



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**JOANA PEREIRA CÂMARA**

***Infeções do Sistema Nervoso Central e Esquizofrenia***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR JOAQUIM MANUEL SOARES CEREJEIRA

MARÇO/2017

## ÍNDICE

Resumo.....	1
Palavras-chave.....	2
Abstract .....	3
Key-words .....	4
Introdução.....	5
Métodos.....	8
Resultados .....	10
<i>Toxoplasma gondii</i> .....	10
<i>Herpesviridae</i> .....	15
<i>Chlamydia</i> .....	16
<i>Taxa geral de anticorpos positivos e esquizofrenia</i> .....	16
<i>Tabela 1</i> .....	17
<i>Tabela 2</i> .....	23
<i>Tabela 3</i> .....	25
Discussão.....	30
Conclusão .....	37
Agradecimentos.....	38
Bibliografia.....	39

## RESUMO

A esquizofrenia é uma doença mental complexa, de evolução crónica, que se caracteriza por apresentar um espectro alargado de alterações psicopatológicas. Embora seja a perturbação psicótica mais comum, a etiologia da esquizofrenia permanece por esclarecer. Estudos de gémeos e de adoção indicam que os fatores genéticos contribuem em cerca de 70-80%. Assim, a interação entre os genes e o ambiente parece determinante para a manifestação clínica da doença. As infeções, designadamente as que atingem diretamente o Sistema Nervoso Central, foram reconhecidas como um dos fatores associados a um risco acrescido de esquizofrenia, nomeadamente provocadas pelos microorganismos *Toxoplasma gondii*, vírus da família *Herpesviridae* e bactérias *Chlamydiaceae*. Assim este trabalho tem como objetivo apurar a relação entre possível infeções do sistema nervoso central por agentes neurotrópicos e esquizofrenia .

Nesta revisão sistemática foram incluídos estudos caso-controlo que comparam a seroprevalência de anticorpos IgG específicos contra os microorganismos *Toxoplasma gondii*, vírus da família *Herpesviridae*, *Chlamydia trachomatis* e/ou *Chlamydia pneumoniae* entre doentes esquizofrénicos e indivíduos sem esquizofrenia.

Em doze artigos, onze artigos apresentam resultados em relação aos valores de anticorpos específicos IgG anti-*T. gondii*, dois artigos apresentam resultados em relação aos valores de anticorpos específicos IgG anti-*Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae* e dois artigos apresentam resultados em relação aos valores de anticorpos específicos IgG anti-HSV, anti-Citomegalovirus e anti-virus Epstein-Barr. Dos onze estudos em que os valores anticorpos IgG anti-*T. gondii* específicos foram medidos, cinco reportaram diferença significativa entre o grupo dos doentes esquizofrénicos e o grupo dos controlos. Dos dois estudos em que os valores anticorpos IgG específicos contra os vírus herpes simplex, citomegalovirus e Epstein-Barr foram medidos, nenhum reportou diferença significativa entre o grupo dos doentes esquizofrénicos e o grupo dos controlos. Dos dois estudos em que os

valores anticorpos IgG específicos contra a *C. trachomatis* foram medidos, os dois reportaram diferenças significativas entre a seroprevalência do grupo dos doentes esquizofrênicos e o grupo dos controles, contudo nenhuma associação foi encontrada quando à *C. pneumoniae*.

Concluindo, alguns agentes infecciosos neurotrópicos parecem estar relacionados com a esquizofrenia, nomeadamente o *Toxoplasma gondii* e a *Chlamydia trachomatis*. Contudo, esta associação não é forte, sugerindo que estes agentes infecciosos não atuam isoladamente, mas sim em associação com outros fatores ambientais, genéticos e epigenéticos.

**PALAVRAS-CHAVE:** esquizofrenia, infeções do sistema nervoso central, *Toxoplasma gondii*, vírus herpes simplex, citomegalovírus, vírus herpes humano 4, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*

**ABSTRACT**

Schizophrenia is a complex, chronic disease, characterized by a broad spectrum of psychopathological changes. Although it is the most common psychotic disorder, its etiology remains unclear. Twins and adoption studies indicate that genetic factors contribute for about 70-80%. Thus, the interaction between genes and the environment seems to be determinant for the clinical manifestation of the disease. Infections, particularly those that directly affect the Central Nervous System, have been recognized as one of the factors associated with an increased risk of schizophrenia, namely caused by the microorganisms *Toxoplasma gondii*, *Herpesviridae* family viruses and *Chlamydiaceae* bacterias. Thus, this work aims to ascertain the relationship between possible central nervous system infections by neurotropic agents and schizophrenia

This systematic review included case-control studies comparing the seroprevalence of specific IgG antibodies against *Toxoplasma gondii*, virus *Herpesviridae*, *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* virus among schizophrenic patients and healthy individuals without schizophrenia.

In twelve articles, eleven articles show results relative to the values of specific anti-*T. gondii* IgG antibodies, two articles present results in relation to the values of specific IgG anti-*Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* IgG and two articles present results regarding the specific IgG anti-HSV, anti-Cytomegalovirus and Epstein-Barr anti-virus values. Of the eleven studies in which the anti-*T. gondii* IgG antibody values were measured, five reported a significant difference between the schizophrenia patients group and the control group. Of the two studies in which specific IgG antibody values against herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus were measured, none reported a significant difference between the schizophrenia patient group and the control group. Of the two studies in which

specific IgG antibody titers against *C. trachomatis* were measured, the two reported significant differences between the seroprevalence of the schizophrenic patient group and the control group, however no association was found for *C. pneumoniae*.

In conclusion, some neurotropic infectious agents appear to be related to schizophrenia, namely *Toxoplasma gondii* and *Chlamydia trachomatis*. However, this association is not strong, suggesting that these infectious agents do not act in isolation, but in association with other environmental, genetic and epigenetic factors.

**KEY-WORDS:** schizophrenia, central nervous system infections, toxoplasma, simplexvirus, citomegalovirus, human herpesvirus 4, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental complexa, de evolução crónica, que se caracteriza por apresentar um espectro alargado de alterações psicopatológicas, incluindo alterações da senso-perceção (alucinações) e do pensamento (curso, forma, conteúdo e posse), disfunção cognitiva, assim como alterações do humor e défice da interação social.<sup>1</sup> Esta doença manifesta-se tipicamente na adolescência ou início da idade adulta, afetando cerca de 1% da população mundial, e está associada a elevada incapacidade. Com efeito, os antipsicóticos são razoavelmente eficazes no controlo dos sintomas positivos (alucinações e ideias delirantes) mas não oferecem benefícios significativos nos défices cognitivos e outros sintomas negativos (ex.: apatia). Embora seja a perturbação psicótica mais comum,<sup>2</sup> a etiologia da esquizofrenia permanece por esclarecer. Estudos de gémeos e de adoção indicam que os fatores genéticos contribuem em cerca de 70-80% para o risco de esquizofrenia<sup>3</sup> enquanto que a taxa de concordância em gémeos monozigóticos é de 40-50%. Assim, a interação entre os genes e o ambiente parece determinante para a manifestação clínica da doença. Estes fatores ambientais incluem um vasto conjunto de insultos biológicos ou psicossociais que atuam desde o período pré-natal (infeções maternas), perinatal (complicações obstétricas) até ao início da idade adulta (maus-tratos na infância, desnutrição, fatores psicossociais, exposição a tóxicos ou drogas). As infeções, designadamente as que atingem diretamente o Sistema Nervoso Central, foram reconhecidas como um dos fatores associados a um risco acrescido de esquizofrenia.<sup>4</sup>

A infeção por *Toxoplasma gondii* é uma das mais comuns infeções zoonóticas, infetando cerca de um terço da população mundial.<sup>5</sup> Em Portugal, um estudo realizado em 2013 concluiu que a seroprevalência ronda os 22%.<sup>6</sup> Este parasita tem como hospedeiro definitivo o gato e no Homem pode apresentar-se como duas formas: trofozoitos, vistos na fase aguda da infeção, e cistos, encontrados no músculo e cérebro, sendo o resultado da

resposta imune do indivíduo.<sup>7</sup> Os Humanos contraem este parasita através de ingestão de cistos presentes na carne mal cozinhada de hospedeiros intermédios (como o porco ou cordeiro) ou pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes de gato contendo oocistos.<sup>6</sup> Este microorganismo é neurotrópico e capaz de infectar tanto neurónios como células da glia.<sup>4</sup> Vários estudos sugerem que este parasita afeta a síntese de neurotransmissores, especialmente dopamina, podendo provocar alterações da personalidade, sintomas psicóticos e patologia psiquiátrica.<sup>8</sup>

Infeções pelos vírus da família *Herpesviridae* têm também sido alvos de estudo. O herpes vírus simplex tipo 1 (HSV-1), após infeção inicial na pele ou mucosas, invade nervos sensoriais, sendo transportado retrogradamente para os gânglios nervosos, bem como para regiões corticais, onde permanece em latência, podendo haver reativação esporádica, que culmina no transporte anterógrado das partículas virais para as terminações sensoriais nas mucosas ou pele; se estes ciclos repetidos de latência/reativação prejudicam a sobrevivência neural a nível cerebral, não é bem sabido.<sup>9</sup> Este patógeno pode causar uma variedade de apresentações clínicas, desde lesões das mucosas<sup>8</sup> até encefalite herpética<sup>9,10</sup>, patologia rara, mas com elevada mortalidade e morbidade que tipicamente afetar os lobos temporal e frontal.<sup>10</sup> Vírus Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV) e herpes virus 6<sup>11</sup> também aparentam estar envolvidos na patogénia.

Infeções por agentes bacterianos também têm sido estudados, principalmente os provocados por *Chlamydiaceae*. A *Chlamydia trachomatis* e a *Chlamydia pneumoniae* são patógenos comuns no Homem,<sup>12</sup> e podem persistir nos monócitos infectados.<sup>4</sup> Os alvos cerebrais da infeção por *Chlamydia trachomatis* bactéria são as células da microglia (células derivados de uma subpopulação de monócitos).<sup>4</sup> Estas bactérias apresentam elevado contágio, contudo e envolvimento cerebral sintomático destes agentes infecciosos é relativamente raro.



Tendo em conta o facto de estes agentes infecciosos apresentarem prevalência relativamente elevada e do facto a etiologia da esquizofrenia não estar bem esclarecida, é pertinente averiguar uma possível relação causal entre ambos. Assim, este trabalho tem como objetivo apurar a relação entre possível infeções do sistema nervoso central por agentes neurotrópicos, nomeadamente o *Toxoplasma gondii*, virus da família *Herpesviridae* e bactérias *Chlamydiaceae*, e subsequente desenvolvimento de esquizofrenia, através de revisão sistemática de estudos caso-controlo, baseados na deteção de anticorpos específicos contra os agentes patogénicos referidos anteriormente.

## MÉTODOS

### *Tipos de estudos incluídos*

Nesta revisão sistemática foram incluídos estudos caso-controlo ou prospetivos que comparam a seroprevalência de anticorpos IgG específicos contra os microorganismos *Toxoplasma gondii*, vírus da família *Herpesviridae*, *Chlamydia trachomatis* ou *Chlamydia pneumoniae* entre doentes esquizofrénicos e indivíduos sem esquizofrenia.

### *Critérios de inclusão dos estudos:*

- Utilização de doentes esquizofrénicos, diagnosticados de acordo com os critérios de diagnóstico da DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) IV ou 5 ou a ICD 10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*).
- Escolha de grupos controlo que incluem indivíduos sem esquizofrenia ou outra patologia psiquiátrica.
- Uso de métodos de deteção indireta de anticorpos IgG específicos, nomeadamente ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou IFA (ensaio de imunofluorescência), contra os microorganismos referidos anteriormente.

### *Critérios de exclusão dos estudos:*

- Inclusão no estudo de outras patologias do espectro da esquizofrenia (que não a esquizofrenia propriamente dita) no grupo dos doentes.
- Inclusão no estudo de indivíduos com outra patologia psiquiátrica no grupo dos controlos.

De salientar que não foram excluídos desta revisão estudos com base no local da sua realização, na idade dos doentes, no número de indivíduos no estudo, na duração da patologia dos doentes aquando do estudo ou se os doentes utilizavam ou não terapêutica antipsicótica.

### *Estratégias de pesquisa*

A pesquisa foi realizada na base de dados da “Pubmed”, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: “schizophrenia toxoplasmosis OR toxoplasma gondii”, “schizophrenia herpes”, “schizophrenia chlamydia”, “schizophrenia cytomegalovirus” “schizophrenia Epstein-Barr”. Em relação aos filtros utilizados nesta pesquisa, selecionaram-se artigos científicos publicados desde janeiro de 2008 a dezembro de 2016, abrangendo as seguintes línguas: inglês, francês, espanhol e português.

Com esta pesquisa inicial, obteve-se um total de 204 artigos, excluindo duplicados. Após a leitura individual dos títulos e do *abstract*, foram selecionados 30 artigos. Posteriormente à leitura integral de cada artigo, com especial foco nos materiais e métodos, foram selecionados 12 artigos para este estudo, segundo os critérios de inclusão e exclusão referidos anteriormente.

### *Extração de dados*

De cada artigo selecionado, foram extraídas as seguintes informações (caso fossem fornecidas): nome do autor e ano, local de realização do estudo, o número de indivíduos envolvidos no estudo (nomeadamente casos e controlos), intervalo de idades ou idade média, sexo dos participantes, critérios de inclusão ou exclusão de cada estudo, fatores equiparáveis entre grupo dos doentes e de controlos saudáveis, teste estatístico utilizado, *Alfa*, OR (*odds ratio*), percentagem de indivíduos esquizofrénicos vs. saudáveis com anticorpos positivos para os agentes infecciosos já referidos anteriormente, outras possíveis associações encontradas nos estudos, nomeadamente diferenças de serointensidade entre doentes e controlos seropositivos, diferenças de seroprevalência entre sexos, grupos etários, idade de início da doença, duração da doença, grupo socioeconómico, nível de educação, história familiar, subtipos de esquizofrenia e tipos de sintomas (positivos vs. negativos).

## RESULTADOS

Na Tabela 1 encontra-se os dados extraídos dos artigos em relação aos métodos neles utilizados.

Em doze artigos, onze artigos<sup>4,7,8,13-20</sup> apresentam resultados em relação aos valores de anticorpos específicos IgG anti-*T. gondii*, dois artigos<sup>4,13</sup> apresentam resultados em relação aos valores de anticorpos específicos IgG anti-*Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae* e dois artigos<sup>11,21</sup> apresentam resultados em relação aos valores de anticorpos específicos IgG anti-HSV, anti-Citomegalovirus e anti-Epstein-Barr.

O número de indivíduos participantes em cada estudo variou desde 61<sup>13</sup> a 363<sup>20</sup> indivíduos. O número de doentes esquizofrénicos participantes variou desde 30<sup>18</sup> a 246<sup>20</sup>, num total de 1117 doentes nos doze estudos. O número de indivíduos controlos saudáveis variou desde 30<sup>13</sup> a 200<sup>8</sup>, num total de 1115 nos doze estudos.

De um modo geral, os estudos foram executados em vários países à volta do mundo, incluindo Alemanha<sup>13</sup>, Irão<sup>8,14,16</sup>, México<sup>15</sup>, Malásia<sup>7,17</sup>, Coreia do Sul<sup>4</sup>, Turquia<sup>18,19,21</sup> e Tunísia<sup>20</sup>. A significância estatística (*alfa*) foi de 0.05, exceto no estudo realizado por Alipour et al<sup>16</sup>, na qual foi de 0.01.

Na Tabela 2 encontram resumidos os resultados em relação à seroprevalência de anticorpos IgG específicos dos estudos e na Tabela 3 encontra-se o resumo de outros resultados relevantes.

### *Toxoplasma gondii*

#### *Seroprevalência de anticorpos IgG anti-T. gondii*

##### *a) Doentes esquizofrénicos vs. controlos saudáveis*

Dos onze estudos<sup>4,7,8,13-20</sup> em que os valores anticorpos IgG específicos foram medidos, cinco<sup>4,15-17,20</sup> reportaram diferença significativa entre o grupo dos doentes

esquizofrénicos e o grupo dos controlos (Tabela 2), sugerindo uma associação entre a infeção crónica por este agente infeccioso e a esquizofrenia. Dos outros seis estudos, apesar de a seroprevalência ter sido superior nos doentes esquizofrénicos, a diferença não foi significativa.

De salientar que diferentes estudos apresentavam diferentes *cut-offs* a partir do qual valores de anticorpos IgG específicos eram considerado positivo, variando desde de 8 IU/mL<sup>15</sup> a 35 IU/mL<sup>17</sup> (Tabela 1).

*b) Diferença entre sexos*

Num estudo<sup>8</sup>, a diferença entre anticorpos IgG anti- *T. gondii* foi significativamente superior nas mulheres esquizofrénicas em comparação com as mulheres controlo e entre mulheres esquizofrénicas e homens esquizofrénicos. Contudo, não havia diferenças significativas da seroprevalência entre homens esquizofrénicos e homens controlos (Tabela 3).

Noutro estudo<sup>15</sup>, a seroprevalência era superior em esquizofrénicos do sexo masculino do que em controlos do mesmo sexo, porém não havia diferenças significativas da seroprevalência entre mulheres esquizofrénicas e mulheres controlos.

Nos restantes estudos, ou não havia diferenças significativas da seroprevalência de anticorpos IgG específicos no que diz respeito ao sexo entre doentes esquizofrénicos e indivíduos saudáveis ou tal associação não foi analisada (Tabela 3).

*c) Diferença entre faixas etárias*

Alvarado-Esquivel et al<sup>15</sup> no seu estudo concluiu que a seroprevalência entre doentes e controlos era superior na faixa etária dos 41 aos 50 anos. Outros 3 estudos<sup>8,16,19</sup> não demonstraram diferenças significativas entre doentes e controlos no que diz respeito à seroprevalência em diferentes faixas etárias.

*d) Diferença entre local de residência*

Alvarado-Esquivel et al<sup>15</sup> refere no seu estudo que a seroprevalência é superior em esquizofrénicos nascidos na cidade de Durango (México) e em residentes áreas rurais em comparação com indivíduos saudáveis.

*e) Outras associações*

Alvarado-Esquivel et al<sup>15</sup> refere no seu estudo que a seroprevalência é superior em esquizofrénicos de nível socioeconómico mais baixo, com 7-12 anos de escolaridade, trabalhadores, em contacto com fezes de gatos em comparação com indivíduos saudáveis. Por outro lado, no estudo realizado por Alipour et al<sup>16</sup> não houve diferenças significativas entre esquizofrénicos e controlos quando nível socioeconómico e hábitos diatéuticos foram comparados.

*Serointensidade de anticorpos IgG anti-T. gondii - doentes esquizofrénicos vs. controlos saudáveis*

Quatro estudos<sup>7,14,15,17</sup> avaliaram a diferença de serointensidade dos títulos de anticorpos IgG entre esquizofrénicos e controlos. Deste, três estudos<sup>7,14,15</sup> demonstraram que títulos mais elevados de anticorpos IgG foram superiores em esquizofrénicos do que em controlos.

De salientar que todos estes estudos apresentavam *cut-offs* diferentes para a partir do qual os títulos de anticorpos eram considerados como sendo elevados, variando desde 60 IU/mL a 150 IU/mL (Tabela 3).

*Diferenças entre esquizofrénicos com anticorpos IgG anti-T. gondii e esquizofrénicos seronegativos:*

*a) No que diz respeito à faixa etária*

Emilia et al<sup>17</sup> no seu estudo, concluiu que a taxa de seropositividade era superior em doentes esquizofrénicos na faixa etária acima dos 40 anos. Outros 3 estudos<sup>4,8,20</sup> concluíram não haver diferenças significativas entre esquizofrénicos seropositivos e seronegativos no que toca à idade.

*b) No que diz respeito ao sexo*

Três estudos<sup>4,7,20</sup> averiguaram se haveria diferenças em relação ao sexo entre doentes esquizofrénicos com anticorpos IgG anti-*T. gondii* e sem anticorpos, contudo, nenhum demonstrou haver diferenças significativas.

*c) No que diz respeito à idade de surgimento da doença*

Três estudos<sup>4,14,20</sup> avaliaram se haveria diferenças na idade de surgimento da doença entre doentes esquizofrénicos com anticorpos IgG anti-*T. gondii* e doentes seronegativos. Esshili et al<sup>20</sup> concluiu no seu estudo que a idade de surgimento da doença era significativamente maior em homens esquizofrénicos seropositivos em comparação com seronegativos (surgimento dois anos mais tarde); também neste estudo, a diferença da idade de surgimento da doença tende a ser significativa entre homens seronegativos e mulheres seronegativas, contudo, não se demonstrou diferenças significativas entre mulheres seropositivas e seronegativas. Nos outros dois estudos, não houve diferenças significativas no que toca à idade de aparecimento da doença.

*d) No que diz respeito à duração da doença*

Dos cinco estudo<sup>4,7,8,14,20</sup> que avaliaram se havia diferenças significativas em relação à duração da doença entre doentes esquizofrénicos seropositivos e seronegativos para o *T. gondii*, nenhum demonstrou diferenças significativas.

e) *No que diz respeito ao nível de educação*

Dos dois estudos<sup>4,20</sup> em que este parâmetro foi avaliado, num deles<sup>4</sup>, os doentes com anticorpos IgG anti-*T. gondii* positivos apresentavam significativamente menos anos de educação. No outro estudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos.

f) *No que diz respeito à história familiar*

Dos dois estudos<sup>4,7</sup> em que este parâmetro foi avaliado, num deles<sup>4</sup>, os doentes com anticorpos IgG anti-*T. gondii* positivos apresentavam significativamente maior carga de história familiar em comparação com os doentes seronegativos. No outro estudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos.

g) *No que diz respeito ao subtipo de esquizofrenia*

Cinco estudos<sup>8,15,16,19,20</sup> averiguaram a possibilidade de a seropositividade para anticorpos IgG anti-*T.gondii* estar relacionada com um subtipo específico de esquizofrenia. Alvaro-Esquivel et al<sup>15</sup> concluiu que a seroprevalência era superior em doentes com o subtipo de esquizofrenia simples em comparação com doentes com esquizofrenia paranoide. Nos restantes quatro estudos, nenhuma diferença significativa foi encontrada.

h) *No que diz respeito a sintomas positivos e negativos*

Em quatro estudos<sup>4,13,19,20</sup> foi utilizada a escala PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*), que possibilita para avaliar a presença de sintomas positivos e negativos, entre outros.

Park et al<sup>4</sup> concluiu que nesta escala os valores de N1 (embotamento afetivo), N7 (pensamento estereotipado) e G13 (distúrbio da volição) foram superiores em esquizofrénicos com anticorpos IgG específicos positivos do que nos seronegativos. Esshili et al<sup>20</sup> concluiu que homens seropositivos para *T. gondii* apresentavam resultados mais elevados em relação a



sintomas negativos antes e após o início do tratamento (esta relação não foi observada em mulheres esquizofrénicas).

Nos restantes dois estudos, nenhuma diferença significativa foi encontrada.

#### *Outros resultados de relevo*

Um único estudo<sup>17</sup> calculou a quantidade de DNA de *T. gondii* presente nas amostras serológicas dos indivíduos em estudo. A percentagem de doentes esquizofrénicos com amostras positivas de DNA deste parasita foi superior aos controlos saudáveis (32,67% contra 3,64%,  $P < 0,001$ ,  $OR = 12,86$ ).

#### ***Família Herpesviridae***

##### *Seroprevalência de anticorpos IgG específicos contra HSV, citomegalovirus e EBV*

Dos dois estudos<sup>13,21</sup> em que os valores anticorpos IgG específicos contra o vírus herpes simplex, citomegalovirus e vírus Epstein-Barr foram medidos, nenhum reportou diferença significativa entre o grupo dos doentes esquizofrénicos e o grupo dos controlos (Tabela 2). De salientar que no estudo realizado por Krause et al<sup>13</sup> havia uma tendência para a associação entre o vírus herpes simplex e a esquizofrenia ( $P = 0,0558$ ).

##### *Relação da seroprevalência em doentes esquizofrénicos e sintomas positivos e negativos*

Krause et al<sup>13</sup> concluiu que em relação aos sintomas positivos e negativos, nenhuma correlação entre a seroprevalência de anticorpos foi encontrada.

Já Bolu et al<sup>21</sup> reportou que doentes esquizofrénicos com anticorpos IgG anti-CMV e anti-HSV positivos apresentavam valores na escala de avaliação dos sintomas negativos superiores aos dos doentes seronegativos ( $P = 0,0222$  e  $P = 0,046$ , respetivamente).

### **Família das *Chlamydiaceae***

#### *Seroprevalência de anticorpos IgG específicos contra C. trachomatis e pneumoniae*

Dos dois estudos<sup>4,13</sup> em que os valores anticorpos IgG específicos contra a *C. trachomatis* foram medidos, os dois reportaram diferenças significativas na seroprevalência entre o grupo dos doentes esquizofrénicos e o grupo dos controlos (Tabela 2). Contudo, dos mesmos dois estudos<sup>4,13</sup> em que os valores anticorpos IgG específicos contra a *C. pneumoniae* foram medidos, nenhuma diferença significativa entre a seroprevalência do grupo dos doentes esquizofrénicos e o grupo dos controlos foi encontrada.

#### *Relação da seroprevalência em doentes esquizofrénicos e escala de PANSS*

Krause et al<sup>13</sup> concluiu que em relação aos sintomas positivos e negativos, nenhuma correlação entre a seroprevalência de anticorpos foi encontrada.

Contudo, Park et al<sup>4</sup> concluiu que doentes seropositivos para *C. trachomatis* apresentavam valor de G10 (desorientação) superior em relação aos doentes seronegativos.

#### *Outros resultados de relevo*

Park et al<sup>4</sup> constatou que não houve diferenças significativas entre esquizofrénicos seropositivos e seronegativos para *C. trachomatis* no que diz respeito ao sexo, idade, educação, duração da doença, idade de aparecimento da esquizofrenia e número de doentes com história familiar de patologia psiquiátrica.

#### **Taxa geral de anticorpos positivos e esquizofrenia**

Krause et al<sup>13</sup> reportou que o grupo dos doentes esquizofrénicos apresentava uma taxa significativamente mais alta de anticorpos positivos (IgG, IgA e IgM, de todos os agentes infecciosos avaliados neste estudo) em comparação com os controlos saudáveis (P=0,04).

**Tabela 1: Resumo dos métodos dos estudos**

Autor, data, local do estudo	Característica dos doentes	Características dos controlos	Análise estatística	Outros
Krause et al <sup>13</sup> , 2010, Alemanha	31 doentes; 58,1% ♂, 41,9% ♀; Idade média 36.7±13.6 anos; diagnosticados de acordo com DSM-IV; antipsicóticos interrompidos 4 semanas antes	30 controlos; Idades 33,7±16,1, 60% ♂, 40 ♀; indivíduos sem patologia psiquiátrica, equiparados aos doentes em relação ao sexo, etnia e idade	Teste de Fisher	Excluídos indivíduos com doença orgânica concomitante, infeção aguda geral ou génito-urinária. Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> , HSV, CMV, EBV, <i>C. trachomatis</i> e <i>C. pneumoniae</i>
Ahmad et al <sup>14</sup> , 2010, Irão	80 doentes; Idade média 32,95±10,05 anos; sem história familiar de esquizofrenia, imunossupressão, história de traumatismo cefálico, meningite, encefalite, cirurgia cerebral e atraso mental ou outro distúrbio do sistema nervoso central	99 controlos; idade 33,76±10,50 anos; sem patologia física ou psiquiátrica; equiparados aos doentes de acordo com o sexo, condição socioeconómica e idade	Chi-square, teste exacto de Fisher. Alfa:0,05	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> > 20 IU/mL: considerado positivo. IgG > 100 IU/mL: serointensidade elevada

Autor, data, local do estudo	Característica dos doentes	Características dos controlos	Análise estatística	Outros
Alvarado-Esquivel et al <sup>15</sup> , 2011, México	50 doentes; 40 ♂, 10 ♀; Idade média 45,12±11,5 anos (18-72); diagnosticados de acordo com ICD-10; etnia Mestizo*	150 controlos; Idade média 45,1±11,4 anos (18-72); equiparados aos doentes em relação ao sexo, etnia, idade e local de residência (cidade de Durango)	Regressão logística; Alfa:0,05	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> > 8 IU/mL: considerado positivo
Alipour et al <sup>16</sup> , 2011, Irão	62 doentes; Idade média 37,54±9,75 anos; diagnosticados de acordo com DSM-IV; excluídos doentes com história familiar de esquizofrenia, traumatismo craneocefálico ou cirurgia cerebral	62 controlos; Idade média 37,24±10,24 anos; sem patologia médica ou psiquiátrica; equiparados aos doentes em relação ao estatuto socioeconómico, hábitos diatéticos, idade e área de residência.	Chi-square; Alfa:0,01	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i>

Autor, data, local do estudo	Característica dos doentes	Características dos controlos	Análise estatística	Outros
Emilia et al <sup>7</sup> , 2012, Malásia	144 doentes; 71 ♂, 73 ♀; diagnosticados de acordo com DSM-IV; doentes imunocomprometidos foram excluídos	144 controlos; sem patologia psiquiátrica	Chi-square; Alfa:0,05	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> >9 IU/mL: considerado positivo. IgG > 60 IU/mL: serointensidade elevada
		50 controlos; 32 ♂, 18 ♀; Idade		
Park et al <sup>4</sup> , 2012, Coreia do Sul	96 doentes; 62 ♂, 34 ♀; Idade média 46,14±13,15 anos (11-61); diagnosticados de acordo com DSM-IV; excluídos doentes com imunodeficiência, doença grave, doença neurológica, abuso de substâncias	44,8±9,69 anos (24-59); indivíduos sem história de doença física, mental ou genética; equiparados aos doentes em relação à idade e sexo	Chi-square e teste t; Alfa:0,05	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T. gondii</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>C pneumoniae</i>

Autor, data, local do estudo	Característica dos doentes	Características dos controlos	Análise estatística	Outros
Khandemvatan et al <sup>8</sup> , 2014, Irão	100 doentes; 65 ♂, 35 ♀; Idade média 36,39±10,28 anos (20-65); diagnosticados de acordo com DSM-IV;	200 controlos; 96 ♂, 104 ♀; Idade 25,04 (18-52)	Chi-square e teste de Fisher <i>Alfa:0,05</i>	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T. gondii</i> . Ambos os grupos: não imunodeprimidos, não apresentavam outra patologia psiquiátrica ou neurológica, não apresentavam sinais clínicos de toxoplasmose aguda
Omar et al <sup>17</sup> , 2015, Malásia	101 doentes; 58 ♂, 43 ♀; Idade média 41,1±10,9 anos (18-65); diagnosticados de acordo com DSM-IV	55 controlos; 24 ♂, 31 ♀; Idade média 45,3±14,5 anos (21-63); indivíduos sem patologia psiquiátrica	Chi-square e teste de Fisher; <i>Alfa:0,05</i>	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> > 35 IU/mL: considerado positivo
Cevizci et al <sup>18</sup> , 2015, Turquia	30 doentes; 17 ♂, 13; diagnosticados de acordo com DSM-IV	60 controlos; 23 ♂, 37 ♀; indivíduos sem patologia psiquiátrica	Chi-square ou teste de Fisher; <i>Alfa:0,05</i>	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> > 11 IU/mL: considerado positivo

Autor, data, local do estudo	Característica dos doentes	Características dos controlos	Análise estatística	Outros
Karabulut et al <sup>19</sup> , 2015, Turquia	85 doentes; 46 ♂, 39 ♀; Idade média			
	41,73±12,07 anos; diagnosticados de acordo com DSM-IV; excluídos doentes com história de traumatismo cefálico, cirurgia cerebral, meningite, encefalite, atraso mental, alcoolismo, abuso de substâncias, imunodeficiência	60 controlos; 31 ♂, 29 ♀; Idade 40,45±9,49 anos; sem doença psiquiátrica	Chi-square ou teste de Fisher; <i>Alfa:0,05</i>	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> > 10 IU/mL: considerado positivo
Esshili et Al <sup>20</sup> , 2016, Tunísia	246 doentes; 186 ♂, 60 ♀; Idade média 40,5±10,3 anos (20-66); diagnosticados de acordo com DSM-IV; todos a receber tratamento antipsicótico (e 56,7% anticolinérgico)	117 controlos; 88 ♂, 29 ♀; Idade 38,6±10,4 anos (21-69); indivíduos saudáveis sem evidência de história pessoal ou familiar de doença grave	Chi-square e regressão logística binária; <i>Alfa:0,05</i>	Calculados anticorpos IgG específicos contra <i>T.gondii</i> ; IgG <i>T. gondii</i> > 9 IU/mL: considerado positivo

Autor, data, local do estudo	Característica dos doentes	Características dos controlos	Análise estatística	Outros
Bolu et al <sup>21</sup> , 2016, Turquia	92 doentes; 92,4% ♂, 7,6% ♀; Idade média 21,77±2,3 anos; recém-diagnosticados (primeiro episódio) de acordo com DSM-IV; excluídos doentes com patologia orgânica, outra patologia psiquiátrica ou episódio psicótico prévio.	88 controlos; 92,5% ♂, 7,5% ♀ Idade média 22,32±3,1 sem patologia orgânica ou psiquiátrica; equiparados aos doentes em relação à idade, sexo, condições socio-demográficas e nível de educação.	Chi-square <i>Alfa:0,05</i>	Calculados anticorpos IgG específicos contra HSV, CMV, EBV, <i>C. trachomatis</i> e <i>C pneumoniae</i>

Legenda: \*Mestizo: mistura racial de indígena americano, europeu e africano; HSV: vírus herpes simplex; EBV: vírus Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; ICD-10:International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; IU: international unities



**Tabela 2: Resumo da seroprevalência de anticorpos IgG específicos dos estudos**

Autor	% IgG positivo esquizofrénicos	% IgG positivo controlos	<i>P. value</i>	OR
Krause et al <sup>13</sup>				
<i>T. gondii</i>	38,7%	20%	0,161	Não referido
<i>HSV</i>	80,6%	54,8%	0,0558	Não referido
<i>Cytomegalovirus</i>	48,4%	43,3%	0,798	Não referido
<i>EBV</i>	90,3%	86,6%	0,707	Não referido
<i>C. trachomatis</i>	25,8%	0%	0,015 <sup>a</sup>	Não referido
<i>C. pneumoniae</i>	54,8%	43,3%	0,446	Não referido
Ahmad et al <sup>14</sup>				
<i>T. gondii</i>	35%	25,3%	≥0,05	Não referido
Alvarado-Esquivel et al <sup>15</sup>				
<i>T. gondii</i>	20%	5,3%	0,003 <sup>a</sup>	4,44
Alipour et al <sup>16</sup>				
<i>T. gondii</i>	67,7%	37,1%	<0,01 <sup>a</sup>	Não referido
Emilia et al <sup>7</sup>				
<i>T. gondii</i>	37,5%	34%	0,539	Não referido
Park et al <sup>4</sup>				
<i>T. gondii</i>	21,9%	8%	0,035 <sup>a</sup>	3,22
<i>C. trachomatis</i>	38,6%	18%	0,015 <sup>a</sup>	2,866
<i>C. pneumoniae</i>	66,7%	70%	0,682	0,857
Khandemvatan et al <sup>8</sup>				
<i>T. gondii</i>	34%	26,5%	Não referido	Não referido

Autor	% IgG positivo esquizofrénicos	% IgG positivo controlos	<i>P. value</i>	OR
Omar et al <sup>17</sup>				
<i>T. gondii</i>	51,5%	18,2%	<0,01 <sup>a</sup>	4,78
Cevizci et al <sup>18</sup>				
<i>T. gondii</i>	33,3%	21,7%	0,232	Não referido
Karabulut et al <sup>19</sup>				
<i>T. gondii</i>	43,5%	43,3%	0,981	1,008
Esshili et al <sup>20</sup>				
<i>T. gondii</i>	74,8%	53,8%	<0,01 <sup>a</sup>	2,54
Bolu et al <sup>21</sup>				
<i>HSV-1</i>	52%	48%	0,884	Não referido
<i>HSV-2</i>	12%	18%	0,121	Não referido
<i>Cytomegalovirus</i>	45,6%	40%	0,884	Não referido
<i>EBV</i>	56,5%	53%	0,675	Não referido

Legenda: a: diferença significativa; OR: odds ratios; HSV: vírus herpes simplex; EBV: vírus Epstein-Barr

**Tabela 3: Resumo de outros resultados dos estudos**

Autor	Outros resultados
Krause et al <sup>13</sup>	<p>- Grupo dos doentes esquizofrénicos apresenta uma taxa significativamente mais alta de anticorpos positivos (IgG, IgA e IgM, de todos os agentes infecciosos avaliados neste estudo) em comparação com os controlos saudáveis (P=0,04).</p> <p>- Em relação aos sintomas positivos e negativos, nenhuma correlação da prevalência de anticorpos foi encontrada.</p>
Ahmad et al <sup>14</sup>	<p>- Não houve diferença significativa entre a idade de início da doença, a duração da doença e a seropositividade para anticorpos <i>T.gondii</i> (P&gt; 0,05).</p> <p>- A prevalência de títulos elevados de anticorpos anti-Toxoplasma (&gt; 100 IU/mL) em doentes esquizofrénicos (18,8%) foi superior aos dos controlos (6,1%) (P&lt;0,05).</p>
Alvarado-Esquível et al <sup>15</sup>	<p>- Títulos elevados de IgG anti-Toxoplasma (&gt; 150 IU/mL) foram superiores em esquizofrénicos do que em controlos (10% vs. 2%, respetivamente, P=0,02).</p> <p>- A associação entre infeção por <i>T. gondii</i> e esquizofrenia permaneceu positiva, mesmo após ajuste pelo local de nascimento, área de residência, nível socioeconómico e nível educacional.</p> <p>- Seroprevalência é superior (P&lt; 0,05) em esquizofrénicos do sexo masculino, dos 41-50 anos, nascidos em Durango, residentes em áreas rurais, de nível socioeconómico mais baixo, com 7-12 anos de escolaridade, trabalhadores, doentes em contacto com fezes de gatos e doentes com esquizofrenia simples em comparação com aqueles que sofrem de esquizofrenia paranoide.</p>

Autor	Outros resultados
Alipour et al <sup>16</sup>	<p>- De acordo com o teste ELISA, a média da densidade ótica no soro do grupo dos doentes esquizofrénicos foi maior (0.58) em comparação com o grupo dos controlos (0.22).</p> <p>- Não houve diferenças significativas entre doentes esquizofrénicos e controlos quando estatuto socioeconómico, hábitos diatéuticos a idade foram comparados entre eles.</p> <p>- Não houve diferenças significativas entre os vários tipos de esquizofrenia (paranoide, indiferenciada e desorganizada) e os títulos de anticorpos anti-Toxoplasma.</p>
Emilia et al <sup>7</sup>	<p>- Serointensidade elevada de anticorpos IgG anti-<i>T. gondii</i> (&gt;60 IU/mL) em esquizofrénicos (61,1%) foram superiores aos controlos (40,8%) (<math>P &lt; 0,05</math>).</p> <p>- A taxa de seropositividade de anticorpos IgG anti-<i>T.gondii</i> em doentes esquizofrénicos foi superior na faixa etária acima dos 40 anos (<math>P &lt; 0,01</math>) e nos indivíduos de etnia Malay (<math>P = 0,046</math>)</p> <p>- Sem diferenças significativas na taxa de seropositividade de anticorpos IgG anti-<i>T.gondii</i> em doentes esquizofrénicos nos que diz respeito ao sexo, à duração da doença e à história familiar de esquizofrenia (<math>P &gt; 0,05</math>).</p>
Park et al <sup>4</sup>	<p>- Doentes esquizofrénicos com anticorpos IgG anti-<i>T.gondii</i> positivos apresentavam significativamente menos anos de educação (<math>P &lt; 0,001</math>) e maior percentagem de história familiar de patologia psiquiátrica (<math>P = 0,023</math>) em comparação com os esquizofrénicos seronegativos; sem diferenças significativas no que toca à idade, sexo, duração da</p>

Autor	Outros resultados
<p>Park et al<sup>4</sup> (continuação)</p>	<p>doença, e idade de aparecimento da esquizofrenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve diferenças significativas entre esquizofrénicos seropositivos e seronegativos para <i>C. trachomatis</i> no que diz respeito ao sexo, idade, educação, duração da doença, idade de aparecimento da esquizofrenia e número de doentes com história familiar de patologia psiquiátrica.</li> <li>- Em relação à escala de PANSS, o valor de N1 (embotamento afetivo) N7 (pensamento estereotipados) e G13 (distúrbio da volição) foi superior em esquizofrénicos com anticorpos IgG anti-<i>T.gondii</i> positivos do que nos seronegativos. Em relação à <i>C. trachomatis</i>, o valor de G10 (desorientação) foi superior nos doentes seropositivos.</li> </ul>
<p>Khandemvatan et al<sup>8</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A diferença entre anticorpos IgG anti- <i>T. gongii</i> foi significativamente superior nas mulheres esquizofrénicas em comparação com as mulheres controlo (51,52% vs. 32,2%, P &lt;0,01, OR=3,94) e entre mulheres esquizofrénicas e homens esquizofrénicos (51,52% vs. 26,61%, P&lt;0,01).</li> <li>- Não houve diferenças significativas da seroprevalência entre homens esquizofrénicos e homens controlos.</li> <li>- Não houve diferenças significativas entre esquizofrénicos seropositivos e seronegativos para <i>T. gondii</i> no que diz respeito ao subtipo de esquizofrenia (paranóide, catatónica ou desorganizada), à duração da esquizofrenia, ao local de residência (rural vs. urbano) e à idade.</li> </ul>

Autor	Outros resultados
Omar et al <sup>17</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doentes esquizofrénicos apresentavam maior taxa de desempregados, solteiros, nível de escolaridade mais baixa e ordenado mais baixo em comparação com os controlos saudáveis.</li> <li>- Percentagem de doentes com DNA para <i>T. gondii</i> foi superior aos dos controlos saudáveis (32,67% vs. 3,64%, P&lt;0.01, OR=12,86).</li> <li>- Não houve diferenças significativas no que toca à serointensidade de IgG e de DNA entre doentes esquizofrénicos e controlos saudáveis.</li> </ul>
Cevizci et al <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doentes esquizofrénicos apresentavam maior taxa de solteiros, nível de escolaridade mais baixa, consumo de tabaco mais elevado, consumo de álcool mais baixo, mais residentes numa área rural, menos hábito de lavar mãos e utensílios de cozinha após manusear carne crua em comparação com os controlos saudáveis.</li> <li>- Doentes esquizofrénicos apresentavam maior história de contacto com cães e gatos, consumo de carne crua, leite e ovos de galinha e de história familiar de esquizofrenia em comparação com os controlos saudáveis.</li> </ul>
Karabulut et al <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve diferenças significativas da seroprevalência de IgG anti-<i>T. gondii</i> entre doentes e controlos no que diz respeito ao sexo e grupo etário.</li> <li>- Não houve diferenças significativas entre esquizofrénicos seropositivos e seronegativos para <i>T. gondii</i> no que diz respeito ao subtipo de esquizofrenia (paranoide, catatónica ou desorganizada, indiferenciada, residual e simples) e a escala PANSS.</li> </ul>

Autor	Outros resultados
Esshili et al <sup>20</sup>	<p>- Não houve diferenças significativas entre esquizofrênicos seropositivos e seronegativos para <i>T. gondii</i> no que diz respeito à idade, sexo, duração da doença, nível de educação, tipo de esquizofrenia, estado civil, mês de nascimento e parâmetros clínicos.</p> <p>- A idade de surgimento da doença é significativamente maior em homens com anticorpos IgG anti-<i>T. gondii</i> positivos em comparação com homens seronegativos (2 anos mais tarde; P=0,025). Diferença da idade de surgimento da doença tende a ser significativa entre homens seronegativos e mulheres seronegativas.</p> <p>- Doentes homens seropositivos para <i>T. gondii</i> apresentam resultados mais elevados na escala de BPRS (P=0,012) e de sintomas negativos (P=0,066) antes do tratamento; após o tratamento, só os sintomas negativos apresentam diferença significativa (P=0,031); sem diferenças significativas da psicopatologia e da seroprevalência nas mulheres.</p>
Bolu et al <sup>21</sup>	<p>- Doentes com anticorpos IgG anti-CMV positivos tem valores na escala que avalia os sintomas negativos superiores aos doentes seronegativos (P=0.0222).</p> <p>- Doentes com anticorpos IgG anti-HSV-1 positivos tem valores na escala que avalia os sintomas negativos superiores aos doentes seronegativos (P=0.046).</p>
<p>Legenda: PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; OR: odds ratio; CMV: cytomegalovirus; HSV: vírus herpes simplex</p>	

## DISCUSSÃO

De um modo geral, a associação entre a seroprevalência de anticorpos específicos contra agentes infecciosos neurotrópicos e esquizofrenia não ficou clara, tendo-se obtido resultados diferentes em diferentes estudo, principalmente no que toca aos estudos que envolveram a medição de anticorpos específicos contra o *Toxoplasma gondii*.

Dos onze estudos em que os níveis de anticorpos IgG anti-*T. gondii* foram medidos, cinco concluíram haver uma possível associação entre este microorganismo e a esquizofrenia; os outros seis estudos, apesar de a seroprevalência ser superior nos doentes esquizofrénicos, a diferença não foi significativa, não comprovando esta ligação. Três em quatro estudos que avaliaram a serointensidade demonstraram que títulos mais elevados de anticorpos IgG estavam associados ao diagnóstico esquizofrenia.

Vários mecanismos foram propostos para tentar explicar o modo pelo qual a infeção latente por *T. gondii* possa provocar esquizofrenia. Um dos mais conhecidos envolve a desregulação de neurotransmissores, principalmente através do aumento da dopamina.<sup>22</sup> Este aumento da dopamina pode estar relacionado com o aumento de citocinas pró-inflamatórias ou por acção direta do parasita.<sup>5,23,24</sup> Outro mecanismo hipoteticamente implicado, está relacionado com a degradação do triptofano, aminoácido importante para a o ciclo de vida do parasita<sup>24</sup>, e a produção dos seus catabolitos, nomeadamente o ácido kynurenico que parece desempenhar um papel na patofisiologia da esquizofrenia.<sup>5,23-25,26</sup> Muitas citocinas pró-inflamatórias produzidos durante a infeção pelo *T. gondii* actuam no eixo hipotalamo-hipofise-suprarrenal, por intermédio da prostaglandina E<sub>2</sub><sup>24</sup>, que foi ligado a alterações do comportamento.<sup>23</sup> O produto final desta via são os glucocorticóides, que diminuem a neuroplasticidade, a resistência celular e afetam o metabolismo do triptofano.<sup>23</sup>

Um mecanismo proposto por Melamede<sup>27</sup> incluiu o sistema endocanabinoide, importante autorregulador da homeostasia, na qual sugere que infeção por *T. gondii* ou outra



infecção cerebral pode resultar em inflamação cerebral, fazendo com que haja aumento dos níveis de canabinoides em excesso, podem promover manifestações semelhantes às da esquizofrenia. O sistema do complemento pode também estar envolvido na fisiopatologia da toxoplasmose na esquizofrenia, mediado pelo factor C1q.<sup>28</sup>

Outros investigadores tentaram confirmar esta associação entre a infecção por *T. gondii* e esquizofrenia, através de outros métodos não serológicos. Tomasik et al<sup>29</sup> no seu estudo concluiu que a infecção por *T. gondii* causa alterações em cérebros de ratos que sobrepõe-se parcialmente a alterações observadas no cérebro de doentes esquizofrénicos, que incluem aumento da proteína C reactiva e de outras moléculas pró-inflamatórias. Pearce et al<sup>30</sup> calculou a diferença da latência de resposta acústica, um índice da velocidade de processamento neural, entre doentes esquizofrénicos seropositivos, seronegativos e controlos. Concluiu neste estudo que havia um atraso significativo em esquizofrénicos seropositivos para *T. gondii* em relação aos seronegativos. Horacek et al<sup>31</sup> no seu estudo concluiu que em doentes esquizofrénicos foi encontrada uma redução significativa entre do volume da matéria cinzenta entre doentes seropositivos e doentes seronegativos bilateralmente no lobo caudado, cingulado mediano, tálamo e córtex occipital e no hemisfério cerebelar esquerdo.

Três estudos<sup>32</sup> afirmaram que ser dono de gato na infância é um fator de risco, sendo que o mais recente foi realizado em 2015, tendo sido proposto como mecanismo a infecção por *T. gondii*. Contudo Wolf<sup>33</sup> contestou estes resultados, levantando questões quando à sua validade.

Alguns fármacos antipsicóticos e estabilizadores de humor conseguem inibir a replicação de TG na cultura in vitro.<sup>5,22,34,35</sup> Num estudo realizado em doentes esquizofrénicos<sup>36</sup>, na qual se administrou antipsicóticos ou estabilizadores de humor com actividade anti-toxoplasmática in vitro, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre doentes seropositivos e seronegativos. Ensaio clínico foram realizados para determinar se

terapêutica usada no tratamento da toxoplasmose, como o trimetropin<sup>37</sup> e azitromicina<sup>38</sup>, teria benefício como terapêutica adjuvante em doentes esquizofrênicos seropositivos; em ambos os casos não se encontrou benefício no seu uso em relação ao placebo.

Nesta revisão, dos quatro estudos em que se avaliou a diferença de sintomas entre doentes seropositivos e seronegativos, constatou-se que em dois estudos que sintomas negativos poderiam estar relacionados com a seroprevalência por *T. gondii*. Estes achados vão contra o estudo realizado por Holub et al<sup>39</sup> que concluiu que doentes infetados apresentavam valores mais elevados na subscala de sintomas positivos, mas não na subscala geral e de sintomas negativos. Também neste mesmo estudo constatou-se que a doença começava pelo menos 1 ano mais cedo em homens infetados (contra o estudo nesta revisão que afirma que os homens iniciam sintomas dois anos mais tarde) e 3 anos mais tarde em mulheres infetadas (indo contra um dos estudos desta revisão que afirma que a idade de surgimento em homens seropositivos maior e que em mulheres não havia diferenças significativas). Outros estudo associam a seropositividade para *T. gondii* com aumento das tentativas de suicídio<sup>40</sup> e violência auto-dirigida.<sup>41</sup>

Nenhum dos estudos nesta revisão mostrou associação entre os vírus da família *Herpesviridae* e a esquizofrenia. Contudo, o número de estudos incluídos nesta revisão é mínimo (apenas 2), sendo que não podemos retirar conclusões muito fidedignas.

Apesar de o HSV-1 não elevar o risco de esquizofrenia, está associado a disfunção cognitiva, tanto em indivíduos saudáveis<sup>42,43</sup>, como em esquizofrênicos.<sup>10,44</sup> Indivíduos com HSV-1 apresentam redução significativa da matéria cinzenta em doentes seronegativos em comparação com controlos saudáveis<sup>45</sup>, especialmente a nível do girus cingulado anterior, áreas do cerebelo<sup>46</sup>, e girus cingulado posterior.<sup>47</sup>

O mecanismo pelo qual o HSV-1 modula o funcionamento neurocognitivo ainda não está totalmente compreendido.<sup>44</sup> Talvez esteja relacionado com a capacidade de estabelecer

latência a nível do sistema nervoso central e reativar periodicamente<sup>44</sup>, ou talvez seja secundário a apoptose, dano oxidativo, elevações crónica de citocinas<sup>48</sup>, ou por alterações líticas em neurónios glutaminérgicos.<sup>49</sup> Por sua vez, doentes seropositivos para CMV estavam associados a menor volume hipocampal direito.<sup>50</sup> De salientar ainda que num dos estudos desta revisão, doentes com anticorpos anti-HSV-1 apresentavam valores na escala de avaliação de sintomas negativos superiores aos seronegativos.

Prasad et al<sup>51</sup> concluiu que o uso de valaciclovir como terapêutica adjuvante em doentes seropositivos para HSV-1 melhorava a memória verbal, memória de trabalho e aprendizagem visual comparativamente com o placebo, mas não os sintomas psicóticos. Dickerson et al<sup>52</sup> concluiu que o uso de valaciclovir como terapêutica adjuvante em doentes seropositivos para CMV não melhorava os score da escala de PANSS em relação ao placebo.

Outros vírus da família Herpesviridae foram implicados com a esquizofrenia, nomeadamente o vírus herpes 6 e o vírus herpes 8.<sup>11,53</sup>

A *Chlamydia trachomatis* está aparentemente relacionada com a esquizofrenia, contudo como apenas em dois estudos nesta revisão a seroprevalência desta bactéria foi calculada, não podemos concluir fidedignamente que esta bactéria é de facto um fator de risco forte para a esquizofrenia. Contudo, a *Chlamydia pneumoniae* aparentemente não está relacionada com a esquizofrenia.

Na literatura não existem publicados muitos estudos que avaliam que infeções do sistema nervoso central comprovadas sejam fatores de risco para a esquizofrenia. Um estudo<sup>54</sup>, na qual participaram 1.2 milhões de indivíduos nascidos entre 1973 e 1985 na Suécia, avaliou a possibilidade de infeções do sistema nervoso central serem fatores de risco para esquizofrenia; os autores concluíram que infeções do sistema nervoso central provocadas pelos vírus CMV e o vírus relacionado com a papeira na infância estavam aparentemente associadas ao desenvolvimento posterior de esquizofrenia ou de psicose não afetiva. Hayes et

al<sup>55</sup> concluiu no seu estudo que haveria alterações de moléculas inflamatórias no líquido cerebrospinal entre indivíduos saudáveis e esquizofrénicos e indivíduos com elevado risco de psicose.

Outra evidência que aponta para as infeções serem fatores de risco para esquizofrenia, prende-se com o facto de haver um excesso de nascimentos de indivíduos esquizofrénicos no inverno e no início da primavera, período marcado pelo pico de ocorrência de infeções.<sup>56</sup> Torrey<sup>57</sup> conjecturou que possíveis alterações visuais comuns em esquizofrénicos, como distorção da percepção da cor, intensidade da luz e forma entre outras, possam estar relacionadas com agentes infecciosos como o *T. gondii*, e vírus da família *Herpesviridae*.<sup>57</sup>

Apesar desta revisão ter em conta um condição ambiental como possível fator de risco para a esquizofrenia, o fator genético não deve ser desconsiderado, tendo em conta a sua importância. Existem mais de 600 genes implicados na esquizofrenia, suportando a hipótese de que múltiplos genes de pequeno efeito contribuem para esta patologia.<sup>58</sup> Por exemplo, o gene Neuregulina-1 (NRG1) é um gene associado à esquizofrenia em que as suas proteínas ligam-se a recetores de tirosina cinase, ativando vias de sinalização intracelulares que desempenham um papel proeminente em diversos processos implicados com a esquizofrenia.<sup>59</sup> Na esquizofrenia, a ausência de consistência de efeitos genéticos replicáveis em associação com evidência de alteração da expressão de genes após determinada exposição ambiental sugere o envolvimento de mecanismos epigenéticos nos mecanismos patofisiológicos.<sup>60</sup> É provável que os papel dos fatores ambientais no desenvolvimento da esquizofrenia seja mediado por fatores epigenéticos, incluindo metilação/hidroximetilação de promotores de ADN, expressão de histonas e modificações pós translacional, e a interação entre estes fatores e entre outras moléculas com resposta ambiental como microRNAs e outros RNAs não codificadores.<sup>61</sup>

Estudos foram realizados para averiguar esta interação entre fatores de risco ambientais e genéticos. Passeri et al<sup>62</sup> no seu estudo concluiu que o número de trofozoitos do *T. gondii* foi superior em células neurais derivadas de fibroblastos periféricos de indivíduos com a deleção 22q11 (responsável por uma forma de esquizofrenia de aparecimento na infância) em relação aos de células derivadas de indivíduos normais. Shirts<sup>63</sup> concluiu que o SNP rs2272127 no gene IL18RAP (gene que medeia a função da interleucina 18, que está associado a esquizofrenia) estava relacionado a doentes seropositivos para HSV-1, sugerindo uma associação plausível entre a sinalização por interleucina 18 e vírus herpes simplex 1 na patogénese da esquizofrenia.

É pouco provável que as infeções atuem isoladamente como fator de risco para a esquizofrenia.<sup>56</sup> Assim, genes, fatores de risco e imunidade parecem estar ligados, formando uma rede unificadora, cujos elementos são interdependentes, sendo que disfunção nesta ligação pode ser responsável pelo desenvolvimento de esquizofrenia.<sup>58</sup>

### **Limitações da revisão**

Um dos principais fatores limitadores é o fato de poucos estudos selecionados, principalmente no que toca aos vírus *Herpesviridae* e das *Chlamydias* (apenas dois artigos de cada), limitando as possíveis conclusões que possam ser retiradas. Um das razões para tão pequeno número de artigos ter sido selecionado pode estar associado ao facto de apenas ter sido utilizada uma base de dados para a pesquisa. Relevante referir que cada estudo apresentava amostra de participantes relativamente pequena (no total 1117 doentes esquizofrénicos e 1115 controlos). Além disto que cada estudo apresentava diferentes características, nomeadamente em relação aos critérios de inclusão e de exclusão, salientando o facto de alguns estudos terem como critério de exclusão infeção do sistema nervoso central prévia, assim como o facto de nalguns estudos os doentes estarem a receber medicação

antipsicótica, enquanto noutros não, o que, considerando os estudos *in vitro*, estes podem afetar o crescimento do parasita e talvez consequentemente a concentração de anticorpos. De reforçar que os estudos selecionados para esta revisão são com base na pela deteção indireta de anticorpos IgG contra determinados microorganismos, sendo que um valor positivo não significa necessariamente que houve infeção do sistema nervoso central por aquele microorganismo, apenas indica um contacto passado com o mesmo. Apenas um estudo avaliou a presença de DNA do *Toxoplasma gondii* e neste a diferença era significativa entre esquizofrénicos e controlos e com um *odds ratio* elevado, ainda assim, isto não significa necessariamente infeção do sistema nervoso central pelo microorganismo. Também este tipo de estudos não estabelecem o momento em que a infeção pelo microorganismo ocorreu, podendo esta ter ocorrido após o diagnóstico, por consequência das alterações comportamentais que possam aumentar o risco de infeção (falta de higiene pessoal, por exemplo).<sup>24</sup> Além disto, estudos demonstraram que a exposição pré-natal (no início do neurodesenvolvimento) a vários agentes infecciosos está associado ao aumento do risco de esquizofrenia.<sup>56</sup> Apenas um estudo nesta revisão utiliza doentes recém-diagnosticados com esquizofrenia e neste a diferença entre doente e controlos de anticorpos contra vírus *Herpesviridae* não era significativa.

Razão para discrepância entre os estudos pode estar relacionado com os diferentes *cut-offs* a partir do qual determinado valor era considerado positivo e diferentes métodos estatísticos utilizados. Igualmente, o facto de todos estes estudos terem sido realizados em diferentes países pode originar diferentes resultados devido às diferentes bases genéticas de cada população, assim como diferenças comportamentais ou culturais (modo de confeção e consumo de alimentos, contato com gatos, higiene, contato interpessoal)

Assim sugere-se estudos prospectivos que examinam a seroprevalência e até presença de anticorpos e DNA nível do líquido cerebrospinal para agentes neurotrópicos comuns e o

risco de desenvolver esquizofrenia ao longo do tempo, com uma amostras maior, examinando também a relação com diferentes tipos de sintomas de esquizofrenia e a sua gravidade, assim como com fatores genéticos e epigenéticos conhecidos envolvidos na esquizofrenia.

## CONCLUSÃO

Alguns agentes infecciosos neurotrópicos parecem estar relacionados com a esquizofrenia, nomeadamente o *Toxoplasma gondii* e a *Chlamydia trachomatis*. Contudo, esta associação não é forte, sugerindo que estes agentes infecciosos não atuam isoladamente, mas sim em associação com outros fatores ambientais, genéticos e epigenéticos.

Como tal, sugere-se que novos estudos prospectivos sejam realizados para clarificar este assunto e para poder descobrir de que modo se relacionam com os fatores genéticos e epigenéticos conhecidos envolvidos na patofisiologia da esquizofrenia.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Senhor Professor Doutor Fontes Ribeiro e à Dra. Helena Donato pelas imprescindíveis aulas de Projeto de Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina.

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Joaquim Cerejeira pela sua disponibilidade e recetividade.

Por último, agradeço à Isabel Silva pelo apoio fundamental que me tem prestou.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
2. Saraiva, Carlos Braz, Cerejeira, Joaquim, *Psiquiatria Fundamental*. 1<sup>st</sup> ed. Lisboa; Lidel – Edições Técnicas, 2014.
3. P. F. Sullivan, K. S. Kendler, and M. C. Neale, Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies, *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, no. 12, pp. 2003; 1187–1192.
4. Park MH, Kwon YJ, Jeong HY, Lee HY, Hwangbo Y, Yoon HJ, et al. Association between Intracellular Infectious Agents and Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10:117-23.
5. Elsheikha HM, Busselberg D, Zhu XQ. The known and missing links between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Metab Brain Dis*. 2016;31:749-59.
6. Nascimento FS, de Rosalmeida Dantas C, Netto MP, Mella LF, Suzuki LA, Banzato CE, et al. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res*. 2012;142:244-5.
7. Emelia O, Amal RN, Ruzanna ZZ, Shahida H, Azzubair Z, Tan KS, et al. Seroprevalence of anti-*Toxoplasma gondii* IgG antibody in patients with schizophrenia. *Trop Biomed*. 2012;29:151-9.
8. Khademvatan S, Saki J, Khajeddin N, Izadi-Mazidi M, Beladi R, Shafiee B, et al. *Toxoplasma gondii* Exposure and the Risk of Schizophrenia. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7:e12776.
9. Nimgaonkar VL, Yolken RH. Neurotropic infectious agents and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38:1135-6.

10. Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38:1137-48.
11. Yavarian J, Shatizadeh Malekshahi S, Yavarian R, Yazdani S, Janani L, Shafiei Jandaghi NZ, et al. Type specific Real time PCR for detection of human herpes virus 6 in schizophrenia and bipolar patients: a case control study. *BMC Psychiatry.* 2015;15:296.
12. Contini C, Seraceni S, Cultrera R, Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. *Chlamydothrix pneumoniae* Infection and Its Role in Neurological Disorders. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2010;2010:273573.
13. Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, et al. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:739-43.
14. Ahmad D, Mehdi S, Sayed HH, Sayed AK, Shirzad G. Serological survey of *Toxoplasma gondii* in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed.* 2010;27:476-82.
15. Alvarado-Esquivel C, Urbina-Alvarez JD, Estrada-Martinez S, Torres-Castorena A, Molotla-de-Leon G, Liesenfeld O, et al. *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: a case control study in a low *Toxoplasma* seroprevalence Mexican population. *Parasitol Int.* 2011;60:151-5.
16. Alipour A, Shojaee S, Mohebbi M, Tehranidoost M, Abdi Masoleh F, Keshavarz H. *Toxoplasma* infection in schizophrenia patients: a comparative study with control group. *Iran J Parasitol.* 2011;6:31-7.
17. Omar A, Bakar OC, Adam NF, Osman H, Osman A, Suleiman AH, et al. Seropositivity and serointensity of *Toxoplasma gondii* antibodies and DNA among patients with schizophrenia. *Korean J Parasitol.* 2015;53:29-34

18. Cevizci S, Celik M, Akcali A, Oyekcin DG, Sahin OO, Bakar C. Seroprevalence of anti-Toxoplasma gondii and anti-Borrelia species antibodies in patients with schizophrenia: a case-control study from western Turkey. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16:230-6.
19. Karabulut N, Bilgic S, Gurok MG, Karaboga F. Is there any role of latent toxoplasmosis in schizophrenia disease? *J Chin Med Assoc*. 2015;78:533-7
20. Esshili A, Thabet S, Jemli A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, et al. Toxoplasma gondii infection in schizophrenia and associated clinical features. *Psychiatry Res*. 2016;245:327-32.
21. Bolu A, Oznur T, Tok D, Balikci A, Sener K, Celik C, et al. Seropositivity of neurotropic infectious agents in first-episode schizophrenia patients and the relationship with positive and negative symptoms. *Psychiatr Danub*. 2016;28:132-8.
22. Fabiani S, Pinto B, Bruschi F. Toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases: can serological studies establish a clear relationship? *Neurol Sci*. 2013;34:417-25.
23. Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. *J Neurol Sci*. 2015;351:3-8.
24. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and Toxoplasma gondii infection. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16:122-33.
25. Hamidinejat H, Ghorbanpoor M, Hosseini H, Alavi SM, Nabavi L, Jalali MH, et al. Toxoplasma gondii infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e978-81.
26. Notarangelo FM, Wilson EH, Horning KJ, Thomas MA, Harris TH, Fang Q, et al. Evaluation of kynurenine pathway metabolism in Toxoplasma gondii-infected mice: implications for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;152:261-7.
27. Melamed R. Parasitic brain infection, endocannabinoids, and schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2009;72:220-2.

28. Xiao J, Li Y, Gressitt KL, He H, Kannan G, Schultz TL, et al. Cerebral complement C1q activation in chronic Toxoplasma infection. *Brain Behav Immun.* 2016;58:52-6.
29. Tomasik J, Schultz TL, Kluge W, Yolken RH, Bahn S, Carruthers VB. Shared Immune and Repair Markers During Experimental Toxoplasma Chronic Brain Infection and Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016;42:386-95.
30. Pearce BD, Hubbard S, Rivera HN, Wilkins PP, Fisch MC, Hopkins MH, et al. Toxoplasma gondii exposure affects neural processing speed as measured by acoustic startle latency in schizophrenia and controls. *Schizophr Res.* 2013;150:258-61.
31. Horacek J, Flegr J, Tintera J, Verebova K, Spaniel F, Novak T, et al. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13:501-9.
32. Fuller Torrey E, Simmons W, Yolken RH. Is childhood cat ownership a risk factor for schizophrenia later in life? *Schizophr Res.* 2015;165:1-2.
33. Wolf PJ, Hamilton FE. Flawed analyses undermine proposed relationship between childhood cat ownership and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;168:596.
34. Flegr J. Schizophrenia and Toxoplasma gondii: an undervalued association? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:817-20.
35. Fond G, Macgregor A, Tamouza R, Hamdani N, Meary A, Leboyer M, et al. Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264:179-83.
36. Fond G, Boyer L, Gaman A, Laouamri H, Attiba D, Richard JR, et al. Treatment with anti-toxoplasmic activity (TATA) for toxoplasma positive patients with bipolar disorders or schizophrenia: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res.* 2015;63:58-64.
37. Shibre T, Alem A, Abdulahi A, Araya M, Beyero T, Medhin G, et al. Trimethoprim as adjuvant treatment in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Schizophr Bull.* 2010;36:846-51.

38. Dickerson FB, Stallings CR, Boronow JJ, Origoni AE, Yolken RH. A double-blind trial of adjunctive azithromycin in individuals with schizophrenia who are seropositive for *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res. Netherlands* 2009. p. 198-9.
39. Holub D, Flegr J, Dragomirecka E, Rodriguez M, Preiss M, Novak T, et al. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127:227-38.
40. 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;11:e0148435.
41. Okusaga O, Duncan E, Langenberg P, Brundin L, Fuchs D, Groer MW, 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;72:74-81.
42. Thomas P, Bhatia T, Gauba D, Wood J, Long C, Prasad K, et al. Exposure to herpes simplex virus, type 1 and reduced cognitive function. *J Psychiatr Res.* 2013;47:1680-5.
43. Fruchter E, Goldberg S, Fenchel D, Grotto I, Ginat K, Weiser M. The impact of Herpes simplex virus type 1 on cognitive impairments in young, healthy individuals - A historical prospective study. *Schizophr Res.* 2015;168:292-6.
44. Dickerson F, Adamos MB, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage CL, et al. The association among smoking, HSV-1 exposure, and cognitive functioning in schizophrenia, bipolar disorder, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res.* 2016;176:566-71.
45. Whitford TJ, Wood SJ, Yung A, Cocchi L, Berger G, Shenton ME, et al. Structural abnormalities in the cuneus associated with Herpes Simplex Virus (type 1) infection in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr Res.* 2012;135:175-80.

46. Schretlen DJ, Vannorsdall TD, Winicki JM, Mushtaq Y, Hikida T, Sawa A, et al. Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;118:224-31.
47. Prasad KM, Eack SM, Goradia D, Pancholi KM, Keshavan MS, Yolken RH, et al. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study. *Am J Psychiatry.* 2011;168:822-30.
48. Brown AS. Further evidence of infectious insults in the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* United States 2011. p. 764-6.
49. D'Aiuto L, Prasad KM, Upton CH, Viggiano L, Milosevic J, Raimondi G, et al. Persistent infection by HSV-1 is associated with changes in functional architecture of iPSC-derived neurons and brain activation patterns underlying working memory performance. *Schizophr Bull.* 2015;41:123-32.
50. Houenou J, d'Albis MA, Daban C, Hamdani N, Delavest M, Lepine JP, et al. Cytomegalovirus seropositivity and serointensity are associated with hippocampal volume and verbal memory in schizophrenia and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;48:142-8.
51. Prasad KM, Eack SM, Keshavan MS, Yolken RH, Iyengar S, Nimgaonkar VL. Antiherpes virus-specific treatment and cognition in schizophrenia: a test-of-concept randomized double-blind placebo-controlled trial. *Schizophr Bull.* 2013;39:857-66.
52. Dickerson FB, Stallings CR, Boronow JJ, Origoni AE, Sullens A, Yolken RH. Double blind trial of adjunctive valacyclovir in individuals with schizophrenia who are seropositive for cytomegalovirus. *Schizophr Res.* 2009;107:147-9.
53. Hannachi N, El Kissi Y, Samoud S, Nakhli J, Letaief L, Gaabout S, et al. High prevalence of Human Herpesvirus 8 in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2014;216:192-7.

54. Dalman C, Allebeck P, Gunnell D, Harrison G, Kristensson K, Lewis G, et al. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *Am J Psychiatry*. 2008;165:59-65.
55. Hayes LN, Severance EG, Leek JT, Gressitt KL, Rohleder C, Coughlin JM, et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. *Schizophr Bull*. 2014;40:963-72.
56. Brown AS. The risk for schizophrenia from childhood and adult infections. *Am J Psychiatry*. United States 2008. p. 7-10.
57. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia and Infections: The Eyes Have It. *Schizophr Bull*. 2016.
58. Carter CJ. Schizophrenia: a pathogenetic autoimmune disease caused by viruses and pathogens and dependent on genes. *J Pathog*. 2011;2011:128318.
59. Moran P, Stokes J, Marr J, Bock G, Desbonnet L, Waddington J, et al. Gene x Environment Interactions in Schizophrenia: Evidence from Genetic Mouse Models. *Neural Plast*. 2016;2016:2173748.
60. Cariaga-Martinez A, Saiz-Ruiz J, Alelu-Paz R. From Linkage Studies to Epigenetics: What We Know and What We Need to Know in the Neurobiology of Schizophrenia. *Front Neurosci*. 2016;10:202.
61. Shorter KR, Miller BH. Epigenetic Mechanisms in Schizophrenia. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2015;118(0):1-7.
62. Passeri E, Jones-Brando L, Bordon C, Sengupta S, Wilson AM, Primerano A, et al. Infection and characterization of *Toxoplasma gondii* in human induced neurons from patients with brain disorders and healthy controls. *Microbes Infect*. 2016;18:153-8.

63. Shirts BH, Wood J, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Comprehensive evaluation of positional candidates in the IL-18 pathway reveals suggestive associations with schizophrenia and herpes virus seropositivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147:343-50.