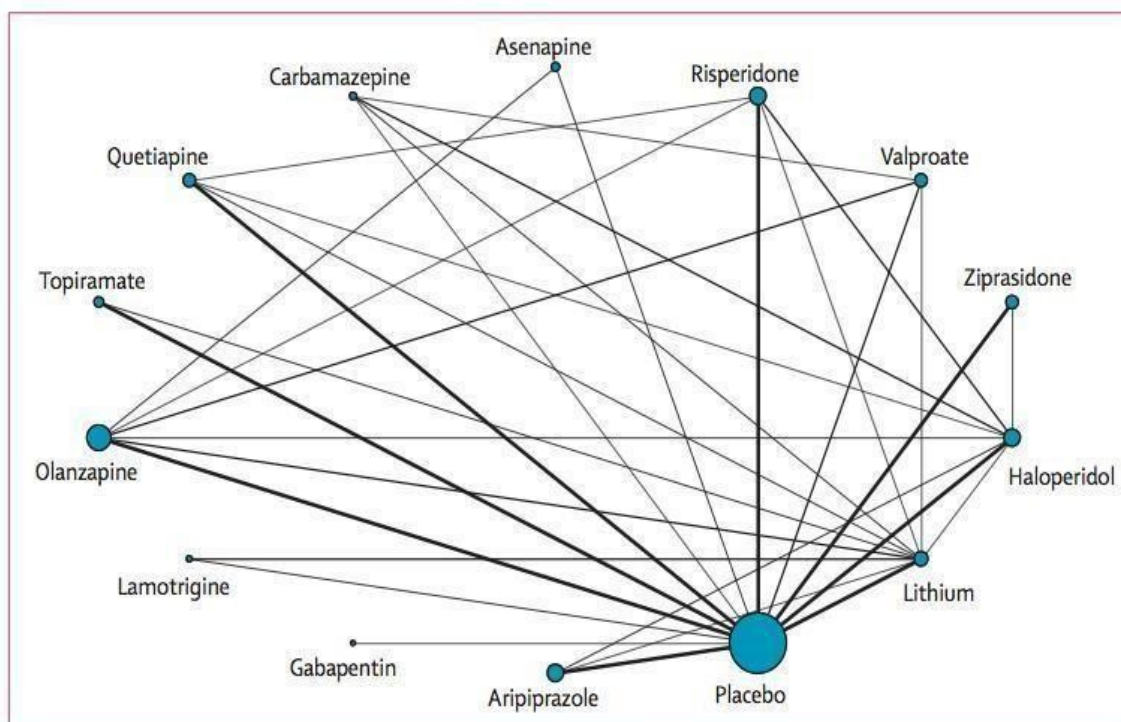
Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Ministério da Educação – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (Bolsa CAPES) para GSC. Este estudo foi financiado por bolsas de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2020/09891-9) para GMAF, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação do Brasil – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq #303281/2020-0 para CCB). As opiniões, suposições e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente as opiniões dessas agências. Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, na coleta e análise de dados, na decisão de publicação ou na preparação do artigo.

Disponibilidade de dados e materiais: Não há dados adicionais. Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis no autor correspondente, GSC, mediante solicitação razoável.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito potencial de interesses.

Contribuição dos Autores: GSC e CCB foram responsáveis pela concepção e desenho do estudo. GMAF, FAB, CAA e CCB realizaram a revisão teórica do artigo. LC foi responsável pelas análises estatísticas. GSC foi responsável pela coleta, análise dos dados e redação do artigo. Todos os autores leram e aprovaram o artigo final.



A largura das linhas e o tamanho dos nós é proporcional às frequências

Figura 1. Rede de comparações de meta-análise de tratamentos com antipsicóticos. (Adaptado de Cipriani et al)⁶⁶

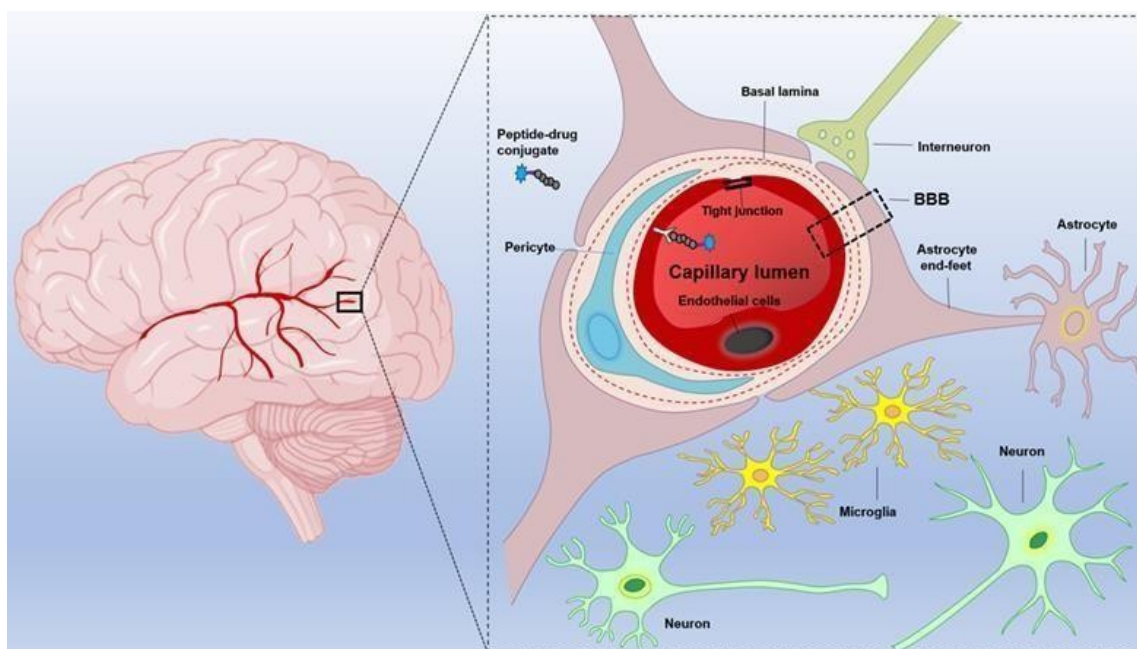


Figura 2. Ligações de transporte peptídeo-droga mediam a distribuição do medicamento através da barreira hematoencefálica (Adapatado de Zhou et al)²⁷.

Tabela 1. Diferenças para pacientes com agudização e remissão de sintomas e frequências de antipsicóticos

EQZ	Agudização de Sintomas Positivos	Remissão de Sintomas Negativos	
%	67 (n:44)	37(n:63)	
Frequência de antipsicóticos			
	Risperidona	Haloperidol	Olanzapina
p-value	0.007	0.008	0.018
OR	2,59	2,758	2.522
(95%) CI	2.51-11.32	1.10-7.13	1.74-6.23

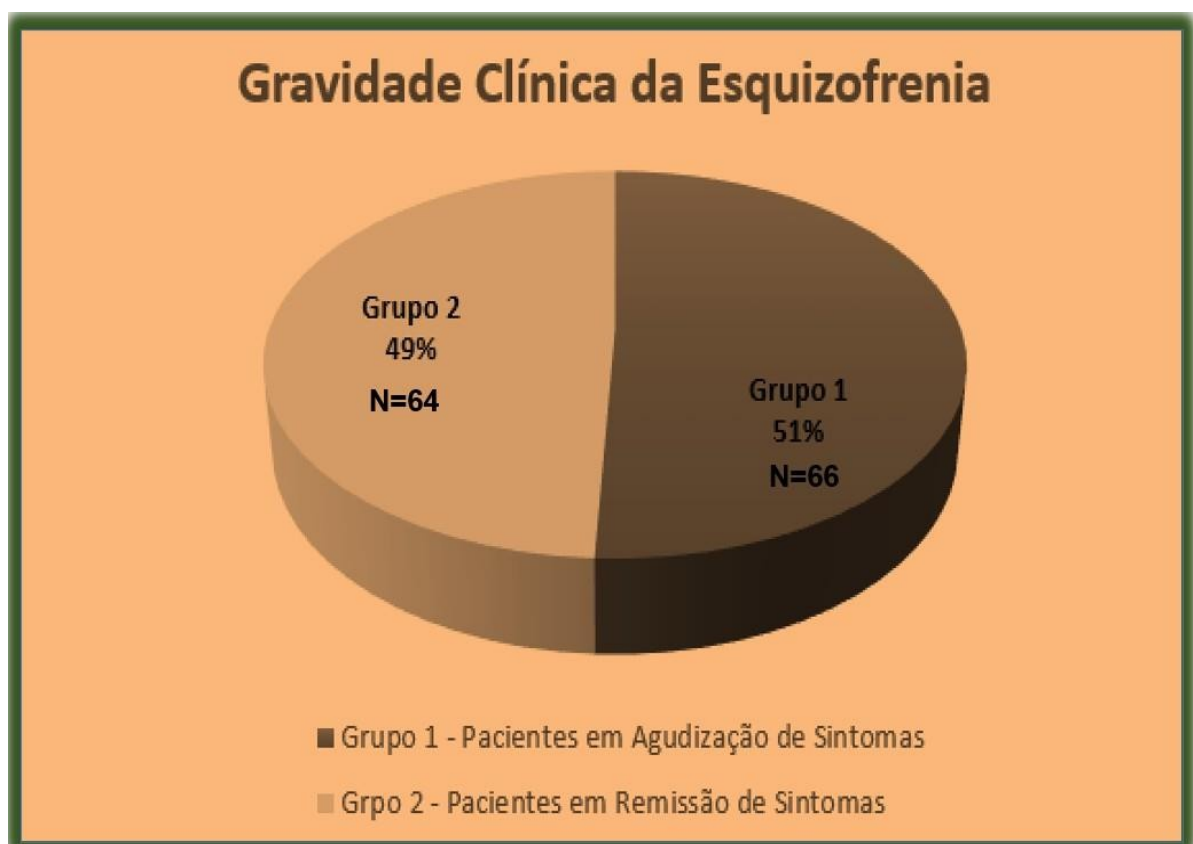


Figura 3. Gravidade clínica da Esquizofrenia

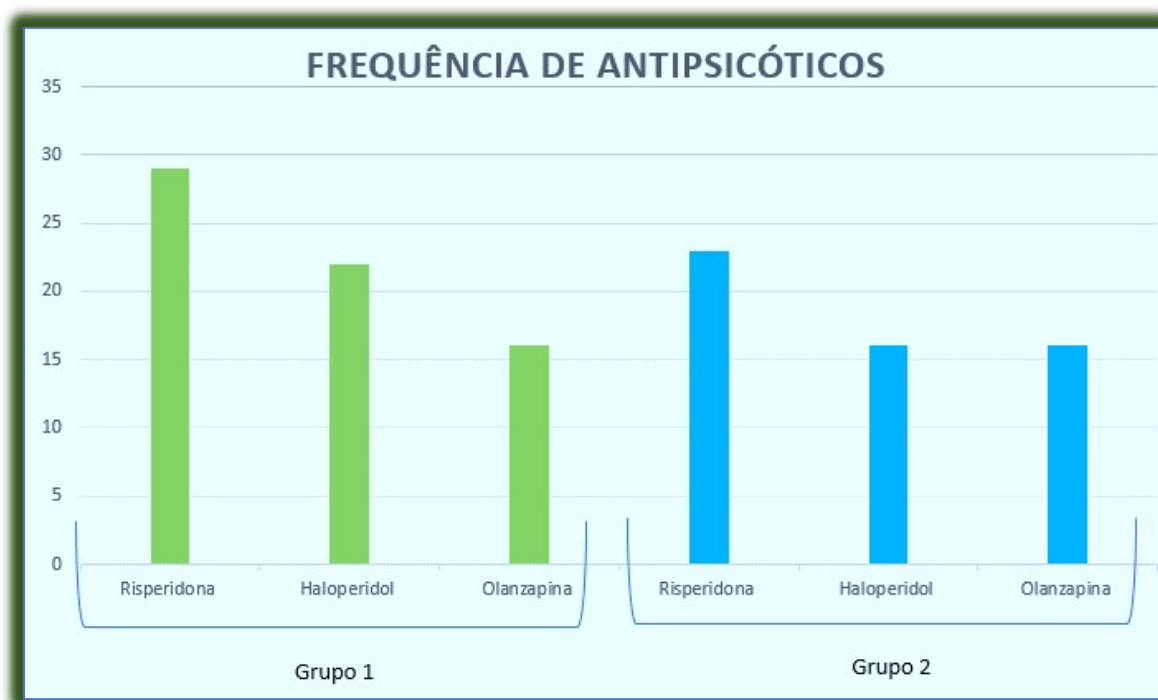


Figura 4. Frequência de antipsicóticos na amostra

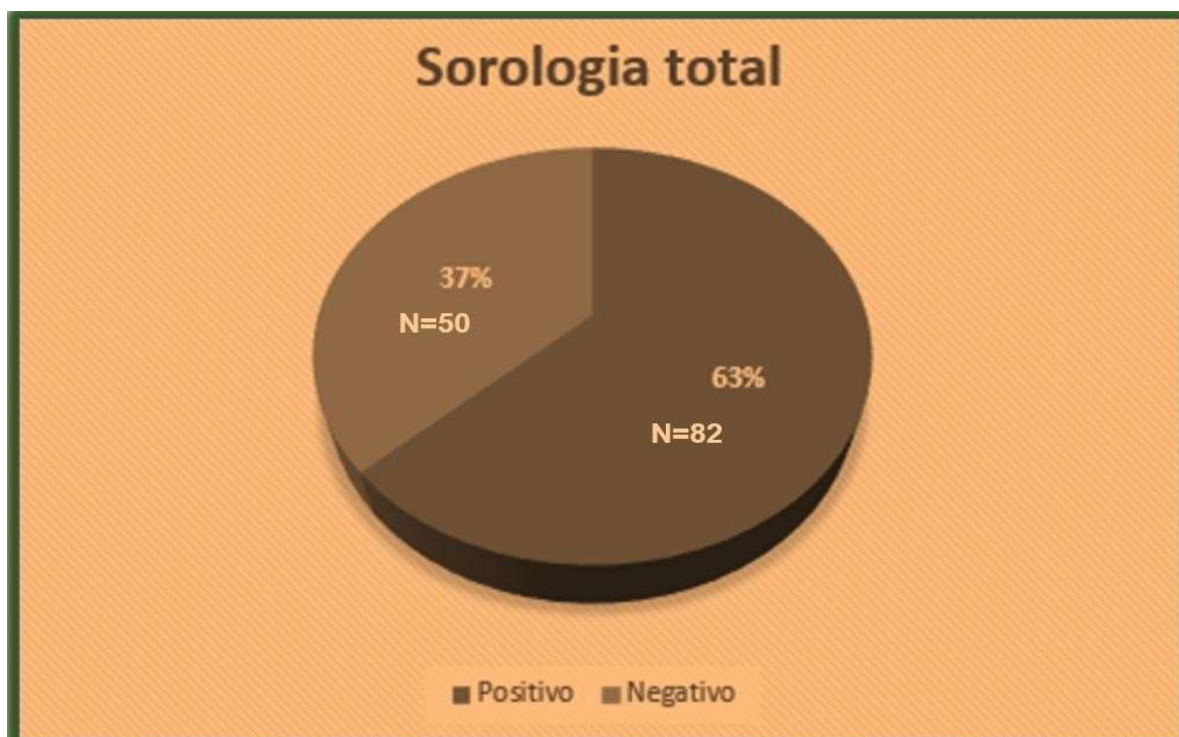


Figura 5. Sorologia para *T. gondii* presente na amostra

REFERÊNCIAS

1. Richetto J, Meyer U. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability. *Biol Psychiatry*. 2021 Feb 1;89(3):215-226. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.03.008. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32381277.
2. Hung CC, Lin CH, Lane HY. Cystine/Glutamate Antiporter in Schizophrenia: From Molecular Mechanism to Novel Biomarker and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 8;22(18):9718. doi: 10.3390/ijms22189718. PMID: 34575878; PMCID: PMC8466274.
3. Gonzalez I, Polvillo R, Ruiz-Galdon M, Reyes-Engel A, Royo JL. Dysmorphic contribution of neurotransmitter and neuroendocrine system polymorphisms to subtherapeutic mood states. *Brain Behav*. 2019 Feb;9(2):e01140. doi: 10.1002/brb3.1140. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30656852; PMCID: PMC6379594.
4. Lindgren M, Torniainen-Holm M, Härkänen T, Dickerson F, Yolken RH, Suvisaari J. The association between toxoplasma and the psychosis continuum in a general population setting. *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:329-335. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.052. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711477.
5. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-Analysis of Anti-Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Jul;41(4):989-98. doi: 10.1093/schbul/sbu159. Epub 2014 Nov 9. PMID: 25385789; PMCID: PMC4466176.
6. Yolken R, Torrey EF, Dickerson F. Evidence of increased exposure to Toxoplasma gondii in individuals with recent onset psychosis but not with

- established schizophrenia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 6;11(11):e0006040. doi: 10.1371/journal.pntd.0006040. PMID: 29108011; PMCID: PMC5690692.
7. Hann B, Kott PS, Hughes A, McKeon R, Blanco C, Compton WM (2016) Estimating the rates of deaths by suicide among adults who attempt suicide in the United States. *J Psychiatr Res*. 77:125–133.
 8. Flegr, J., & Horáček, J. (2020). Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. *Frontiers in psychiatry*, 10, 1012. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.01012>
 9. Erickson, L. D., Brown, B. L., Gale, S. D., & Hedges, D. W. (2021). Association between *Toxoplasma gondii* seropositivity and serointensity and brain volume in adults: A cross-sectional study. *PloS one*, 16(2), e0245994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245994>
 10. Bertachini, A.L.L., Januario, G.C., Novi, S.L. *et al.* Hearing brain evaluated using near-infrared spectroscopy in congenital toxoplasmosis. *Sci Rep* 11, 10135 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89481-0>
 11. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and Brawn: *Toxoplasma* Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. *Trends Parasitol*. 2017 Jul;33(7):519-531. doi: 10.1016/j.pt.2017.04.001. Epub 2017 May 5. PMID: 28483381; PMCID: PMC5549945.
 12. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MW, Lutter R, van Gool T, Yolken R, Szoke A, Leboyer M, de Haan L. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Sep;132(3):161-79. doi: 10.1111/acps.12423. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25877655.

13. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC, McConkey GA; *Toxoplasma gondii* infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour? *J Exp Biol* 1 January 2013; 216 (1): 99–112. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.074716>
14. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: A concise review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019, 1437(1) doi: 10.1111/nyas.13728
15. Kezai AM, Lecoer C, Hot D, Bounechada M, Alouani ML, Marion S. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria. *Psychiatry Res.* 2020 Sep;291:113293. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113293. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32763550.
16. Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese Society of Neuropsychopharmacology: "Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia". *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021 Sep;41(3):266-324. doi: 10.1002/npr2.12193. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34390232; PMCID: PMC8411321.
17. Hishimoto A, Yasui-Furukori N, Sekine D, Matsukawa M, Yamada S. Treatment Discontinuation Among Patients with Schizophrenia Treated with Brexpiprazole and Other Oral Atypical Antipsychotics in Japan: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):4299-4314. doi: 10.1007/s12325-022-02252-9. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35904721; PMCID: PMC9402511.
18. Maric NP, Jovicic MJ, Mihaljevic M, Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug Dev Res.* 2016 Nov;77(7):357-367. doi: 10.1002/ddr.21337. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27633376.

19. Stroup TS. Clozapine and Evidence-Based Psychopharmacology for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019 Oct 1;76(10):1007-1008. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1656. PMID: 31365031.
20. Rahimian R, Wakid M, O'Leary LA, Mechawar N. The emerging tale of microglia in psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Dec;131:1-29. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.023. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34536460.
21. Barichello T, Simoes LR, Quevedo J, Zhang XY. Microglial Activation and Psychotic Disorders: Evidence from Pre-clinical and Clinical Studies. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:161-205. doi: 10.1007/7854_2018_81. PMID: 30828767.
22. Amato S, Arnold A. Modeling Microglia Activation and Inflammation-Based Neuroprotectant Strategies During Ischemic Stroke. *Bull Math Biol*. 2021 May 12;83(6):72. doi: 10.1007/s11538-021-00905-4. PMID: 33982158
23. Fleisher-Berkovich S, Battaglia V, Baratta F, Brusa P, Ventura Y, Sharon N, Dahan A, Collino M, Ben-Shabat S. An Emerging Strategy for Neuroinflammation Treatment: Combined Cannabidiol and Angiotensin Receptor Blockers Treatments Effectively Inhibit Glial Nitric Oxide Release. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 13;24(22):16254. doi: 10.3390/ijms242216254. PMID: 38003444; PMCID: PMC10671332.
24. Chamera K, Curzytek K, Kamińska K, Trojan E, Basta-Kaim A. Quetiapine Ameliorates MIA-Induced Impairment of Sensorimotor Gating: Focus on Neuron-Microglia Communication and the Inflammatory Response in the Frontal Cortex of Adult Offspring of Wistar Rats. *Cells*. 2022 Sep 7;11(18):2788. doi: 10.3390/cells11182788. PMID: 36139363; PMCID: PMC9496681.

25. Chamera K, Curzytek K, Kamińska K, Trojan E, Leśkiewicz M, Tylek K, Regulska M, Basta-Kaim A. Insights into the Potential Impact of Quetiapine on the Microglial Trajectory and Inflammatory Response in Organotypic Cortical Cultures Derived from Rat Offspring. *Biomedicines*. 2023 May 9;11(5):1405. doi: 10.3390/biomedicines11051405. PMID: 37239076; PMCID: PMC10216789.
26. de Bartolomeis A, Ciccarelli M, De Simone G, Mazza B, Barone A, Vellucci L. Canonical and Non-Canonical Antipsychotics' Dopamine-Related Mechanisms of Present and Next Generation Molecules: A Systematic Review on Translational Highlights for Treatment Response and Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 21;24(6):5945. doi: 10.3390/ijms24065945. PMID: 36983018; PMCID: PMC10051989.
27. Zhou X, Smith QR, Liu X. Brain penetrating peptides and peptide-drug conjugates to overcome the blood-brain barrier and target CNS diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2021 Jul;13(4):e1695. doi: 10.1002/wnan.1695. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33470550.
28. Martin HL, Alsaady I, Howell G, Prandovszky E, Peers C, Robinson P, McConkey GA. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience*. 2015 Oct 15;306:50-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.005. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26297895; PMCID: PMC4577654.
29. 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. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21957440; PMCID: PMC3177840.

30. Zhang XY, Zhou DF, Qi LY, Chen S, Cao LY, Chen Da C, et al. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(1):177-84.
31. Wu Z, Liu Q, Zhang Y, Guan X, Xiu M, Zhang X. Superoxide Dismutase, BDNF, and Cognitive Improvement in Drug-Naive First-Episode Patients With Schizophrenia: A 12-Week Longitudinal Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Feb 11;25(2):128-135. doi: 10.1093/ijnp/pyab065. PMID: 34622272; PMCID: PMC8832226.
32. Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Mar 15;8(3):444-453. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00018. Epub 2017 Feb 15. Erratum in: *ACS Chem Neurosci*. 2017 Jun 21;8(6):1429. PMID: 28170220.
33. Guo YS, Liang PZ, Lu SZ, Chen R, Yin YQ, Zhou JW. Extracellular α B-crystallin modulates the inflammatory responses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 Jan 1;508(1):282-288. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.024. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30497777.
34. Lim EF, Hoghooghi V, Hagen KM, Kapoor K, Frederick A, Finlay TM, Ousman SS. Presence and activation of pro-inflammatory macrophages are associated with CRYAB expression in vitro and after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation*. 2021 Mar 24;18(1):82. doi: 10.1186/s12974-021-02108-z. PMID: 33761953; PMCID: PMC7992798.
35. Xia QP, Cheng ZY, He L. The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. *Int Immunopharmacol*. 2019 Nov;76:105908. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105908. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622861.
36. Fond G, Macgregor A, Tamouza R, Hamdani N, Meary A, Leboyer M,

- Dubremetz JF. Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Mar;264(2):179-83. doi: 10.1007/s00406-013-0413-4. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23771405.
37. Neville AJ, Zach SJ, Wang X, Larson JJ, Judge AK, Davis LA, Vennerstrom JL, Davis PH. Clinically Available Medicines Demonstrating Anti-Toxoplasma Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec;59(12):7161-9. doi: 10.1128/AAC.02009-15. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26392504; PMCID: PMC4649158.
38. Neville AJ, Zach SJ, Wang X, Larson JJ, Judge AK, Davis LA, Vennerstrom JL, Davis PH. Clinically Available Medicines Demonstrating Anti-Toxoplasma Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec;59(12):7161-9. doi: 10.1128/AAC.02009-15. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26392504; PMCID: PMC4649158.
39. Treuer T, Martenyi F, Karagianis J. Parasitosis, dopaminergic modulation and metabolic disturbances in schizophrenia: evolution of a hypothesis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Oct;28(5):535-40. PMID: 17984933.
40. Stuckey SM, Ong LK, Collins-Praino LE, Turner RJ. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke? *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 3;22(23):13101. doi: 10.3390/ijms222313101. PMID: 34884906; PMCID: PMC8658328.
41. Ramírez-Jirano LJ, Velasco-Ramírez SF, Pérez-Carranza GA, Domínguez-Díaz C, Bitzer-Quintero OK. Citocinas y sistema nervioso: relación con la Esquizofrenia [Cytokines and nervous system: relationship with schizophrenia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019 Jul 31;57(2):107-112. Spanish. PMID: 31618565.

42. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:49-66. doi: 10.1007/7854_2018_88. PMID: 31115797.
43. Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation*. 2021 Nov 6;18(1):258. doi: 10.1186/s12974-021-02309-6. PMID: 34742308; PMCID: PMC8571840.
44. Caruso G, Grasso M, Fidilio A, Tascetta F, Drago F, Caraci F. Antioxidant Properties of Second-Generation Antipsychotics: Focus on Microglia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Dec 12;13(12):457. doi: 10.3390/ph13120457. PMID: 33322693; PMCID: PMC7764768.
45. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:277-86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23123365.
46. Pandurangi AK, Buckley PF. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:227-244. doi: 10.1007/7854_2019_91. PMID: 30993585.
47. Buckley PF. Neuroinflammation and Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Jul 3;21(8):72. doi: 10.1007/s11920-019-1050-z. PMID: 31267432.
48. Murphy CE, Walker AK, Weickert CS. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B. *Transl Psychiatry*. 2021 Oct 14;11(1):528. doi: 10.1038/s41398-021-01607-0. PMID: 34650030; PMCID: PMC8516884.
49. Desmettre T. Toxoplasmosis and behavioural changes. *J Fr Ophtalmol*.

- 2020 Mar;43(3):e89-e93. doi: 10.1016/j.jfo.2020.01.001. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31980266.
50. Soleymani E, Faizi F, Heidarimoghadam R, Davoodi L, Mohammadi Y. Association of *T. gondii* infection with suicide: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020 May 24;20(1):766. doi: 10.1186/s12889-020-08898-w. PMID: 32448258; PMCID: PMC7245947.
 51. M.A. Hixon, Carrying Capacity, Editor(s): Sven Erik Jørgensen, Brian D. Fath, *Encyclopedia of Ecology*, Academic Press, 2008, Pages 528-530, ISBN 9780080454054, <https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00468-7>.
 52. Reno E, Brown TL, Betz ME, Allen MH, Hoffercker L, Reitinger J, Roach R, Honigman B. Suicide and High Altitude: An Integrative Review. *High Alt Med Biol*. 2018 Jun;19(2):99-108. doi: 10.1089/ham.2016.0131. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29161114.
 53. Laurence Mueller, Chapter Three - 1920 A theory of density-dependent population growth is formulated, Editor(s): Laurence Mueller, *Conceptual Breakthroughs in Evolutionary Ecology*, Academic Press, 2020, Pages 7-8, ISBN 9780128160138, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816013-8.00003-X>
 54. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res*. 2003 Aug 1;62(3):237-44. doi: 10.1016/s0920-9964(02)00357-2. PMID: 12837520
 55. Saniotis A. Comment on «Psychoneuroimmunology of mental disorders». *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021 Jan-Mar;14(1):71. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2019.11.003. Epub 2019 Dec 25. PMID:

31882352.

56. Soria V, Uribe J, Salvat-Pujol N, Palao D, Menchón JM, Labad J. Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2018 Apr-Jun;11(2):115-124. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.07.006. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993125.
57. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:34-39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298803; PMCID: PMC7152874.
58. Ahrens C, Schiltenswolf M, Wang H. Zytokine im psychoneuroendokrinoimmunologischen Kontext unspezifischer muskuloskeletaler Schmerzen [Cytokines in psychoneuroendocrine immunological context of nonspecific musculoskeletal pain]. *Schmerz*. 2012 Aug;26(4):383-8. German. doi: 10.1007/s00482-012-1153-5. PMID: 22752358.
59. Bae, Y. S., Shin, E. C., Bae, Y. S., & Van Eden, W. (2019). Editorial: Stress and Immunity. *Frontiers in immunology*, 10, 245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00245>
60. Danese, A., & J Lewis, S. (2017). Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma?. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99–114. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>
61. Entringer S, de Punder K, Overfeld J, Karaboycheva G, Dittrich K, Buss C, Winter SM, Binder EB, Heim C. Immediate and longitudinal effects of maltreatment on systemic inflammation in young children. *Dev*

Psychopathol. 2020 Dec;32(5):1725-1731. doi:
10.1017/S0954579420001686. PMID: 33427162

62. Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2019). The mind-body problem: Circuits that link the cerebral cortex to the adrenal medulla. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(52), 26321–26328. Advance online publication. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902297116>
63. Michailov Y, Lunenfeld E, Kapilushnik J, Friedler S, Meese E, Huleihel M. Acute Myeloid Leukemia Affects Mouse Sperm Parameters, Spontaneous Acrosome Reaction, and Fertility Capacity. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):219. doi: 10.3390/ijms20010219. PMID: 30626098; PMCID: PMC6337746.
64. Fava GA, Cosci F, Sonino N. Current Psychosomatic Practice. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):13-30. doi: 10.1159/000448856. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884006.
65. Dickerson F, Origoni A, Schweinfurth LAB, Stallings C, Savage CLG, Sweeney K, Katsafanas E, Wilcox HC, Khushalani S, Yolken R. Clinical and Serological Predictors of Suicide in Schizophrenia and Major Mood Disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2018 Mar;206(3):173-178. doi: 10.1097/NMD.0000000000000772. PMID: 29474231.
66. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 Oct 8;378(9799):1306-15. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21851976.

Resumo I

CAMARGOS, Gláucio Silva et al. EVALUATION OF MIRNA 132B EXPRESSION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA INFECTED BY TOXOPLASMA GONDII.

In: Anais do XXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia.

Anais...Aracaju (SE) Universidade Tiradentes - Unit, 2023. Disponível em:

<https://www.even3.com.br/anais/parasito-2023-280030/610713-EVALUATION-OF-MIRNA-132B-EXPRESSION-IN-PATIENTS-WITH-SCHIZOPHRENIA-INFECTED-BY-TOXOPLASMA-GONDII>.

DOI.10.29327/1237327.1-2 / ISBN 978-85-5722-766-8

Evaluation of miRNA 132b expression in patients with schizophrenia infected by *Toxoplasma gondii*

Gláucio Silva Camargos^{1,3}, Vitória Caroline Moreno dos Santos¹, Geraldo Magela de Faria Junior³, Fábio Aparecido Borghi², Carolina Andreazza de Almeida³, Luiz Carlos de Mattos³, Gerardo Maria de Araújo Filho^{1,2}, Cinara Cássia Brandão³

¹*Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP);* ²*Ambulatório de Psiquiatria – Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME);* ³*Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto*

A severe mental illness termed schizophrenia is characterized by delusions, hallucinations, and a loss of volitional capacity. Its complex etiology includes both hereditary and environmental factors. Recent studies indicate a connection

between *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia. Additionally, studies of miR-132b have been related to neurological illnesses such schizophrenia and *T. gondii* encephalopathy. The aim of this study was to evaluate the expression level of miR-132b in toxoplasmosis in patients with schizophrenia. We selected 30 schizophrenia diagnosed patients (Group G1) from the Psychiatry Outpatient Clinic of Hospital de Base de São José do Rio Preto (FUNFARME-HB) and 30 healthy controls (Group G2) from the hospital's blood center. We performed serology anti-*T. gondii* by the ELISA method. Using commercial kits from Qiagen and Thermo Fisher, we conducted microRNA extraction, and reverse transcription (cDNA) in accordance with the manufacturer's instructions. As an endogenous control, the synthetic molecule cel mir 39 3p was added to each sample. We used the fórmula $2^{-\Delta\Delta ct}$ to calculate the microRNA 132b gene expression results from qRT-PCR amplification curves. We utilized the t student test to compare continuous variables. With a value greater than 70%, the ROC curve area was considered as excellent. A 95% confidence interval (CI) was used to all tests, and differences with p-values of 0.05 or above were regarded as statistically significant. Patients with schizophrenia had a mean age of 40.3 years (minimum 15; maximum 70; SD ± 14.5 years), median of 39.5. In the control group, the mean age was 31.4 years (minimum 19; maximum 56; SD ± 9.5 years) and median of 30.5. 20 (66.6%) of the patients with schizophrenia had IgM-/IgG, while 9 (30%) had negative IgM-/IgG-serology and only one (3.3%) patient had IgM+/IgG+. No patient had IgM+/IgG-. All patients in the control group had negative serology for toxoplasmosis. Compared to controls, patients with toxoplasmosis and schizophrenia had higher levels of miR-132b. In patients in group 1, the mean relative quantitation (RQ) of mir132b was 13.6 compared to 5.8 in the control group. With a p value of 0.0001,

the RQ difference between the G1 and G2 groups was statistically significant. The ROC curve showed an area of 80% with p value < 0.0001, cutoff > 13.12, with a sensitivity of 36.67%. The 95% CI of sensitivity ranged from 19.93 to 56.14%, with a specificity of 96.6. The 95% CI of the specificity 82.78 to 99.92% and the likelihood ratio value of 11. We come to the conclusion that miR-132b expression is increasing in toxoplasmosis in schizophrenia patients, supporting the idea that this miRNA could serve as a potential biomarker for the onset of schizophrenia. Studies are required to observe this manifestation in patients experiencing their first psychotic episode and on a larger scale.

Key-words: Schizophrenia; Toxoplasmosis; microRNA; *Toxoplasma gondii*.

Funding: FAPESP (2020/09891-9; 2018/09448-8; 2022/03443-0; 2121/11939-2)
CAPES; CNPq 303281/2020-0

RESUMO II

CAMARGOS, Gláucio Silva et al. MODULAÇÃO SUBJACENTE DE GABA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA INFECTADOS POR TOXOPLASMA GONDII. Ministério Da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. V SIMPÓSIO BRASILEIRO DE TOXOPLASMOSE II SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE TOXOPLASMOSE Da Saúde Única para a Saúde Pública: o futuro das políticas para a toxoplasmose 23 a 26 de novembro de 2021.

Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 102 p.: il. Acessível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vsimposio_brasileiro_toxoplasmose_iisimposio_internacional.pdf ISBN 978-65-5993-239-9.

Modulação Subjacente De GABA Em Pacientes Com Esquizofrenia Infectados Por Toxoplasma Gondii

Gláucio Silva Camargos^{1,3*}, Gerardo Maria de Araújo Filho¹, Mateus Afrânio Von Ancken Garcia¹, Fábio Aparecido Borghi², Cinara de Cássia Brandão³

¹*Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP);* ² *Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base de São José do Rio Preto;*

³*Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.*

*Autor correspondente - glaucio.camargos@edu.famerp.br

A associação de um subgrupo de pacientes com Esquizofrenia e a infecção por *Toxoplasma gondii* tem sido descrita na literatura mundial. Estudos demonstram que o parasito utiliza ácido gama-aminobutírico (GABA) como fonte de carbono para seu metabolismo, estimulando a motilidade de células dendríticas para facilitar sua disseminação. GABA é um inibidor do sistema nervoso central, regulando fluxo e tempo da neurotransmissão excitatória. Modificações nessa estrutura promovem alterações em neurotransmissores como dopamina e glutamato. Comparamos a infecção por *T. gondii* e o desfecho clínico psiquiátrico de acordo com o tratamento preconizado para a Esquizofrenia. Realizamos um estudo de série de casos com 5 pacientes diagnosticados com Esquizofrenia, selecionados aleatoriamente do Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Base de São José do Rio Preto, no período de outubro a novembro de 2020. O estudo foi aprovado pelo CEP-FAMERP CAAE 28371320.7.0000.5415. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Foram realizadas avaliações clínicas e psiquiátricas utilizando a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS). A evolução dos sintomas e o tratamento medicamentoso foram acompanhados pelos prontuários eletrônicos. Avaliações sorológicas para caracterizar os títulos de IgG e IgM anti-*T. gondii* foram feitas por ELISA e os resultados foram comparados. Todos os pacientes relatados apresentaram positividade e níveis elevados de IgG (>200,000) e IgM negativo (Razão P1= 0,437; P2=0,853; P3=0,614, P4=0,424; P5=0,801), 4 estavam em tratamento com ácido valpróico e 1 com haloperidol. A psicometria PANSS indicou remissão dos sintomas para todos eles. Indicamos a hipótese de que esses medicamentos, que atuam na concentração de GABA, estão alterando as concentrações de anticorpos anti-*T.*

gondii nesses pacientes e que o ácido valpróico pode ser eficaz para a prevenção de alterações psíquicas associadas à infecção por *T. gondii*, corroborando a observação de que drogas antipsicóticas utilizadas no tratamento da Esquizofrenia inibem a ativação de taquizoítos. Sugerimos que a atividade antipsicótica e estabilizadora de humor causada pela ação medicamentosa pode ser alcançada, ou aumentada, por inibir a replicação e reativação de *T. gondii*.

Palavras-chave: Esquizofrenia; GABA; *Toxoplasma gondii*.

Apoio financeiro: CAPES; CNPq 303281/2020-0; PIBIC-CNPq; FAPESP nº 2020/09891-9

Comentários finais

O objetivo geral deste estudo foi avaliar pacientes com Esquizofrenia observando a gravidade clínica do transtorno e o efeito subjacente da infecção crônica por *T. gondii* na Esquizofrenia utilizando o cruzamento de dados clínicos, sintomatológicos, psiquiátricos e sorológicos desses pacientes, analisando processos psicoimunológicos e possíveis biomarcadores implicados no transtorno.

A decisão de conduzir este estudo foi pautada no fato de que pacientes brasileiros apresentaram cepas específicas para a toxoplasmose cerebral grave e atípica, caracterizada por encefalite difusa sem lesões cerebrais extensas, sinalizando que um genótipo específico de *T. gondii* pode ter uma alta frequência nos casos em que o parasito se instala em regiões do cérebro. Isso ressalta a necessidade de investigar a associação entre os casos de infecção e a Esquizofrenia no país. Além disso, a região do noroeste paulista é conhecida por registrar altos índices de infecção por *T. gondii* em gestantes, o que estimula as investigações epidemiológicas, psicoimunológicas, genéticas e ambientais envolvidos na etiologia da Esquizofrenia. Nenhum estudo anterior havia sido conduzido nesse sentido na região. Esses foram aspectos importantes considerados na elaboração do projeto original.

Além disso, o Ambulatório de Transtornos Psicóticos do complexo FAMERP/FUNFARME é um centro de referência para essa região, recebendo pacientes psiquiátricos para tratamento ambulatorial e oferecendo tratamento multidisciplinar a pacientes com transtornos psicóticos, depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos de humor, Esquizofrenia,

sexualidade, usuários de drogas, Psiquiatria infantil, e ainda, uma triagem geral para encaminhamento destes pacientes aos tratamentos que mais necessitam. As ações desenvolvidas neste centro fazem parte de diretrizes para atendimentos pelo SUS para o qual são encaminhados os pacientes para diagnóstico, acompanhamento e tratamento em saúde mental.

As análises aqui apresentadas sublinham as conexões entre estados mentais, imunológicos e endossam os resultados atuais sobre as relações psiconeuroendócrinoimunológicas na base dos transtornos mentais, indicando que as relações entre a psiquê, eventos de vida, fatores ambientais e a resposta imunológica representam os níveis mais detalhados de interação entre esses sistemas. Poucos estudos dessa ordem foram conduzidos na região e não há relatos acessíveis sobre investigações anteriores envolvendo análise de sangue periférico de pacientes com Esquizofrenia associado à infecções. Os resultados apresentados no primeiro artigo fornecem a caracterização epidemiológica dos transtornos mentais nessa região.

As análises apresentadas no segundo artigo propõem um ciclo psiconeuroimunológico envolvendo *T. gondii*, em que o funcionamento psicológico, influenciado pela neurobiologia, afeta múltiplas funções do sistema imunológico através de sua modulação, e vice-versa. O sistema imunológico, influenciado por traumas e eventos psicológicos atravessa modulações que o tornam mais suscetível à infecções pelo parasito, e daí, a mudanças neurobiológicas que podem predispor à transtornos mentais como a Esquizofrenia. Esses dados fornecem informações que impactam diretamente o prognóstico e o tratamento de pacientes, indicando que a resposta à reativação intermitente em casos de infecção crônica tem sido associada a mecanismos

que regulam os sintomas da Esquizofrenia. Além disso corroboram que alterações de comportamento ou estados emocionais, muitas vezes causadas por estresse ou depressão, desencadeiam modelos complexos de interações psicofisiológicas que estão associadas a uma maior suscetibilidade para o desencadeamento e progressão de diversos processos fisiopatológicos. Esses achados se complementam no contexto da reativação da infecção por *T. gondii*.

O segundo artigo fornece evidências detalhadas sobre o cruzamento da gravidade clínica da Esquizofrenia *versus* infecção crônica, demonstrando que pacientes com infecção crônica apresentaram níveis elevados de traços psicóticos com agudização da Esquizofrenia. A literatura especializada indica que a caracterização imunológica de pacientes com Esquizofrenia está presente nesse processo como fator de destaque para o aumento dos níveis de dopamina, resultando em alterações nos níveis instintuais e psíquicos do hospedeiro. O resultado se manifesta como aumento da disposição agressiva, excitação e alteração na impulsividade. Essas são características propostas como fenótipos intermediários para quadros de confusão mental, rebaixamento de consciência e uma consequente disposição suicida subjacente. A regulação dopaminérgica apresenta relevância considerável para a resposta ao tratamento medicamentoso, pois está correlacionada à severidade dos sintomas.

Para mais, o terceiro artigo apresenta comparações significativas sobre o perfil sintomatológico de pacientes com Esquizofrenia e a infecção por *T. gondii* de acordo com o tratamento psiquiátrico utilizado, demonstrando que a maior parte dos pacientes que apresentaram sorologia reagente, com altos níveis de concentração de anticorpos anti *T. gondii*, sem, contudo, exibirem reativação da infecção, estavam em tratamento com o uso de antipsicóticos como

risperidona, haloperidol e olanzapina. Esses dados corroboram a hipótese de que esses antipsicóticos estão alterando as concentrações de anticorpos anti-*T. gondii* nesses pacientes. Sugerimos que a atividade antipsicótica realizada pela ação medicamentosa possa ser alcançada, ou aumentada, por inibir a replicação e reativação de *T. gondii*, marcando seu ciclo psiconeurimunológico. Essa informação pode auxiliar na manutenção e desenvolvimento de tratamentos mais específicos e na reabilitação de pacientes.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Exames de imagem podem enriquecer análises como essa. Embora o foco de nossas análises não tenha se restringido à presença de cistos de *T. gondii* no cérebro, avaliações por tomografia computadorizada e ressonância magnética podem identificar achados característicos de lesões hipodensas com formato de anel localizado, sobretudo, nos núcleos da base e nos lobos parietal e frontal. A investigação também pode ser aprimorada pelo exame dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes à regulação da imunidade inata do sistema nervoso, sobretudo pela observação de proteínas que agem na contenção da resposta de macrófagos pró-inflamatórios prejudiciais para a sua regeneração. Níveis de marcadores pró-inflamatórios, como citocinas que estão aumentados no sangue e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Esquizofrenia também podem auxiliar nesse sentido.

São necessários estudos experimentais que examinem mais de perto fatores como a causalidade e o potencial de tratamento das proteínas envolvidas nas vias imunológicas para Esquizofrenia e outros transtornos mentais. Estudos Clínicos de fase II e III podem se beneficiar da associação de variáveis Psicossomáticas relacionadas com a farmacologia e fornecer informações

importantes para a avaliação inflamatória de pacientes com Esquizofrenia. É plausível que haja também um envolvimento de traços de personalidade, do estilo relacional, de estados emocionais diversos e dos acontecimentos vividos. Essa pode ser uma informação importante para a ampliação da já marcada zona de integração entre os estados mentais, imunológicos e neuroendócrinos.

Por fim, os resultados apresentados nesta tese atestam a importância de estratégias de tratamento e avaliações de maior eficácia para pacientes com Esquizofrenia e fornecem evidências para o estabelecimento de protocolos mais específicos como auxílio aos serviços públicos de saúde mental. Essas informações indicam novos horizontes para futuras pesquisas e intervenções envolvendo biomarcadores nas áreas da Psiquiatria, Psicoimunologia e Psicossomática. Se forem reproduzidos e confirmados, esses marcadores podem apoiar a identificação de transtornos mentais, caracterizando o perfil psiquiátrico da Esquizofrenia no Brasil, abrindo espaço para comparações a nível mundial e fornecendo dados importantes sobre o papel e variação da cepa.

CONCLUSÕES

- I. Os artigos que compõem essa tese caracterizam o perfil clínico e psiquiátrico de pacientes com transtornos mentais atendidos no noroeste paulista, fornecem evidências para o estabelecimento de protocolos mais específicos e preconizam uma abordagem transdiagnóstica dimensional como auxílio aos serviços públicos de saúde mental.
- II. Pacientes com Esquizofrenia infectados por *T. gondii* apresentaram maiores índices na agudização da Esquizofrenia e descrevem pela primeira vez o cruzamento entre as variáveis psíquicas e a caracterização sorológica da infecção com sangue periférico na Esquizofrenia nessa região.
- III. Pacientes com Esquizofrenia que apresentam sorologia reagente com altos níveis de concentração de anticorpos anti *T. gondii*, sem, contudo, exibirem reativação da infecção em tratamento psiquiátrico com o uso de risperidona, haloperidol e olanzapina, corroboram a hipótese de que esses antipsicóticos estão alterando as concentrações de anticorpos anti-*T. gondii*. Sugerimos que a atividade antipsicótica realizada pela ação medicamentosa pode ser alcançada, ou aumentada, por inibir a replicação e reativação de *T. gondii*.
- IV. Sugerimos que um ciclo psiconeuroimunológico envolvendo *T. gondii* (em que o funcionamento psicológico, influenciado pela neurobiologia, afeta múltiplas funções do sistema imunológico através de sua modulação, e em que o

sistema nervoso, influenciado por traumas e eventos psicológicos, resulta em modulações imunológicas) tornam os pacientes mais suscetíveis à infecções pelo parasito, e daí, à mudanças neurobiológicas que podem predispor à transtornos mentais como a Esquizofrenia.

Referências

1. Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res*. 2023 Aug;258:71-77. doi: 10.1016/j.schres.2023.07.010. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37517366.
2. Fei X, Li J, Wang S, Wang J, Guo C, Qisha R, Gao Y, Hu Y. The efficacy and safety of sodium nitroprusside in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023 Nov 6;14:1271624. doi: 10.3389/fpsy.2023.1271624. PMID: 38025431; PMCID: PMC10657871.
3. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet* (London, England). (2022) 399:473–86. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01730-x, PMID:
4. Wei S, Wang D, Zhou H, Xia L, Tian Y, Dai Q, Zhu R, Wang W, Chen D, Xiu M, Wang L, Zhang X. Demographics, clinical characteristics and cognitive symptoms of heavy smokers and non-heavy smokers in Chinese male patients with chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Oct;272(7):1325-1333. doi: 10.1007/s00406-022-01410-y. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35474549.
5. Wang Z, Ling Y, Wang Y, Zhu T, Gao J, Tang X, Yu M, Zhou C, Xu Y,

- Zhang X, Zhang X, Fang X. The Role of Two Factors of Negative Symptoms and Cognition on Social Functioning in Male Patients with Schizophrenia: A Mediator Model. *Brain Sci.* 2023 Jan 23;13(2):187. doi: 10.3390/brainsci13020187. PMID: 36831730; PMCID: PMC9953813.
6. Cai R, Huang C, Ni L, Liu Z, Zhang S, Qiu Y, Hu J, Gao J, Yu M, Tang X, Zhou C, Zhang X, Zhang X, Fang X. The motivation and pleasure deficits but not expressivity affects social functioning through cognitive function in male patients with schizophrenia: A structural equation model. *Asian J Psychiatr.* 2023 Jul;85:103616. doi: 10.1016/j.ajp.2023.103616. Epub 2023 May 2. PMID: 37163944.
 7. Lewine R, Hart M. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:315-333. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00022-9. PMID: 33008535.
 8. Henssler J, Brandt L, Müller M, et al. *Eur Arch Psiquiatria Clin Neurosci.* 2020; 270(3):325–335. [PubMed CrossRef Mostrar Resumen](#)
 9. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, Tuominen L, Dargél A, Carvalho AF, Fornaro M, Maes M, Monaco F, Song M, Il Shin J, Cortese S. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry.* 2023 Jul 27. doi: 10.1038/s41380-023-02138-4. Epub ahead of print. PMID: 37500825.
 10. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull.* 2020 Jul 8;46(4):752-757. doi: 10.1093/schbul/sbaa051. PMID: 32343342; PMCID: PMC719758)

11. Charlson FJ, (2018) Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, McGrath JJ, Whiteford HA. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018 Oct 17;44(6):1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058. PMID: 29762765; PMCID: PMC6192504.)
12. Kapıcı Y, Güc B, Tekin A, Abuş S. The Relationship of Ten-Year Cardiovascular Disease Risk and Clinical Features in Patients with Schizophrenia. *Noro Psikiyatr Ars.* 2023 Jan 13;60(3):231-235. doi: 10.29399/npa.28292. PMID: 37645081; PMCID: PMC10461760.
13. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2018 Dec;138(6):492-499. doi: 10.1111/acps.12913. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29900527.
14. Moreno-Küstner B, Guzman-Parra J, Pardo Y, Sanchidrián Y, Díaz-Ruiz S, Mayoral-Cleries F. Excess mortality in patients with schizophrenia spectrum disorders in Malaga (Spain): A cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021 Feb 4;30:e11. doi: 10.1017/S2045796020001146. PMID: 33536113; PMCID: PMC8057505.
15. Silva MA, Restrepo D. Functional Recovery in Schizophrenia. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2019 Oct-Dec;48(4):252-260. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2017.08.004. Epub 2017 Nov 2. PMID: 31779876.
16. Monfort M, Benito A, Haro G, Fuertes-Saiz A, Cañabate M, Baquero A. The Efficacy of Animal-Assisted Therapy in Patients with Dual Diagnosis: Schizophrenia and Addiction. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 30;19(11):6695. doi: 10.3390/ijerph19116695. PMID: 35682281; PMCID: PMC9180053.
17. Brasso C, Bellino S, Bozzatello P, Montemagni C, Nobili MGA, Sgro R,

- Rocca P. Second Generation Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: The Patient's Subjective Quality of Life, Well-Being, and Satisfaction. *J Clin Med.* 2023 Nov 8;12(22):6985. doi: 10.3390/jcm12226985. PMID: 38002600; PMCID: PMC10672596.
18. Correll CU, Brieden A, Janetzky W. Symptomatic, functional and quality of life measures of remission in 194 outpatients with schizophrenia followed naturalistically in a 6-month, non-interventional study of aripiprazole once-monthly. *Schizophrenia (Heidelb).* 2023 Nov 8;9(1):80. doi: 10.1038/s41537-023-00405-5. PMID: 37935711; PMCID: PMC10630463.
19. Cyran W. Schizophrenie-Vererbung und Umwelt. Starker Einfluss sozialer Faktoren - Einheit von Leib und Seele [Schizophrenia - heredity and environment. Strong influence of social factors - oneness of body and soul]. *Krankenpfl J.* 1981 Mar 15;19(3):6-7. German. PMID: 6909430.
20. Beyer AC. Schizophrenia as a Spiritual Experience and The Power of Prayer and Love. *Schizophr Bull.* 2022 Jun 28:sbac073. doi: 10.1093/schbul/sbac073. Epub ahead of print. PMID: 35762880.
21. Carlson GA, Fennig S, Bromet EJ. The confusion between bipolar disorder and schizophrenia in youth: where does it stand in the 1990s? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994 May;33(4):453-60. doi: 10.1097/00004583-199405000-00002. PMID: 8005897
22. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, Berk M, Young A, Castle DJ. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord.* 2015 Feb 1;172:30-7. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.035. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25451392.
23. Liang C, Pearlson G, Bustillo J, Kochunov P, Turner JA, Wen X, Jiang R, Fu

- Z, Zhang X, Li K, Xu X, Zhang D, Qi S, Calhoun VD. Psychotic Symptom, Mood, and Cognition-associated Multimodal MRI Reveal Shared Links to the Salience Network Within the Psychosis Spectrum Disorders. *Schizophr Bull.* 2023 Jan 3;49(1):172-184. doi: 10.1093/schbul/sbac158. PMID: 36305162; PMCID: PMC9810025.
24. Valery KM, Violeau L, Fournier T, Yvon F, Arfeuillere S, Bonilla-Guerrero J, Caria A, Carrier A, Destailats JM, Follenfant A, Laberon S, Lalbin-Wander N, Martinez E, Staedel B, Touroude R, Vigneault L, Roux S, Prouteau A. Part of the solution yet part of the problem: factors of schizophrenia stigma in mental health professionals. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2023 Jun;27(2):134-144. doi: 10.1080/13651501.2022.2129068. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36200837.
25. Shalahuddin Qusar MMA, Hossain R, Sohan M, Nazir S, Hossain MJ, Islam MR. Attitudes of mental healthcare professionals and media professionals towards each other in reducing social stigma due to mental illness in Bangladesh. *J Community Psychol.* 2022 Sep;50(7):3181-3195. doi: 10.1002/jcop.22823. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35180314.
26. Mannarini S, Taccini F, Sato I, Rossi AA. Understanding stigma toward schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2022 Dec;318:114970. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114970. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36436323.
27. Popovich UO, Gedevani EV, Kaleda VG. Domanifestnyi etap pri pervykh psikhoticheskikh pristupakh s religioznym sodержaniem v yunosheskom vozraste [The pre-manifest stage in the first psychotic attacks with religious content in juvenile age]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2021;121(11. Vyp. 2):46-54. Russian. doi: 10.17116/jnevro202112111246. PMID: 35038846.

- Fares R, Rabil JM, Haddad C, Helwe S, Khalil J, Kasrine Al Halabi C, Abi Antoun T, Haddad G, Hallit S. Religious hallucinations in Lebanese patients with schizophrenia and their association with religious coping. *BMC Res Notes*. 2023 Mar 2;16(1):27. doi: 10.1186/s13104-023-06296-0. PMID: 36864497; PMCID: PMC9983149.
28. Kendler KS. Philippe Pinel and the foundations of modern psychiatric nosology. *Psychol Med*. 2020 Dec;50(16):2667-2672. doi: 10.1017/S0033291720004183. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33213600.
 29. Heinrichs RW. Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. *J Hist Behav Sci*. 2003 Fall;39(4):349-63. doi: 10.1002/jhbs.10152. PMID: 14601041.
 30. Kendler KS. Tracing the Roots of Dementia Praecox: Charles Lasègue and his 1852 Essay "Du Délire De Persécutions" (On Persecutory Delusions). *Schizophr Bull*. 2023 Sep 7;49(5):1185-1193. doi: 10.1093/schbul/sbad086. PMID: 37318157; PMCID: PMC10483451.
 31. Kendler KS. The Origin of Our Modern Concept of Depression-The History of Melancholia From 1780-1880: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2020 Aug 1;77(8):863-868. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4709. PMID: 31995137.
 32. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV, Lund C, Cuijpers P, Bantjes J, Sartorius N, Maj M. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry*. 2022 Oct;21(3):393-414. doi: 10.1002/wps.20998. PMID: 36073709; PMCID: PMC9453916.
 33. Trichet Y, Lacroix A. Esquirol's change of view towards Pinel's mania without delusion. *Hist Psychiatry*. 2016 Dec;27(4):443-457. doi: 10.1177/0957154X16661896. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27496864.
 34. O'Callaghan AK. 'The medical gaze': Foucault, anthropology and contemporary psychiatry in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2022 Aug;191(4):1795-

1797. doi: 10.1007/s11845-021-02725-w. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374939; PMCID: PMC9308586.
35. Kelly BD. Anthropological perspectives on the trajectory from institutionalisation to community care in Irish psychiatry. *Ir J Psychol Med.* 2022 Jun;39(2):121-130. doi: 10.1017/ipm.2020.21. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32326987.
36. Alexander L, Lyne J, Cannon M, Roch BA. The importance of anthropology in psychiatry. *Ir J Psychol Med.* 2022 Jun;39(2):113-114. doi: 10.1017/ipm.2022.22. PMID: 35578765.
37. Birtel MD, Mitchell BL. Cross-cultural differences in depression between White British and South Asians: Causal attributions, stigma by association, discriminatory potential. *Psychol Psychother.* 2023 Mar;96(1):101-116. doi: 10.1111/papt.12428. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36300674; PMCID: PMC10092833.
38. Fovet T, Mundt AP, Amad A. Deinstitutionalization, community-based care and incarceration of people with severe mental illness: Out of sight, out of mind? *Encephale.* 2023 Dec;49(6):654-655. doi: 10.1016/j.encep.2023.06.012. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37604713.
39. Salime S, Clesse C, Jeffredo A, Batt M. Process of Deinstitutionalization of Aging Individuals With Severe and Disabling Mental Disorders: A Review. *Front Psychiatry.* 2022 Mar 24;13:813338. doi: 10.3389/fpsy.2022.813338. PMID: 35401263; PMCID: PMC8987193.
40. Vivaldi Macho E, Gomez Barbieri G, Lechuga H, Soto-Suazo M. Impact of the institutional model on psychiatric patients in Chile from the 19th to 21st centuries: a scoping review. *Front Psychiatry.* 2023 Sep 18;14:1114738.

doi: 10.3389/fpsy.2023.1114738. PMID: 37795511; PMCID: PMC10546927.

41. Morris A. William Battie's Treatise on Madness (1758) and John Monro's Remarks on Dr Battie's Treatise (1758). *Br J Psychiatry*. 2008 Apr;192(4):257. doi: 10.1192/bjp.192.4.257. PMID: 18378983.
42. Poirier J, Clarac F, Barbara JG, Broussolle E. Figures and Institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part IV: Psychiatry and psychology. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 May;168(5):389-402. doi: 10.1016/j.neurol.2012.02.007. Epub 2012 May 1. PMID: 22555011.
43. Dr. B. A. Morel on Mental Disorders. *J Psychol Med Ment Pathol*. 1860 Apr 1;13(18):233-241. PMID: 28907429; PMCID: PMC5092102.
44. S. Richa, M. Masson, S.-P. Tawil, The dissemination of the French School of Psychiatry and its impact in the world, *L'Encéphale*, Volume 45, Issue 3, 2019, Pages 276-278, ISSN 0013-7006 <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.03.001>.
45. Reynolds EH, Broussolle E. Anglo-French neurological interactions in the 19th and early 20th centuries: Societies and Journals. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Apr;178(4):291-297. doi: 10.1016/j.neurol.2021.09.010. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998523.
46. Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG, Hasan A, Brzózka MM, Malchow B, Honer WG, Schmitt A. Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun;20(6):671-6. doi: 10.1038/mp.2015.35. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25824303.
47. Schmitt A, Falkai P. Cellular pathology in the limbic system in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Sep;273(6):1207-

1208. doi: 10.1007/s00406-023-01659-x. PMID: 37542559; PMCID: PMC10449720.
48. Gaus R, Popal M, Heinsen H, Schmitt A, Falkai P, Hof PR, Schmitz C, Vollhardt A. Reduced cortical neuron number and neuron density in schizophrenia with focus on area 24: a post-mortem case-control study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Sep;273(6):1209-1223. doi: 10.1007/s00406-022-01513-6. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36350376; PMCID: PMC10449727.
49. Campana M, Löhrs L, Strauß J, Münz S, Oviedo-Salcedo T, Fernando P, Maurus I, Raabe F, Moussiopoulou J, Eichhorn P, Falkai P, Hasan A, Wagner E. Blood-brain barrier dysfunction and folate and vitamin B12 levels in first-episode schizophrenia-spectrum psychosis: a retrospective chart review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Dec;273(8):1693-1701. doi: 10.1007/s00406-023-01572-3. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36869234.
50. Maatz A, Hoff P. The birth of schizophrenia or a very modern Bleuler: a close reading of Eugen Bleuler's 'Die Prognose der Dementia praecox' and a re-consideration of his contribution to psychiatry. *Hist Psychiatry*. 2014 Dec;25(4):431-40. doi: 10.1177/0957154X14546606. PMID: 25395441.
51. Maatz A, Hoff P, Angst J. Eugen Bleuler's schizophrenia--a modern perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Mar;17(1):43-9. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.1/amaatz. PMID: 25987862; PMCID: PMC4421899
52. Petrescu C, Petrescu DM, Marian G, Focseneanu BE, Iliuta FP, Ciobanu CA, Papacoccea S, Ciobanu AM. Neurological Soft Signs in Schizophrenia, a Picture of the Knowledge in the Last Decade: A Scoping Review.

- Healthcare (Basel). 2023 May 18;11(10):1471. doi: 10.3390/healthcare11101471. PMID: 37239757; PMCID: PMC10217815.
53. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S et al; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022 Apr;604(7906):502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35396580; PMCID: PMC9392466.
 54. Clifton NE, Schulmann A; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Holmans PA, O'Donovan MC, Vawter MP. The relationship between case-control differential gene expression from brain tissue and genetic associations in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2023 Jul-Sep;192(5-6):85-92. doi: 10.1002/ajmg.b.32931. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36652379; PMCID: PMC10257740.
 55. Yang Z, Zhou D, Li H, Cai X, Liu W, Wang L, Chang H, Li M, Xiao X. The genome-wide risk alleles for psychiatric disorders at 3p21.1 show convergent effects on mRNA expression, cognitive function, and mushroom dendritic spine. *Mol Psychiatry*. 2020 Jan;25(1):48-66. doi: 10.1038/s41380-019-0592-0. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31723243.
 56. Benson NM, Yang Z, Weiss M, Fung V, Moran LV, Öngür D, Hsu J. Identifying Diagnoses of Schizophrenia Spectrum Disorder in Large Data Sets. *Psychiatr Serv*. 2022 Nov 1;73(11):1210-1216. doi:

- 10.1176/appi.ps.202100696. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35440163; PMCID: PMC9582046.
57. Faden J, Citrome L. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. *Med Clin North Am*. 2023 Jan;107(1):61-72. doi: 10.1016/j.mcna.2022.05.005. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36402500.
58. Valle R. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020 Apr-Jun;13(2):95-104. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2020.01.001. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32336596.
59. Hori H, Nakamura J. [Diagnosis, clinical course, and differential diagnosis of schizophrenia]. *Nihon Rinsho*. 2013 Apr;71(4):625-9. Japanese. PMID: 23678590.
60. Cipriani G, Danti S, Nuti A, Di Fiorino M, Cammisuli DM. Is that schizophrenia or frontotemporal dementia? Supporting clinicians in making the right diagnosis. *Acta Neurol Belg*. 2020 Aug;120(4):799-804. doi: 10.1007/s13760-020-01352-z. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32314269.
61. Mazza M, Pino MC, Keller R, Vagnetti R, Attanasio M, Filocamo A, Le Donne I, Masedu F, Valenti M. Qualitative Differences in Attribution of Mental States to Other People in Autism and Schizophrenia: What are the Tools for Differential Diagnosis? *J Autism Dev Disord*. 2022 Mar;52(3):1283-1298. doi: 10.1007/s10803-021-05035-3. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909212; PMCID: PMC8854268.
62. Dietz MJ, Zhou Y, Veddum L, Frith CD, Bliksted VF. Aberrant effective connectivity is associated with positive symptoms in first-episode schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102444. doi:

- 10.1016/j.nicl.2020.102444. Epub 2020 Sep 22. PMID: 33039973; PMCID: PMC7551359.
63. Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res*. 2023 Aug;258:71-77. doi: 10.1016/j.schres.2023.07.010. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37517366.
64. Yue W, Huang H, Duan J. Potential diagnostic biomarkers for schizophrenia. *Med Rev (Berl)*. 2022 Aug 2;2(4):385-416. doi: 10.1515/mr-2022-0009. PMID: 37724326; PMCID: PMC10388817.
65. Hung CC, Lin CH, Lane HY. Cystine/Glutamate Antiporter in Schizophrenia: From Molecular Mechanism to Novel Biomarker and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 8;22(18):9718. doi: 10.3390/ijms22189718. PMID: 34575878; PMCID: PMC8466274.
66. Korth C, Fangerau H. Blood tests to diagnose schizophrenia: self-imposed limits in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):911-914. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30058-4. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213327
67. Misiak B, Samochowiec J, Kowalski K, Gaebel W, Bassetti CLA, Chan A, Gorwood P, Papiol S, Dom G, Volpe U, Szulc A, Kurimay T, Kärkkäinen H, Decraene A, Wisse J, Fiorillo A, Falkai P. The future of diagnosis in clinical neurosciences: Comparing multiple sclerosis and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2023 Jul 21;66(1):e58. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2432. PMID: 37476977; PMCID: PMC10486256.
68. Pavlichenko AV, Kulygina MA, Kostyuk GP. Shizofreniya i drugie psikhoticheskie rasstroistva v MKB-11 i DSM-5: razvitie kontseptsii i sovremennoe sostoyanie [Schizophrenia and other psychotic disorders in

- ICD-11 and DSM-5: evolution of the concepts and current status]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020;120(6. Vyp. 2):5-12. Russian. doi: 10.17116/jnevro20201200625. PMID: 32729685.
69. Rucci P, Caporusso E, Sanmarchi F, Giordano GM, Mucci A, Giuliani L, Pezzella P, Perrottelli A, Bucci P, Rocca P, Rossi A, Bertolino A, Galderisi S, Maj M; Italian Network for Research on Psychoses. The structure stability of negative symptoms: longitudinal network analysis of the Brief Negative Symptom Scale in people with schizophrenia. *BJPsych Open*. 2023 Sep 7;9(5):e168. doi: 10.1192/bjo.2023.541. PMID: 37674282; PMCID: PMC10594087.
 70. Strauss, G. P., Ahmed, A. O., Young, J. W. & Kirkpatrick, B. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophr. Bull.* **45**, 725–729 (2019).
 71. Gangl N, Conring F, Federspiel A, Wiest R, Walther S, Stegmayer K. Resting-state perfusion in motor and fronto-limbic areas is linked to diminished expression of emotion and speech in schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2023 Aug 12;9(1):51. doi: 10.1038/s41537-023-00384-7. PMID: 37573445; PMCID: PMC10423240.
 72. Fernandes, M. A. *et al.* Transtornos mentais e comportamentais em trabalhadores: estudo sobre os afastamentos laborais. *Rev. da Esc. Enferm. da USP* **52**, (2018).
 73. Zhang Y, Yang T, He Y, Meng F, Zhang K, Jin X, Cui X, Luo X. Value of P300 amplitude in the diagnosis of untreated first-episode schizophrenia and psychosis risk syndrome in children and adolescents. *BMC Psychiatry*.

2023 Oct 12;23(1):743. doi: 10.1186/s12888-023-05218-5. PMID: 37828471; PMCID: PMC10571359.

74. Tarantova KA, Zyablov VA, Trushchelev SA. Mediko-sotsial'naya kharakteristika patsientov kliniki pervogo psikhoticheskogo epizoda [Medical and social characteristics of patients of the first psychotic episode clinic]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2022;122(1. Vyp. 2):35-40. Russian. doi: 10.17116/jnevro202212201235. PMID: 35238509.
75. López-Díaz Á, Fernández-González JL, Lara I, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M. Prognostic significance of psychotic relapse in patients with first-episode acute and transient psychosis: New empirical support for ICD-11. J Psychiatr Res. 2021 May;137:486-490. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.023. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33798976.
76. Castagnini, A. & Berrios, G. E. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **259**, 433–443 (2009).
77. Gaebel W, Kerst A, Stricker J. Classification and Diagnosis of Schizophrenia or Other Primary Psychotic Disorders: Changes from ICD-10 to ICD-11 and Implementation in Clinical Practice. Psychiatr Danub. 2020 Autumn-Winter;32(3-4):320-324. doi: 10.24869/psyd.2020.320. PMID: 33370728.
78. Seemüller F. ICD-11 and mental disorders: important changes, controversies, and future directions. BMC Psychiatry. 2023 Sep 25;23(1):698. doi: 10.1186/s12888-023-05186-w. PMID: 37749513; PMCID: PMC10521444.

79. Guze, S. B., Cloninger, C. R., Martin, R. L. & Clayton, P. J. A Follow-Up and Family Study of Briquet's Syndrome. *Br. J. Psychiatry* **149**, 17–23 (1986).
80. Long J, Hull R. Conceptualizing a less paranoid schizophrenia. *Philos Ethics Humanit Med.* 2023 Nov 8;18(1):14. doi: 10.1186/s13010-023-00142-8. PMID: 37936219; PMCID: PMC10631169.
81. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet.* 2020 Feb;30(1):1-9. doi: 10.1097/YPG.0000000000000245. PMID: 31764709
82. Richetto J, Meyer U. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability. *Biol Psychiatry.* 2021 Feb 1;89(3):215-226. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.03.008. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32381277.
83. Wu X, Liu L, Xue X, Li X, Zhao K, Zhang J, Li W, Yao W, Ding S, Jia C, Zhu F. Captive ERVWE1 triggers impairment of 5-HT neuronal plasticity in the first-episode schizophrenia by post-transcriptional activation of HTR1B in ALKBH5-m6A dependent epigenetic mechanisms. *Cell Biosci.* 2023 Nov 21;13(1):213. doi: 10.1186/s13578-023-01167-4. PMID: 37990254; PMCID: PMC10664518.
84. Ma J, Song XQ. Correlation between cognitive impairment and metabolic imbalance of gut microbiota in patients with schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2023 Oct 19;13(10):724-731. doi: 10.5498/wjp.v13.i10.724. PMID: 38058688; PMCID: PMC10696291.
85. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Chorioamnionitis in utero, schizophrenia in adulthood: limited current evidence-future research focus? *J Matern Fetal*

- Neonatal Med. 2022 Dec;35(24):4782-4787. doi: 10.1080/14767058.2020.1863370. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33435777.
86. Uddin SMN, Sultana F, Uddin MG, Dewan SMR, Hossain MK, Islam MS. Effect of antioxidant, malondialdehyde, macro-mineral, and trace element serum concentrations in Bangladeshi patients with schizophrenia: A case-control study. *Health Sci Rep.* 2021 May 11;4(2):e291. doi: 10.1002/hsr2.291. PMID: 34013069; PMCID: PMC8112814.
 87. Meli G, Ottl B, Paladini A, Cataldi L. Prenatal and perinatal risk factors of schizophrenia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Dec;25(12):2559-63. doi: 10.3109/14767058.2012.699118. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22646662.
 88. Seizer L, Schubert C. On the Role of Psychoneuroimmunology in Oral Medicine. *Int Dent J.* 2022 Dec;72(6):765-772. doi: 10.1016/j.identj.2022.07.002. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36184323; PMCID: PMC9676547.
 89. McCready RG, Gilley KR, Kusumo LE, Hall GM, Vichaya EG. Chronic Stress Exacerbates Hyperglycemia-Induced Affective Symptoms in Male Mice. *Neuroimmunomodulation.* 2023 Oct 18;30(1):302–14. doi: 10.1159/000534669. Epub ahead of print. PMID: 37852199; PMCID: PMC10641805.
 90. Muscatell KA. Social psychoneuroimmunology: Understanding bidirectional links between social experiences and the immune system. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:1-3. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.023. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33383146.
 91. Chun EK, Donovan M, Liu Y, Wang Z. Behavioral, neurochemical, and neuroimmune changes associated with social buffering and stress

- contagion. *Neurobiol Stress*. 2022 Jan 4;16:100427. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100427. PMID: 35036478; PMCID: PMC8749234.
92. Chen X, Wang M, Yu K, Xu S, Qiu P, Lyu Z, Zhang X, Xu Y. Chronic stress-induced immune dysregulation in breast cancer: Implications of psychosocial factors. *J Transl Int Med*. 2022 Mar 5;11(3):226-233. doi: 10.2478/jtim-2021-0050. PMID: 37662890; PMCID: PMC10474889.
 93. Galley JD, Mashburn-Warren L, Blalock LC, Lauber CL, Carroll JE, Ross KM, Hobel C, Coussons-Read M, Dunkel Schetter C, Gur TL. Maternal anxiety, depression and stress affects offspring gut microbiome diversity and bifidobacterial abundances. *Brain Behav Immun*. 2023 Jan;107:253-264. doi: 10.1016/j.bbi.2022.10.005. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36240906.
 94. Oncu-Oner T, Can S. Meta-analysis of the relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Ann Parasitol*. 2022;68(1):103-110. doi: 10.17420/ap6801.414. PMID: 35491856.
 95. Ademe M, Kebede T, Teferra S, Alemayehu M, Girma F, Abebe T. Is latent *Toxoplasma gondii* infection associated with the occurrence of schizophrenia? A case-control study. *PLoS One*. 2022 Jun 23;17(6):e0270377. doi: 10.1371/journal.pone.0270377. PMID: 35737701; PMCID: PMC9223392.
 96. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Nov;142:104894. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104894. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36181926.
 97. Xu S, Hao K, Xiong Y, Xu R, Huang H, Wang H. Capsaicin alleviates neuronal apoptosis and schizophrenia-like behavioral abnormalities induced

- by early life stress. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2023 Nov 7;9(1):77. doi: 10.1038/s41537-023-00406-4. PMID: 37935716; PMCID: PMC10630396.
98. Brito RMM, da Silva MCM, Vieira-Santos F, de Almeida Lopes C, Souza JLN, Bastilho AL, de Barros Fernandes H, de Miranda AS, de Oliveira ACP, de Almeida Vitor RW, de Andrade-Neto VF, Bueno LL, Fujiwara RT, Magalhães LMD. Chronic infection by atypical *Toxoplasma gondii* strain induces disturbance in microglia population and altered behaviour in mice. *Brain Behav Immun Health*. 2023 Jun 10;30:100652. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100652. PMID: 37396335; PMCID: PMC10308216
 99. Virus MA, Ehrhorn EG, Lui LM, Davis PH. Neurological and Neurobehavioral Disorders Associated with *Toxoplasma gondii* Infection in Humans. *J Parasitol Res*. 2021 Oct 19;2021:6634807. doi: 10.1155/2021/6634807. PMID: 34712493; PMCID: PMC8548174.
 100. Yuan H, Jiang T, Zhang WD, Yang Z, Luo S, Wang X, Zhu X, Qi S, Mahmmod YS, Zhang XX, Yuan ZG. Multiomics and bioinformatics identify differentially expressed effectors in the brain of *Toxoplasma gondii* infected masked palm civet. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Sep 25;13:1267629. doi: 10.3389/fcimb.2023.1267629. PMID: 37818043; PMCID: PMC10561248.
 101. Bisetegn H, Debash H, Ebrahim H, Mahmood N, Gedefie A, Tilahun M, Alemayehu E, Mohammed O, Feleke DG. Global seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among patients with mental and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2023 Jun 5;6(6):e1319. doi: 10.1002/hsr2.1319. PMID: 37287705; PMCID: PMC10242185.

102. Webster JP, Lamberton PH, Donnelly CA, Torrey EF. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behaviour. *Proc Biol Sci.* 2006 Apr 22;273(1589):1023-30. doi: 10.1098/rspb.2005.3413. PMID: 16627289; PMCID: PMC1560245.
103. Smith D, Lunghi M, Olafsson EB, Hatton O, Di Cristina M, Carruthers VB. A High-Throughput Amenable Dual Luciferase System for Measuring *Toxoplasma gondii* Bradyzoite Viability after Drug Treatment. *Anal Chem.* 2023 Jan 17;95(2):668-676. doi: 10.1021/acs.analchem.2c02174. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36548400; PMCID: PMC9850410.
104. Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, Sarvi S, Shahdin S, Daryani A. Activities of anti-Toxoplasma drugs and compounds against tissue cysts in the last three decades (1987 to 2017), a systematic review. *Parasitol Res.* 2018 Oct;117(10):3045-3057. doi: 10.1007/s00436-018-6027-z. Epub 2018 Aug 8. PMID: 30088074.
105. Cui Z, Gong Y, Luo X, Zheng N, Tan S, Liu S, Li Y, Wang Q, Sun F, Hu M, Pan W, Yang X. β -Glucan alleviates goal-directed behavioral deficits in mice infected with *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors.* 2023 Feb 13;16(1):65. doi: 10.1186/s13071-023-05686-4. PMID: 36782332; PMCID: PMC9926625.
106. Desmettre T. Toxoplasmosis and behavioural changes. *J Fr Ophtalmol.* 2020 Mar;43(3):e89-e93. doi: 10.1016/j.jfo.2020.01.001. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31980266.

107. Fleg J. Influence of latent Toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the Toxoplasma-human model in studying the manipulation hypothesis. *J Exp Biol.* 2013 Jan 1;216(Pt 1):127-33. doi: 10.1242/jeb.073635. PMID: 23225875.
108. 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 Apr 22;4(2):48-60. doi: 10.1176/appi.prp.20210041. PMID: 36254187; PMCID: PMC9558922.
109. Wahid W, Zahariluddin ASM, Kadir ZS, Sharip S, Idris ZM, Osman E. Reactivation of Latent Toxoplasmosis in a Schizophrenia Patient: A Case Report. *Iran J Parasitol.* 2021 Jul-Sep;16(3):512-517. doi: 10.18502/ijpa.v16i3.7106. PMID: 34630598; PMCID: PMC8476734.
110. Ibrahim Ali M, Abdel Gawad Mousa Ismail M, Abd-Elftah Abd-Allah G, Abdel-Latif M, Mohamed Shaapan R, Salah H, Sayed Abdel Gawad S, Abu-Sarea EY. Toxoplasmosis in Schizophrenic Patients: Immune-diagnosis and Serum Dopamine Level. *Pak J Biol Sci.* 2020 Jan;23(9):1131-1137. doi: 10.3923/pjbs.2020.1131.1137. PMID: 32981244.
111. de Bles NJ, van der Does JEH, Kortbeek LM, Hofhuis A, van Grootheest G, Vollaard AM, Schoevers RA, van Hemert AM, Penninx BWJH, Rius-Ottenheim N, Giltay EJ. Toxoplasma gondii seropositivity in patients with depressive and anxiety disorders. *Brain Behav Immun Health.* 2020 Dec 31;11:100197. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100197. PMID: 34589730; PMCID: PMC8474384.

112. House PK, Vyas A, Sapolsky R. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of *Toxoplasma gondii* infected rats. PLoS One. 2011;6(8):e23277. doi: 10.1371/journal.pone.0023277. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21858053; PMCID: PMC3157360.
113. Santos SVD, Fortuna GLS, Barbosa LM, Meireles LR, Tiago ÉS, Chieffi PP. Evaluation of aversive behavior in *Rattus norvegicus* experimentally infected by two distinct strains of *Toxoplasma gondii* (ME49 and VEG): study of epigenetic markers. Rev Soc Bras Med Trop. 2022 Oct 24;55:e01222022. doi: 10.1590/0037-8682-0122-2022. PMID: 36287471; PMCID: PMC9592110.
114. Doherty JF. When fiction becomes fact: exaggerating host manipulation by parasites. Proc Biol Sci. 2020 Oct 14;287(1936):20201081. doi: 10.1098/rspb.2020.1081. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33049168; PMCID: PMC7657867.
115. Kaushik M, Knowles SC, Webster JP. What makes a feline fatal in *Toxoplasma gondii*'s fatal feline attraction? Infected rats choose wild cats. Integr Comp Biol. 2014 Jul;54(2):118-28. doi: 10.1093/icb/icu060. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24907200.
116. Dupont D, Lin JS, Peyron F, Akaoka H, Wallon M. Chronic *Toxoplasma gondii* infection and sleep-wake alterations in mice. CNS Neurosci Ther. 2021 Aug;27(8):895-907. doi: 10.1111/cns.13650. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34085752; PMCID: PMC8265947.
117. Alvarado-Esquivel C, Estrada-Martínez S, Pérez-Álamos AR, Ramos-Nevárez A, Botello-Calderón K, Alvarado-Félix AO, Vaquera-Enríquez R, Alvarado-Félix GA, Sifuentes-Álvarez A, Guido-Arreola CA, Rábago-

- Sánchez E, Saenz-Soto L. Toxoplasma gondii infection and insomnia: A case control seroprevalence study. PLoS One. 2022 Jun 9;17(6):e0266214. doi: 10.1371/journal.pone.0266214. PMID: 35679264; PMCID: PMC9182222.
118. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies. Psychiatry Res. 2019 Aug;278:146-150. doi: 10.1016/j.psychres.2019.06.006. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31200193.
 119. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia and toxoplasmosis. Schizophr Bull. 2007 May;33(3):727-8. doi: 10.1093/schbul/sbm026. Epub 2007 Apr 9. PMID: 17426051; PMCID: PMC2526129.
 120. Kano SI, Hodgkinson CA, Jones-Brando L, Eastwood S, Ishizuka K, Niwa M, Choi EY, Chang DJ, Chen Y, Velivela SD, Leister F, Wood J, Chowdari K, Ducci F, Caycedo DA, Heinz E, Newman ER, Cascella N, Mortensen PB, Zandi PP, Dickerson F, Nimgaonkar V, Goldman D, Harrison PJ, Yolken RH, Sawa A. Host-parasite interaction associated with major mental illness. Mol Psychiatry. 2020 Jan;25(1):194-205. doi: 10.1038/s41380-018-0217-z. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30127472; PMCID: PMC6382596.
 121. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC, McConkey GA. Toxoplasma gondii infection, from predation to schizophrenia: can animal behaviour help us understand human behaviour? J Exp Biol. 2013 Jan 1;216(Pt 1):99-112. doi: 10.1242/jeb.074716. PMID: 23225872; PMCID: PMC3515034.
 122. Pereira-Chioccia VL, Vidal JE, Su C. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Future Microbiol. 2009 Dec;4(10):1363-79. doi: 10.2217/fmb.09.89. PMID: 19995194.

123. Anaya-Martínez V, Anacleto-Santos J, Mondragón-Flores R, Zepeda-Rodríguez A, Casarrubias-Tabarez B, de Jesús López-Pérez T, de Alba-Alvarado MC, Martínez-Ortiz-de-Montellano C, Carrasco-Ramírez E, Rivera-Fernández N. Changes in the Proliferation of the Neural Progenitor Cells of Adult Mice Chronically Infected with *Toxoplasma gondii*. *Microorganisms*. 2023 Oct 31;11(11):2671. doi: 10.3390/microorganisms11112671. PMID: 38004683; PMCID: PMC10673519.
124. Gholizadeh N, Dalimi A, Ghaffarifar F, Nader-Mohammadi M, Molavi P, Dadkhah M, Molaei S. Berberine improves inhibitory avoidance memory impairment of *Toxoplasma gondii*-infected rat model of ketamine-induced schizophrenia. *BMC Complement Med Ther*. 2023 Aug 30;23(1):303. doi: 10.1186/s12906-023-04107-4. PMID: 37649038; PMCID: PMC10469906.
125. Pardo Gil M, Hegglin D, Briner T, Ruetten M, Müller N, Moré G, Frey CF, Deplazes P, Basso W. High prevalence rates of *Toxoplasma gondii* in cat-hunted small mammals - Evidence for parasite induced behavioural manipulation in the natural environment? *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2023 Jan 23;20:108-116. doi: 10.1016/j.ijppaw.2023.01.007. PMID: 36747510; PMCID: PMC9898578.
126. Tong WH, Pavey C, O'Handley R, Vyas A. Behavioral biology of *Toxoplasma gondii* infection. *Parasit Vectors*. 2021 Jan 25;14(1):77. doi: 10.1186/s13071-020-04528-x. PMID: 33494777; PMCID: PMC7831251
127. Donegan JJ, Nemeroff CB. Suicide and Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1411:379-404. doi: 10.1007/978-981-19-7376-5_17. PMID: 36949319.

128. Abdulai-Saiku S, Tong WH, Vyas A. Behavioral Manipulation by *Toxoplasma gondii*: Does Brain Residence Matter? Trends Parasitol. 2021 May;37(5):381-390. doi: 10.1016/j.pt.2020.12.006. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33461902.
129. Boillat M, Hammoudi PM, Dogga SK, Pagès S, Goubiran M, Rodriguez I, Soldati-Favre D. Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*. Cell Rep. 2020 Jan 14;30(2):320-334.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.019. PMID: 31940479; PMCID: PMC6963786.
130. Xiao J. *Toxoplasma*-induced Behavioral Changes: An Aspecific Consequence of Neuroinflammation. Trends Parasitol. 2020 Apr;36(4):317-318. doi: 10.1016/j.pt.2020.01.005. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32191847.
131. Moradi F, Dashti N, Farahvash A, Baghaei Naeini F, Zarebavani M. Curcumin ameliorates chronic *Toxoplasma gondii* infection-induced affective disorders through modulation of proinflammatory cytokines and oxidative stress. Iran J Basic Med Sci. 2023 Apr;26(4):461-467. doi: 10.22038/IJBMS.2023.68487.14937. PMID: 37009013; PMCID: PMC10008396.
132. Castaño Barrios L, Da Silva Pinheiro AP, Gibaldi D, Silva AA, Machado Rodrigues E Silva P, Roffê E, da Costa Santiago H, Tostes Gazzinelli R, Mineo JR, Silva NM, Lannes-Vieira J. Behavioral alterations in long-term *Toxoplasma gondii* infection of C57BL/6 mice are associated with neuroinflammation and disruption of the blood brain barrier. PLoS One. 2021 Oct 5;16(10):e0258199. doi: 10.1371/journal.pone.0258199. PMID: 34610039; PMCID: PMC8491889.

133. Castaño BL, Silva AA, Hernandez-Velasco LL, Pinheiro APDS, Gibaldi D, Mineo JR, Silva NM, Lannes-Vieira J. Sulfadiazine Plus Pyrimethamine Therapy Reversed Multiple Behavioral and Neurocognitive Changes in Long-Term Chronic Toxoplasmosis by Reducing Brain Cyst Load and Inflammation-Related Alterations. *Front Immunol.* 2022 Apr 27;13:822567. doi: 10.3389/fimmu.2022.822567. PMID: 35572567; PMCID: PMC9091718.
134. Carrillo GL, Ballard VA, Glausen T, Boone Z, Teamer J, Hinkson CL, Wohlfert EA, Blader IJ, Fox MA. Toxoplasma infection induces microglia-neuron contact and the loss of perisomatic inhibitory synapses. *Glia.* 2020 Oct;68(10):1968-1986. doi: 10.1002/glia.23816. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32157745; PMCID: PMC7423646.
135. Bhandage AK, Kanatani S, Barragan A. *Toxoplasma*-Induced Hypermigration of Primary Cortical Microglia Implicates GABAergic Signaling. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Mar 20;9:73. doi: 10.3389/fcimb.2019.00073. PMID: 30949457; PMCID: PMC6436526.
136. Gomes Ferrari Strang AG, Ferrar RG, Falavigna-Guilherme AL. Gestational toxoplasmosis treatment changes the child's prognosis: A cohort study in southern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Sep 29;17(9):e0011544. doi: 10.1371/journal.pntd.0011544. PMID: 37773943; PMCID: PMC10593203.
137. Yin K, Xu C, Zhao G, Xie H. Epigenetic Manipulation of Psychiatric Behavioral Disorders Induced by *Toxoplasma gondii*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 14;12:803502. doi: 10.3389/fcimb.2022.803502. PMID: 35237531; PMCID: PMC8882818.

138. Nayeri T, Sarvi S, Daryani A. Toxoplasmosis: Targeting neurotransmitter systems in psychiatric disorders. *Metab Brain Dis.* 2022 Jan;37(1):123-146. doi: 10.1007/s11011-021-00824-2. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34476718.
139. Gowda V, Dinesh S, Sharma S. Manipulative neuroparasites: uncovering the intricacies of neurological host control. *Arch Microbiol.* 2023 Aug 21;205(9):314. doi: 10.1007/s00203-023-03637-2. PMID: 37603130.
140. Banihashem SS, Yousefi Saber F, Motazedian S, Mardani M, Shamsi A, Nazari M, Samani N, Danesh A. Serologic evaluation of cytomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii* and *Brucella* in schizophrenia patients. *Caspian J Intern Med.* 2023 Summer;14(3):560-566. doi: 10.22088/cjim.14.3.560. PMID: 37520870; PMCID: PMC10379783.
141. Mirahmadi H, Hasanzadeh R, Malek Raeesi H, Fallahi S, Khoshsiman Shahraki M, Badirzadeh A. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay to Detect Toxoplasmosis in Schizophrenia Patients. *Iran J Parasitol.* 2020 Jul-Sep;15(3):299-306. doi: 10.18502/ijpa.v15i3.4193. PMID: 33082793; PMCID: PMC7548473.
142. Chaudhury A, Ramana BV. Schizophrenia and bipolar disorders: The *Toxoplasma* connection. *Trop Parasitol.* 2019 Jul-Dec;9(2):71-76. doi: 10.4103/tp.TP_28_19. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31579659; PMCID: PMC6767789.
143. Galli L, Del Grande C, Rindi L, Mangia C, Mangano V, Schiavi E, Masci I, Pinto B, Kramer L, Dell'Osso L, Bruschi F. Lack of circulating *Toxoplasma gondii* DNA in seropositive patients with bipolar or schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2019 Mar;273:706-711. doi: 10.1016/j.psychres.2019.01.104. Epub 2019 Feb 2. PMID: 31207856.

144. Ferreira IM, Vidal JE, de Mattos Cde C, de Mattos LC, Qu D, Su C, Pereira-Chiocola VL. *Toxoplasma gondii* isolates: multilocus RFLP-PCR genotyping from human patients in Sao Paulo State, Brazil identified distinct genotypes. *Exp Parasitol.* 2011 Oct;129(2):190-5. doi: 10.1016/j.exppara.2011.06.002. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21741380.
145. Telles JPM, Vidal JE. Cerebral toxoplasmosis with neurological co-infection in people living with AIDS/HIV: results of a prospective cohort in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Jan;81(1):33-39. doi: 10.1055/s-0042-1759758. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918005; PMCID: PMC10014194
146. da Cruz AB, Maia MM, Pereira IS, Taniwaki NN, Namiyama GM, Telles JPM, Vidal JE, Spejiorin LCJF, Brandão de Mattos CC, Mattos LC, Meira-Strejevitch CDS, Pereira-Chiocola VL. Human extracellular vesicles and correlation with two clinical forms of toxoplasmosis. *PLoS One.* 2020 Mar 3;15(3):e0229602. doi: 10.1371/journal.pone.0229602. PMID: 32126572; PMCID: PMC7054008.
147. Meira CS, Pereira-Chiocola VL, Vidal JE, de Mattos CC, Motoie G, Costa-Silva TA, Gava R, Frederico FB, de Mattos LC; Toxoplasma Groups. Cerebral and ocular toxoplasmosis related with IFN- γ , TNF- α , and IL-10 levels. *Front Microbiol.* 2014 Oct 13;5:492. doi: 10.3389/fmicb.2014.00492. PMID: 25352834; PMCID: PMC4195364.
148. Meira Cda S, Pereira-Chiocola VL, Vidal JE, Motoie G, Costa-Silva TA, Gava R; Toxoplasma Group. Evolution of cytokine profile during the treatment of cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *J Immunol Methods.* 2015 Nov;426:14-8. doi: 10.1016/j.jim.2015.07.005. Epub 2015 Jul 12. PMID: 26177476.

149. Morais FB, Arantes TEFE, Muccioli C. Seroprevalence and Manifestations of Ocular Toxoplasmosis in Patients with Schizophrenia. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(1):134-137. doi: 10.1080/09273948.2017.1408843. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29283732.
150. Evangelista FF, Costa-Ferreira W, Mantelo FM, Beletini LF, de Souza AH, de Laet Sant'Ana P, de Lima KK, Crestani CC, Falavigna-Guilherme AL. Rosuvastatin revert memory impairment and anxiogenic-like effect in mice infected with the chronic ME-49 strain of *Toxoplasma gondii*. *PLoS One.* 2021 Apr 15;16(4):e0250079. doi: 10.1371/journal.pone.0250079. PMID: 33857221; PMCID: PMC8049280.
151. Dubey JP. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. *Parasit Vectors.* 2021 May 19;14(1):263. doi: 10.1186/s13071-021-04769-4. PMID: 34011387; PMCID: PMC8136135.
152. Meurer YDSR, Brito RMM, da Silva VP, Andade JMA, Linhares SSG, Pereira Junior A, de Andrade-Neto VF, de Sá AL, Oliveira CBS. *Toxoplasma gondii* infection damages the perineuronal nets in a murine model. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2020 Sep 11;115:e200007. doi: 10.1590/0074-02760200007. PMID: 32935749; PMCID: PMC7491278.
153. de Medeiros Brito RM, Meurer YDSR, Batista JAL, de Sá AL, de Medeiros Souza CR, de Souto JT, de Andrade-Neto VF. Chronic *Toxoplasma gondii* infection contributes to perineuronal nets impairment in the primary somatosensory cortex. *Parasit Vectors.* 2022 Dec 24;15(1):487. doi: 10.1186/s13071-022-05596-x. PMID: 36566237; PMCID: PMC9790132.

154. Galván-Ramírez ML, Navarro Machuca G, Covarrubias Castillo SA, Benavides González JC, Rodríguez Pérez LR, Dueñas Jiménez SH, Dueñas Jiménez JM. Toxoplasmosis Is More Frequent in Schizophrenia Patients Than in the General Population in Mexico and Is Not Associated with More Severe Course of Schizophrenia Measured with the Brief Psychiatric Rating Scale. *Pathogens*. 2021 Jun 30;10(7):820. doi: 10.3390/pathogens10070820. PMID: 34208827; PMCID: PMC83088

