

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Causas infecciosas da esquizofrenia

**Infectious causes of schizophrenia
Causas infecciosas de esquizofrenia**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2019. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE -
CCATES
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Túlio Tadeu Rocha Sarmento
CCATES/UFMG

Mariana Bambirra Deleprane
CCATES/UFMG

Rafael Leite Ribeiro dos Santos
CCATES/UFMG

Ludmila Peres Gargano
CCATES/UFMG

Isabella de Figueiredo Zuppo
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior
Departamento Farmácia Social–
FAFAR/UFMG Coordenador
CCATES/UFMG

Prof. Francisco de Assis Acurcio
Departamento Farmácia Social–
FAFAR/UFMG Coordenador
CCATES/UFMG

Prof.^a Juliana Alvares-Teodoro
Departamento Farmácia Social–
FAFAR/UFMG Coordenador
CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno psicótico grave, crônico e incapacitante. Identificada pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) pelo código F-20 (OMS, 2016), apresenta sintomas que podem ser classificados como produtivos (positivos), negativos, neurocognitivos ou afetivos. Sua etiologia não está totalmente elucidada, mas postula-se que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos em sua patogênese.

Pergunta: Processos infecciosos estão relacionados à etiologia da esquizofrenia?

Busca e análise de evidências científicas: Realizou-se uma busca sistemática nas bases de dados *Medline* (via *Pubmed*), *The Cochrane Library*, *EMBASE* e *LILACS*. Foram selecionados estudos de caso-controle, coorte e revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliassem uma possível associação entre infecções e a esquizofrenia.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionados 39 estudos, dos quais três eram revisões sistemáticas com metanálise, 28 eram estudos caso-controle e 8 coortes. Os resultados obtidos nestes estudos indicam uma associação entre a presença de anticorpos específicos a alguns patógenos e a esquizofrenia, especialmente no caso dos vírus. No caso de infecções bacterianas e parasitárias, não foram encontradas evidências contundentes de sua associação à esquizofrenia.

Considerações finais: Alguns dos vírus aparentemente associados à esquizofrenia possuem certas características comuns, tais como neurotropismo e capacidade de estabelecer latência. Cogita-se a hipótese de que estas características justifiquem a relação entre as infecções virais e a patogênese da esquizofrenia.

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic, disabling and severe psychotic disorder. The 10th version of the International Classification of Diseases (ICD-10) classifies Schizophrenia by the code F-20 (OMS, 2016). Its symptoms are classified as positive, negative, neurocognitive and affective. The aetiology of schizophrenia remains not completely known, but it is possible that genetic and environmental are involved in its pathogenesis.

A systematic search was performed on Medline (Pubmed), The Cochrane Library, EMBASE e LILACS. Were selected case-control studies, cohort studies and systematic review with or without meta-analysis that were assessing a possible association between infection and schizophrenia.

Were included 39 studies, of which three were systematic review with meta-analysis, 28 were case-control studies and 8 were cohort studies. The results indicate an association between the presence of antibodies specific to some pathogens and schizophrenia, especially the virus. In case of bacterial and parasitic infection, the evidence found did not demonstrate a correlation to schizophrenia.

Some of the virus apparently associated with schizophrenia have some common characteristics, like neurotropism and capacity of establishing latency. Therefore, it is possible that these characteristics have any correlation to the pathogenesis of schizophrenia.

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno psicótico grave, crónico e incapacitante. Identificado por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) por el código F-20 (OMS, 2016), presenta síntomas que pueden clasificarse como productivos (positivos), negativos, neurocognitivos o afectivos. Su etiología no está completamente aclarada, pero se postula que los factores genéticos y ambientales están involucrados en su patogénesis.

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Medline (a través de Pubmed), The Cochrane Library, EMBASE y LILACS. Se seleccionaron casos y controles, estudios de cohortes y revisiones sistemáticas con o sin metanálisis que evaluaran una posible asociación entre infecciones y esquizofrenia.

Se seleccionaron 36 estudios, dos de los tres fueron revisiones sistemáticas con metanálisis, 25 fueron estudios de casos y controles y 8 cohortes. Los resultados obtenidos en estos estudios indican una asociación entre la presencia de anticuerpos específicos de patógenos y la esquizofrenia, especialmente en el caso de los virus. En el caso de infecciones bacterianas y parasitarias, no se encontraron pruebas sólidas de su asociación con la esquizofrenia.

Algunos de los virus aparentemente asociados con la esquizofrenia tienen algunas características comunes, como el neurotropismo y la capacidad de establecer la latencia. Se presume que estas características tienen alguna relación con la patogénesis de la esquizofrenia.

LISTA DE ABREVIATURAS

CMV	Citomegalovírus
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição
HHV-6	Herpes humano tipo 6
HHV-8	Herpes humano tipo 8
HSV-1	Herpes simples tipo 1
HSV-2	Herpes simples tipo 2
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LCR	Líquido cefalorraquidiano
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCR-RT	Reação em cadeia da polimerase reversa
SNC	Sistema nervoso central
WNV	Vírus do Nilo Ocidental

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	9
2. INTRODUÇÃO	10
2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	12
4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	14
5. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	16
5.1. Infecções maternas	16
5.1.1. Estudos de coorte	16
5.1.2. Estudos de caso-controle	19
5.2. Infecções no paciente	22
5.2.1. Estudos de revisão sistemática	22
5.2.2. Estudos de coorte	24
5.2.3. *Resultados retirados de registros hospitalaresEstudos de caso-controle	27
5.3. Infecções no paciente e família.	40
6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	48

1. CONTEXTO

O Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão em âmbito administrativo e junto ao Poder Judiciário.

Devido a uma solicitação do próprio CCATES, foi elaborado um parecer técnico-científico sobre as possíveis causas infecciosas da esquizofrenia. Este parecer possui caráter informativo e, portanto, os resultados e discussões aqui apresentados não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A esquizofrenia é um transtorno psicótico grave, crônico e incapacitante. Identificada pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) pelo código F-20 (OMS, 2016), apresenta sintomas que podem ser classificados como produtivos (positivos), negativos, neurocognitivos ou afetivos. Os sintomas do domínio **positivo** são aqueles relacionados à psicose e de mais fácil percepção, como delírio e alucinação. Os sintomas **negativos** estão relacionados à perda de motivação para atividades diárias, comunicação espontânea reduzida e inibição social. Na dimensão **cognitiva**, os pacientes podem apresentar problemas relacionados à memorização e atenção. Já as alterações **afetivas** se caracterizam por sintomas depressivos e mania (VAN OS; KAPURS, 2009).

De início geralmente entre os 20 e 35 anos (HÄFNER; AN DER HEIDEN, 1997), a esquizofrenia atinge de 10 a 22 indivíduos a cada 100.000 pessoas-ano (VAN OS; KAPUR, 2009). A prevalência, por sua vez, está entre 0,3 e 0,7% (VAN OS; KAPUR, 2009). Entretanto, estes números podem variar em até três vezes, de acordo com o tipo de diagnóstico utilizado. Embora não seja possível perceber diferenças na prevalência da doença entre homens e mulheres, nota-se que a esquizofrenia apresenta um início mais tardio na população feminina (HÄFNER; AN DER HEIDEN, 1997; LI et al., 2016). A manifestação clínica também se diferencia de acordo com o sexo do indivíduo: a população masculina geralmente tem sintomas negativos mais destacados; já as mulheres apresentam mais frequentemente distúrbios no humor e sintomas do domínio afetivo (LI et al., 2016).

Embora já se saiba que a esquizofrenia é uma doença complexa, provavelmente resultante da combinação de fatores genéticos e ambientais, suas causas ainda não estão totalmente elucidadas (DYNAMED, 2018c). Certos fatores ambientais podem agir como gatilho, antecipando a manifestação da doença. Um destes gatilhos é o uso recreativo de maconha e demais substâncias de abuso (DYNAMED, 2018c).

Para o diagnóstico da esquizofrenia, existem alguns protocolos que podem ser utilizados, cabendo ressaltar o 5º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e a

10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (VAN OS; KAPUR, 2009). Embora os critérios entre estes protocolos possam variar em alguns pontos, de um modo geral eles avaliam a presença de delírios e alucinações, incoerência no discurso e sintomas negativos (VAN OS; KAPUR, 2009).

A esquizofrenia merece grande atenção principalmente devido às suas complicações e possíveis problemas associados a ela: observou-se maior incidência de suicídio entre os pacientes, do que se comparado à população em geral; pacientes podem apresentar distúrbios na homeostasia da glicose ao surgimento dos primeiros sintomas da esquizofrenia; e a incidência de discinesia e parkinsonismo é elevada entre pacientes esquizofrênicos (DYNAMED, 2018c).

A presença de esquizofrenia pode também estar associada ao surgimento de depressão. A prevalência mundial de depressão em pacientes esquizofrênicos é de 25% (CARDOSO et al., 2005). No Brasil, os valores são um pouco maiores, variando entre 27 e 29,8% (CARDOSO et al., 2005).

3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

O objetivo deste parecer técnico-científico é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a relação entre os processos infecciosos e a etiologia da esquizofrenia. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. A busca por revisões sistemáticas, estudos de coorte e casos-controle foi conduzida nas bases *Medline* (via *Pubmed*), *The Cochrane Library*, *EMBASE* e *LILACS* utilizando-se as estratégias de busca descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Busca bibliográfica realizada em 10/06/2019.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	((((((((("Schizophrenia"[Mesh]) OR (Schizophrenias OR Schizophrenic Disorders OR Disorder, Schizophrenic OR Disorders, Schizophrenic OR Schizophrenic Disorder OR Dementia Praecox OR ("Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[MeSH Terms]) OR Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features)))))) AND (((("microbiology" [Subheading]) OR "virology" [Subheading])) AND "etiology" [Subheading])	491
<i>The Cochrane Library</i>	#1 MeSH descriptor: [Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Causality] explode all trees #3 Etiology #4 #2 OR #3 #5 MeSH descriptor: [Infection] explode all trees #6 #5 OR "infection" OR "microbiology" OR "virology" OR "mycology" #7 #1 AND #4 AND #6	18

EMBASE (EMB.EXACT.EXPLODE("latent schizophrenia") OR 785
 EMB.EXACT.EXPLODE("schizophrenia spectrum
 disorder") OR EMB.EXACT.EXPLODE("simple
 schizophrenia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("paranoid
 schizophrenia") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("schizophrenia") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("catatonic schizophrenia")) AND
 (EMB.EXACT("virus etiology") OR
 EMB.EXACT("etiology")) AND
 EMB.EXACT.EXPLODE("infection"))

LILACS 0

(tw:(Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic
 Disorders OR Schizophrenia and Disorders with
 Psychotic Features OR Schizophrenia OR Disorder,
 Schizophrenic OR Disorders, Schizophrenic OR
 Schizophrenias OR Schizophrenic Disorder OR
 Dementia Praecox OR Schizophrenic Disorders OR
 Schizophrenia, Catatonic OR Catatonic Schizophrenias
 OR Schizophrenias, Catatonic OR Catatonic
 Schizophrenia OR Schizophrenia, Paranoid OR
 Delusional Disorders OR Disorder, Delusional OR
 Disorders, Delusional OR Paranoid Schizophrenias OR
 Schizophrenias, Paranoid OR Paranoid Schizophrenia
 OR Delusional Disorder)) AND (tw:(/etiology OR
 /causality OR /causes OR /pathogenesis)) AND
 (tw:(microbiology OR Virology OR /virology OR
 Mycology))

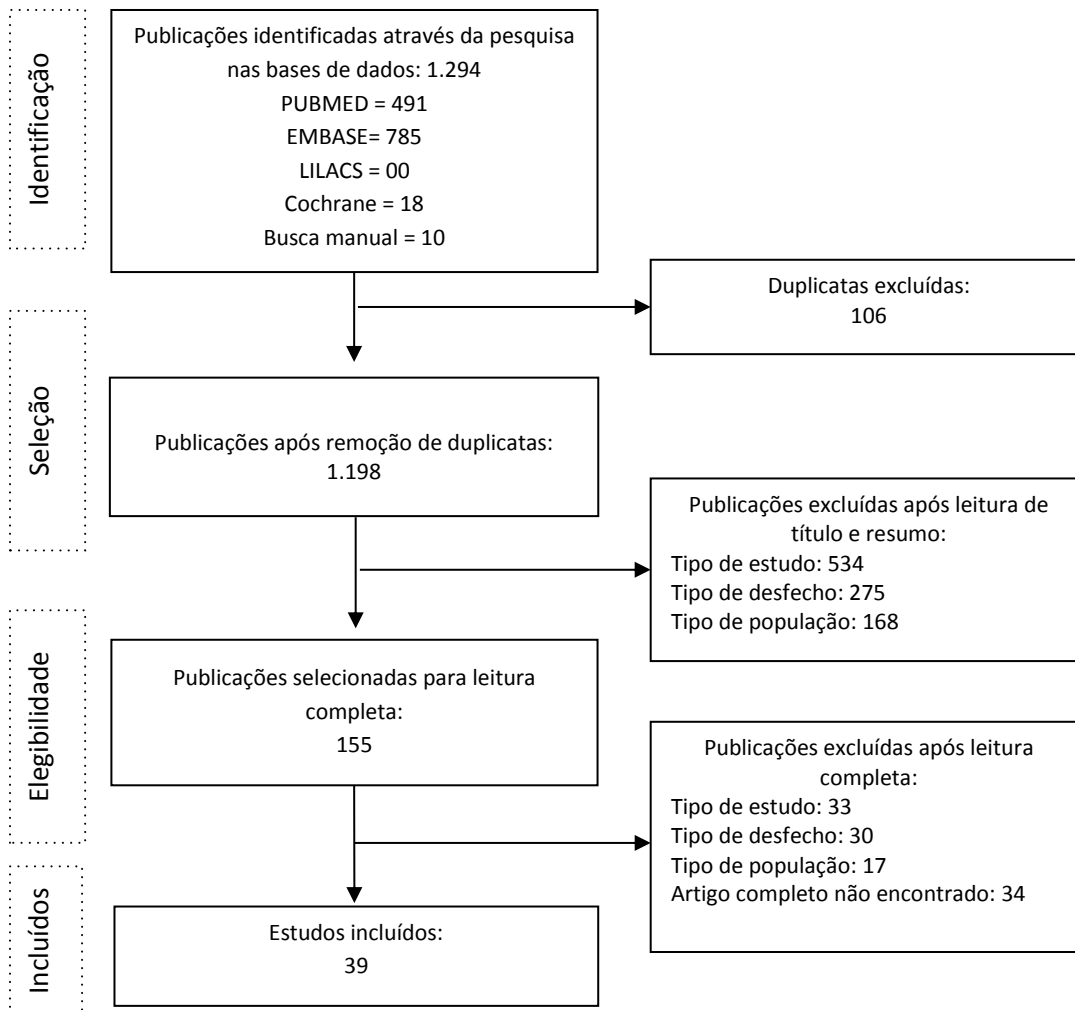
4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Critérios de inclusão: foram incluídos estudos de revisões sistemáticas com ou sem metanálise, coortes e estudos de caso-controle que avaliaram uma possível associação da esquizofrenia com infecções por qualquer patógeno.

Critérios de exclusão: foram excluídos os estudos de revisão narrativa da literatura com ou sem metanálise, estudo intervencionais, estudos cujo acesso à íntegra não foi possível e estudos que avaliaram presença de vírus endógenos associados à esquizofrenia e estudos realizados em animais.

A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes, e as divergências foram avaliadas por um terceiro revisor. Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade após leitura completa dos artigos, restando 36 estudos para avaliação (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos



5. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram selecionados 39 estudos para a elaboração deste parecer, sendo 3 revisões sistemáticas com metanálise, 28 do tipo caso-controle e 8 coortes. Entretanto, os resultados de três coortes já estavam contemplados nas revisões sistemáticas. Por este motivo, os resultados destes 3 estudos não foram apresentados isoladamente. Em todos os estudos, avaliou-se uma possível associação entre infecções e esquizofrenia.

Os resultados encontrados são apresentados abaixo, separados inicialmente de acordo com os critérios de análise do estudo: **infecções maternas**, quando se avaliou a infecção ocorrida na mãe do indivíduo que desenvolveu esquizofrenia; e **infecções no paciente**, quando se avaliou a associação entre infecção e esquizofrenia, ambas ocorridas no mesmo indivíduo. Posteriormente, os resultados são divididos de acordo com o tipo de estudo: revisão sistemática, coorte e caso-controle. As características das infecções identificadas nos estudos incluídos estão descritas no Adendo.

5.1. Infecções maternas

5.1.1. Estudos de coorte

Foram incluídos três estudos de coorte relacionados a infecções maternas: Brown et al. (2000), buscou demonstrar a associação entre infecções respiratórias durante a gravidez como um determinante para o desenvolvimento de esquizofrenia durante a vida adulta do filho, e em outro artigo apresentado por Brown et al. (2009), os autores associam o aumento do cavum do septo pelúcido com infecções pré-natais. Debost et al. (2016) observou os efeitos da exposição a infecções pré-natais e de traumas psicológicos na fase pré-púbere, no desenvolvimento da esquizofrenia em jovens.

No primeiro estudo publicado por Brown et al. (2000) foram analisados 12.094 indivíduos, dos quais as mães participavam do Child Health and Development Study, os membros da coorte nasceram entre 1960 e 1967 no hospital Oakland. Para realização do estudo, registros médicos foram analisados buscando-se infecções respiratórias, sendo elas, tuberculose, gripe, pneumonia, broncopneumonia, pneumonia atípica, pleurisia, empiema, bronquite aguda e

infecções das vias aéreas superiores. O artigo focou a análise no segundo trimestre da gravidez em vista de que em estudos prévios apresentaram esse período como sendo o mais crítico. O artigo também analisou as infecções do primeiro e terceiro trimestres de gravidez para comparação. Como resultado, encontrou-se associação entre as infecções respiratórias analisadas e o risco de desenvolvimento da esquizofrenia na vida adulta, sendo o segundo trimestre o período de maior relevância, ao passo que o primeiro e terceiro trimestres não demonstraram associação com o desfecho (**Tabela 2**).

Além dos fatores genéticos e ambientais, o aumento do cavum do septo pelúcido também é associado à esquizofrenia na vida adulta. No estudo de Brown et al. (2009), foram selecionados indivíduos provenientes de uma coorte de 12.094 participantes do PDS Study. Destes, foram selecionados 20 indivíduos diagnosticados com transtornos do espectro da esquizofrenia, dos quais 12 foram expostos in útero, à infecção por influenza, *T. gondii*, outras infecções respiratórias e/ou infecções no sistema genital/reprodutor. O estudo demonstrou que infecções citadas anteriormente, durante a gestação, estão associadas a um aumento do cavum do septo pelúcido, o que pode ser uma das explicações para o desenvolvimento da esquizofrenia em adultos.

Exposição a infecções pré-natais e a eventos traumáticos durante o desenvolvimento pós-natal foram analisados por Debost et al. (2016). Nesta coorte prospectiva, foram selecionados participantes nascidos entre 1980 e 1998 na Dinamarca, os dados utilizados no estudo foram obtidos a partir de registros civis nacionais e registros hospitalares dinamarqueses. O estudo contou com 979.701 participantes, dos quais 9.656 apresentaram diagnóstico de esquizofrenia após os 15 anos de idade. Foram excluídos indivíduos que emigraram, morreram ou apresentaram o diagnóstico da doença antes dos 15 anos de idade. As exposições a infecções pré-natais foram analisadas a partir de registros médicos maternos realizados durante a gestação, o estudo incluiu infecções virais, bacterianas e qualquer outro tipo de infecção diagnosticada durante a gravidez. Em relação aos eventos traumáticos, foram consideradas as exposições a trauma psicológicos que ocorreram entre 8 e 14 anos de idade, os traumas escolhidos para a análise são relacionados a situação dos pais (doenças crônicas, história criminal ou morte) e histórico de abuso infantil. Os eventos traumáticos apresentaram

considerável interação com a esquizofrenia (**Tabela 2**) tanto no modelo básico (ajustado por idade) quanto para o modelo ajustado (ajustado por idade, histórico familiar de doenças psiquiátricas, escolaridade dos pais e traumas psicológicos antes dos 6 anos de idade). Por outro lado, infecções pré-natais apresentaram interação significativa com o desfecho da esquizofrenia somente no modelo básico, apresentando um resultado modesto (RR 1,05 IC 95% 0,88 – 1,25) no modelo ajustado. O artigo também apontou uma associação sinérgica entre infecções pré-natais e eventos traumáticos, onde os resultados observados demonstraram que os eventos traumáticos associados a infecções pré-natais configuram um risco superior quando comparados com os dois eventos ocorridos de forma isolada. O estudo também estratificou o resultado por sexo, onde, apesar dos indivíduos do sexo masculino demonstrarem taxas de incidência superiores quando comparados com os do sexo feminino, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,1$).

Tabela 2. Principais características e resultados dos estudos de coorte que avaliaram infecções maternas.

Estudo	Patógeno estudado	Resultados	Intervalo de Confiança (valor p)
Brown et al. (2000)	Infecções respiratórias ¹		
	Trimestre da gravidez:		
	Primeiro Trimestre	0,86 ^a	IC 95 % 0,27 - 2,76 (0,82)
	Segundo Trimestre	2,06 ^a	IC 95 % 1,01 - 4,21 (0,04)
	Terceiro Trimestre	0,70 ^a	IC 95 % 0,25 - 1.95 (0,46)

Limitações: O estudo analisou registros hospitalares, casos de menor gravidade, que não levaram a atendimento hospitalar, podem ter sido ignorados.

Brown et al. (2009)	Infecções respiratórias Infecções genitais Influenza <i>Toxoplasma gondii</i>		
---------------------	--	--	--

Grupos:

Expostos a infecção	4,67 mm ^b	DP 3,65 (p < 0,05)
Não expostos à infecção	1,75 mm ^b	DP 2,87

Limitações: A amostra analisada foi pequena, contando com somente 12 indivíduos esquizofrênicos expostos aos patógenos.

Infecções na gestação			
Debost et al. (2016)			
Grupos:			
Não-expostos a infecção e não-expostos a traumas psicológicos	1,00 ^a	Referência	
Expostos a infecções	1,05 ^a	IC 95 % (0,88 - 1,25)	
Expostos a traumas psicológicos	1,36 ^a	IC 95 % (1,30 - 1,42)	
Expostos a infecção e a traumas psicológicos	1,58 ^a	IC 95 % (1,33 - 1,88)	

Limitações: O estudo analisou indivíduos jovens, os resultados podem ser diferentes do observado na população como um todo.

a - Resultados expressos em risco relativo

b - Diâmetro do cavum do septo pelúcido

5.1.2. Estudos de caso-controle

Foram incluídos quatro artigos com delineamento caso controle ligados à infecção materna. Os artigos encontrados, em sua maioria, apresentaram uma relação importante entre a chance de desenvolvimento da esquizofrenia em adultos e infecções durante a gestação, evidenciando a probabilidade dessa associação para o feto (**Tabela 3**).

Blomström et al. (2012), apresentou em seu artigo, a associação entre esquizofrenia e infecções durante a gestação. No estudo foram analisadas infecções pelo citomegalovírus, pelo vírus tipo 1 do herpes simples (HSV -1) e pelo *Toxoplasma gondii*. Para identificação dos anticorpos,

foram analisadas amostras de sangue materno, colhidas durante a gestação e armazenadas em biobancos suecos. A população estudada consistia em 47 indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, nascidos entre 1975 e 1985, sendo os casos pareados com 124 controles. O estudo sugere associação entre altos níveis de anticorpos maternos para *T. gondii* e o desenvolvimento posterior de esquizofrenia na prole, o artigo também sugere a associação entre exposição materna ao citomegalovírus e o aumento no risco de desenvolvimento da esquizofrenia, entretanto, os resultados observados não foram estatisticamente significativos. Não foram encontradas evidências de associação entre infecção pelo HSV-1 e o mesmo desfecho, como observado por outros estudos (Buka et al. 2001; Mortensen et al. 2007).

O vírus tipo 2 do herpes simples (HSV- 2) em infecções maternas foi analisado em três dos estudos incluídos neste parecer. Buka et al. (2008) demonstrou em seu artigo que a probabilidade de desenvolvimento de esquizofrenia e outras psicoses em adultos, é maior em indivíduos expostos à infecção pelo HSV-2 ainda durante a gestação. Afro-americanos apresentaram probabilidade ligeiramente - mas não significativamente - maior em relação a caucasianos. O estudo analisou amostras de sangue proveniente das mães de 744 indivíduos, onde 200 apresentavam alguma psicose, dentre elas a esquizofrenia. Em um outro artigo publicado por Mortensen et al. (2010), é sustentada a associação entre infecção materna pelo HSV-2 durante a gestação e a probabilidade de desenvolvimento da esquizofrenia em adultos. O artigo analisou 602 indivíduos com esquizofrenia e 602 controles pareados individualmente por sexo, idade e local de nascimento, os níveis de anticorpos para o vírus foram proporcionais à chance de desenvolvimento da esquizofrenia. Possíveis confundidores, como história familiar de doença psiquiátrica, local de nascimento, idade dos pais, idade gestacional também foram analisados, não sendo encontrada ligação entre eles e o desfecho observado. Blomström et al. (2012) também analisou os impactos do HSV-2 durante a gestação, entretanto, os resultados diferem dos dois estudos anteriores, não sendo observada associação entre a infecção materna pelo HSV-2 e o desenvolvimento de esquizofrenia na prole. O estudo de caso controle foi realizado com 198 indivíduos nascidos na Suécia com diagnóstico de esquizofrenia e outras psicoses e 524 controles pareados. O artigo relata que a ausência de associação entre infecção materna e esquizofrenia pode estar associada a variações na prevalência e nos genótipos circulantes do HSV-2 entre os diferentes tempos e regiões geográficas estudadas.

Em outro estudo, conduzido por Byrne et al. (2007), buscou-se associar esquizofrenia a uma série de eventos obstétricos, dentre eles não comparecimento materno nas consultas pré-natais, idade gestacional de 37 semanas e influenza materna. O estudo analisou 5.643 indivíduos para os diferentes eventos, entretanto, a análise das infecções por influenza em gestação foi realizada com uma amostra muito pequena, incluindo somente 2 casos (0,9%) e 5 controles pareados individualmente (0,1%). O estudo observou uma associação estatisticamente significativa entre infecção gestacional por influenza e o desenvolvimento da esquizofrenia na vida adulta.

Tabela 3. Principais características e resultados dos estudos de caso-controle que avaliaram infecções maternas.

Estudo	Patógeno estudado	Resultados	Intervalo de Confiança (valor p)	
Blomström et al. (2012)	Citomegalovírus	2,0 ^a	0.9–4.7 ⁺	
	<i>Toxoplasma gondii</i>	2,1 ^a	0.9–4.9 ⁺	
	Herpes simples tipo 1	0,8 ^a	0.4–1.6 ⁺	
	Herpes simples tipo 2	0,5 ^a	0.2–1.4 ⁺	
Limitações: O número de casos e controles foi limitado devido a uma taxa bastante elevada de recusa em participar do estudo.				
Buka et al. (2008)	Herpes simples tipo 2	1.6 ^a	1,1, - 2,3 (0,03)	
Limitações: Diferenças na origem demográfica, no tempo de armazenamento e na quantidade disponível das amostras.				
Mortensen et al. (2010)	Herpes simples tipo 2	IgG HSV- 2:		
		Positivo	1,56 ^a	1,17–2,07 (0,002)
		Negativo	1,00 ^a	
Limitações: Tempo de armazenamento da amostra.				
Byrne et al. (2007)	Influenza	8,21 ^b	1,3 - 48,81 (< 0,05)	
Limitações: A amostra analisada foi baixa (2 casos e 9 controles). O estudo analisou				

somente as infecções mais graves.

+ - O estudo não apresentou valor p.

a - Resultados expressos em Odds Ratio.

b - Resultados expressos em Risco Relativo.

5.2. Infecções no paciente

5.2.1. Estudos de revisão sistemática

Foram incluídos neste parecer três estudos de revisão sistemática com metanálise que avaliaram uma possível associação entre a esquizofrenia e infecções virais ou bacterianas. A Tabela 4 apresenta as principais características e resultados destas revisões.

A revisão sistemática elaborada por Azami et al. (2018) avaliou uma possível associação entre o vírus da Doença de Borna - causada pela infecção do bornavírus - e a esquizofrenia. Foram incluídos trinta estudos do tipo caso-controle, totalizando 6.557 indivíduos, dos quais 2.553 eram casos e 4.004 eram controles. Para avaliar a exposição ao bornavírus, os estudos contemplados na revisão utilizaram diferentes testes: Western Blot, RT-PCR, imunoensaio enzimático, eletroquimioluminescência, imunofluorescência e ELISA. Quatro tipos de amostras foram utilizados: plasma, soro, células brancas e tecido cerebral. Os resultados encontrados indicam uma associação estatisticamente significativa entre a infecção pelo bornavírus e esquizofrenia.

Khandaker et al. (2012) conduziu uma revisão sistemática com metanálise que contemplou sete estudos, cinco deles estudos de coorte e dois estudos do tipo caso-controle. Ao todo, foram mais de 1,2 milhão de indivíduos participantes, dos quais 1035 eram pacientes esquizofrênicos. Esta revisão buscou verificar se infecções no sistema nervoso central durante a infância poderiam ocasionar esquizofrenia na vida adulta. Foram utilizados registros hospitalares dos pacientes para verificar a ocorrência das infecções. Notou-se uma sutil correlação entre infecções e a esquizofrenia. Entretanto, esta ligação se torna mais forte quando se analisa somente a ocorrência de infecções virais.

Arias et al. (2012) realizaram uma revisão sistemática com metanálise onde avaliaram a associação entre diferentes agentes infecciosos e esquizofrenia. Foram incluídos nesse estudo 56 artigos que avaliavam pacientes e controles saudáveis sem distúrbios neurológicos, estudos de coorte e séries de casos. O objetivo dos estudos incluídos foi à detecção direta ou indireta de alguns microrganismos para tentar estabelecer a possível associação entre estes e a esquizofrenia. Para a detecção dos microrganismos foram utilizados os seguintes testes: PCR, N-PCR, RT-PCR, hibridização, ELISA, Western Blot, ensaio de imunofluorescência, ensaio de imunoperoxidase, imunoensaio de eletroquimioluminescência. Amostras de soro, fluido cerebrospinal, sangue e tecido cerebral foram utilizadas para a detecção de IgG, IgM, DNA, RNA, antígeno e anticorpo. Ocorreu associação estatisticamente significativa para herpes vírus tipo 2, borna vírus, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci* e *Toxoplasma gondii*. Enquanto, não ocorreu associação estatisticamente significativa para herpes vírus tipo 1, vírus da varicela zoster, vírus Epstein-barr, citomegalovírus, herpes humano tipo 6, vírus influenza (os valores de OR não foram demonstrados no estudo) e *Chlamydomphila trachomatis*.

Tabela 4. Principais características e resultados dos estudos de revisões sistemáticas que avaliaram infecções no paciente.

Estudo	Patógeno estudado	Resultados	Intervalo de Confiança (valor-p)
Arias et al. (2012)	Herpes vírus tipo 1	1,37a	0,78 – 2,39 (0,273)
	Herpes vírus tipo 2	1,34a	1,09 – 1,70 (0,05)
	Vírus da Varicela Zoster	1.17a	0,16 – 8, 58 (0,877)
	Vírus Epstein-Barr		
	Citomegalovírus	1,67a	0,57 – 4,94 (0,352)
	Herpes humano tipo 6	0,86a	0,54 – 1,38 (0,544)
	Borna vírus	0,34a	0,49 – 2,42 (0,283)
	Chlamydomphila pneumoniae	2,03a	1,35 – 3,06 (<0,01)
	Chlamydomphila trachomatis	6,34a	2,83 – 14,19 (<0,001)
	Chlamydomphila psittaci	4,39a	0,03 – 571,24 (0,551)
	Toxoplasma gondii	29,05a	8,91 – 94,70 (<0,001)
		2,70a	1,34 – 4,42 (0,005)

Limitações: Não foi apresentado valor de OR combinada para os artigos que tratavam do vírus da influenza.

Azami et al. (2018)	Bornavírus (combinado)	2,72 ^a	1,75 - 4,20 (0,000)
Amostras:			
	Soro	2,21	1,17 - 4,17 (0,000)
	Plasma	2,21	1,03 - 4,73 (0,360)
	Células Brancas	3,31	1,19 - 9,25 (0,001)
	Cérebro	7,89	1,75 - 35,53 (0,588)

Limitações: Os estudos apresentaram um índice de heterogeneidade relativamente alto ($I^2=59,4\%$)

Khandaker et al. (2012)	Infecções (patógeno específico não relatado)	1,70 ^b	1,13 - 2,55 (0,01)
Tipo de infecção:			
	Viral	2,12	1,17 - 3,84 (0,01)
	Bacteriana	0,72	0,14 - 3,54 (0,68)

Limitações: O índice de heterogeneidade para os estudos contemplados na revisão foram consideravelmente altos ($I^2=70\%$)

a Resultados expressos em Odds Ratio.

b Resultados expressos em Risco Relativo.

5.2.2. Estudos de coorte

Foram incluídos quatro estudos de coorte. A Tabela 5 apresenta as principais características e resultados destas coortes.

No primeiro estudo, conduzido por Pedersen et al. (2011) - buscou-se avaliar o risco de desenvolver esquizofrenia a partir da infecção pelo *Toxoplasma gondii*. Para isso, houve um acompanhamento de 45.609 indivíduos, todos do sexo feminino. A prevalência de infecção pelo protozoário nesta coorte foi de 26,8%, coletada a partir de testes que avaliaram a presença de IgG anti *Toxoplasma gondii*. Foram 16 anos de acompanhamento para avaliar a incidência de esquizofrenia dentre os indivíduos. O estudo concluiu que mulheres com altos níveis de IgG específicas para *Toxoplasma gondii* têm um risco elevado de desenvolver doenças de espectro esquizofrênico. Entretanto, os resultados encontrados para esquizofrenia não foram

estatisticamente significativos. O risco relativo para desenvolvimento de **esquizofrenia** em mulheres expostas ao *Toxoplasma gondii* foi de 1,74 (95% IC: 0,8 - 3,59, valor-p: 0,159). Em contrapartida, o risco de desenvolvimento de **qualquer doença do espectro esquizofrênico** foi de 1,80 (95% IC: 1,16 - 2,73, valor-p: 0,009) sendo, portanto, estatisticamente significativo. Uma limitação notável deste estudo é a presença de indivíduos de apenas um sexo, portanto sua extrapolação para a população geral não pode ser feita.

Em outra coorte, esta conduzida por Lin et al. (2019), 46.865 indivíduos foram acompanhados por 14 anos, com o objetivo de avaliar se a exposição a uma infecção pelo *Trichomonas vaginalis* poderia levar à ocorrência de casos de esquizofrenia. Todos os participantes eram do sexo feminino e tinham 18 anos ou mais de idade. Observou-se que a incidência de esquizofrenia foi superior no grupo de indivíduos expostos à infecção, gerando um risco relativo de 1,981 (95% IC: 1,495 - 2,624, valor-p < 0,001). É importante ressaltar que os resultados foram obtidos somente em indivíduos do sexo feminino, portanto, não se deve extrapolar esses dados para a população geral.

Um estudo conduzido por Eshili et al. (2016), procurou associar os efeitos da infecção pelo *Toxoplasma gondii* em relação a esquizofrenia, para isto, a prevalência da infecção pelo *T. gondii* foi comparada entre indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia e controles saudáveis. O estudo contou com a participação de 363 participantes provenientes de uma mesma região na Tunísia, 246 integrantes possuíam diagnóstico de esquizofrenia e foram pareados com 117 controles saudáveis. Para análise da infecção pelo *Toxoplasma gondii*, amostras de sangue foram colhidos de cada participante e submetidas ao teste ELISA para determinação de anticorpos IgG, a infecção foi considerada como positiva em pacientes que apresentassem pelo menos 9 UI/mL do anticorpo em soro. A infecção foi identificada em 74,8% dos participantes com esquizofrenia e em 53,8% dos controles, apresentando uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), essa proporção de infectados foi maior do que as observadas em populações da Ásia, Américas e Europa. O estudo demonstrou que chance de infecção pelo *Toxoplasma gondii*, foi estatisticamente superior nos indivíduos com esquizofrenia (Tabela 5), possivelmente estando associada a fisiopatologia da doença. Também foram comparadas características clínicas e demográficas dos participantes com esquizofrenia, entretanto, não

foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação a idade, escolaridade, tipo de esquizofrenia, estado civil e mês de nascimento, além disso, não foram encontradas diferenças entre as variáveis citadas e o grau de severidade da psicose nos participantes com IgG+. O estudo também analisou o gênero dos participantes, sendo observada uma maior severidade de sintomas da esquizofrenia em pacientes homens infectados pelo toxoplasma gondii quando comparados com os não infectados. Não foi possível realizar a mesma afirmação para as participantes do sexo feminino, pois os resultados deste grupo não apresentaram diferença significativa, achado possivelmente associado a pequena quantidade de mulheres que participaram da pesquisa.

Nielsen, Benros e Mortensen (2014) realizaram um estudo de coorte prospectiva com o intuito de avaliar se infecções aumentam o risco de esquizofrenia. Os dados desse estudo foram coletados através de registros do Hospital Nacional Dinamarquês e o Registro Central de Pesquisa Psiquiátrica da Dinamarca. Foram incluídos 843.390 indivíduos que nasceram de 1981 a 1996 cujas mães eram nascidas na Dinamarca. Os indivíduos foram seguidos dos 10 anos até o início da esquizofrenia, emigração da Dinamarca, morte ou até 1º de janeiro de 2011, a situação que acontecer primeiro. O período de acompanhamento do estudo foi de 1991 a 2010. 3409 indivíduos foram diagnosticados com esquizofrenia e destes 1549 (45%) foram hospitalizados devido a alguma infecção antes do diagnóstico de esquizofrenia. Infecções bacterianas apresentaram associação com maior risco de esquizofrenia.

Tabela 5 . Principais características e resultados dos estudos de coorte que avaliaram infecções no paciente.

Estudo	Patógeno estudado	Resultados	Intervalo de Confiança (valor-p)
Pedersen et al. (2011)	Toxoplasma gondii	1,74	0,80 - 3,59 (0,159)
Limitações: O estudo só contou com participantes do sexo feminino.			
Lin et al. (2019)	Trichomonas vaginalis	1,981	1,495 - 2,624 (< 0,001)
Limitações: Utilizou-se da CID-9 para classificação da esquizofrenia, mas a base de dados			

utilizada no estudo não continha todas as informações relevantes no contexto clínico. Além disso, o estudo só contou com indivíduos do sexo feminino.

Toxoplasma gondii			
Esshili et al. (2016)	Pacientes sem esquizofrenia	1,00 ^a	-
	Pacientes com esquizofrenia	2,54 ^a	1,6 - 4,04 (<0,05)

Limitações: Pacientes com esquizofrenia severa apresentaram maior chance de recusa em participar do estudo. O estudo contou com uma pequena amostra de pacientes do sexo feminino.

Nielsen, Benros e Mortensen (2014)	Infecção*	1,41 ^a	1,32 – 1,51
	Tipo de infecção*		
	Bacteriana	1,63 ^a	1,47 – 1,82
	Viral	1,30 ^a	1,16 – 1,45
	Outro tipo	1,37 ^a	1,25 – 1,49
	Sem infecção	1,00 ^a	-

Limitações: Devido ao estudo ter utilizado somente registros de infecções hospitalares, os resultados não podem ser generalizados para infecções que não necessitam de contato hospitalar para tratamento. O fato de as infecções bacterianas terem apresentado maior associação com a esquizofrenia do que as virais pode ter sido pelo fato de que as infecções bacterianas geralmente são mais graves e mais propensas a causarem hospitalização.

^aRisco relativo ajustado para idade, sexo e sua interação com a idade e histórico dos pais de transtornos mentais

*Resultados retirados de registros hospitalares

5.2.3. Estudos de caso-controle

Foram incluídos dezenove estudos de caso-controle, dos quais dez avaliaram infecções por *Toxoplasma gondii*, seis investigaram infecções virais, dois infecções bacterianas e um que investigou infecções virais e bacterianas. Os principais resultados destes estudos são apresentados na tabela 6.

Tabela 6. Principais características e resultados dos estudos de caso-controle que avaliaram infecções no paciente.

Estudo	Patógeno estudado	Resultados	Intervalo de Confiança (valor-p)
Cetinkaya et al. (2007)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]		
	Grupos:		
	Esquizofrenia	66% ^a	
	Transtorno depressivo	24%	(< 0,01)
	Controle	22%	
Limitações: Os resultados não são apresentados com os indicadores mais adequados.			
Ansari-Lari, Farashbandi e Mohammadi (2017)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]	1,99c	1,2 - 3,4 (0,011)
Limitações: Embora não tenha sido uma amostra muito pequena, o estudo contou com apenas 99 casos, o que pode limitar os achados.			
Hinze-Selch et al. (2007)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]		
	Grupos:		
	Esquizofrênicos	14% ^b	
	Depressão maior	13%	(0,05)
	Controle	3%	
Limitações: Os resultados não são apresentados utilizando os indicadores mais adequados. Só houve significância estatística entre indivíduos com mais de 45 anos de idade. A extrapolação destes dados para populações mais jovens tornaria a evidência indireta.			
Lindgren et al. (2018)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]	1,45c	0,70 - 3,03 (0,320)
Limitações: Apesar do elevado número de participantes, só 0,7% dos indivíduos foram diagnosticados com esquizofrenia.			
Hamdani et al. (2018)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]		
	Grupos:		
	Esquizofrênicos	68% ^a	(0,1048)
	Controle	58,2%	

Limitações: Os grupos não tiveram correspondência em idade e gênero, fator que pode influenciar nos resultados obtidos.

Burgdorf et al. (2019)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]	1,47 ^c	1,03 - 2,09 (< 0,05)
------------------------	---------------------------------------	-------------------	----------------------

Limitações: Não houve controle de fatores socioeconômicos, o que pode afetar na probabilidade de infecção pelo *Toxoplasma gondii* ou desenvolvimento dos transtornos psíquicos.

Wang et al. (2007)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]		
	Grupos:		
	IgG^c		
	Esquizofrênicos em primeiro episódio Controles saudáveis	5,13	2,20 - 11,90 (0,00)
	Esquizofrênicos em primeiro episódio Doença física	3,36	1,66 - 6,82 (0,00)
	Esquizofrênicos em primeiro episódio Transtorno afetivo	2,22	1,49 - 3,29 (0,00)

Limitações: Dos 600 pacientes com esquizofrenia no estudo, o número de pacientes soropositivos para *T. gondii* foi apenas 99. Portanto, os resultados dos sintomas clínicos da esquizofrenia em pacientes soropositivos e soronegativos precisam ser verificados, especialmente por estudo prospectivo.

Mortensen et al. (2007)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]	1,79 ^c	1,01 - 3,15 (0,045)
-------------------------	---------------------------------------	-------------------	---------------------

Limitações: Só foram incluídos indivíduos que tiveram inícios dos sintomas da esquizofrenia com 18 anos de idade ou menos. Não há certeza sobre estes dados em outras populações.

Hamidinejat et al. (2010)	<i>Toxoplasma gondii</i> [†]		
	Grupos:		
	Esquizofrênicos	2,99 ^c	1,65 - 5,41 (<0,05)

(primeiro episódio e hospitalizados)
 Controle (depressivos e saudáveis)

Limitações: Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos com pacientes de primeira infecção e hospitalizados. É possível que o tamanho da amostra do estudo possa não ter sido suficiente para a obtenção de resultados significativos ou a hospitalização possa não estar relacionada com a infecção por *T. gondii*.

Karabukut et al. (2015)	<i>Toxoplasma gondii</i> †	1,008 ^c	0,517 - 1,964 (0,981)
-------------------------	----------------------------	--------------------	-----------------------

Limitações: Alta soroprevalência de *T. gondii* na população geral de Elazig, Turquia, e por isso fica difícil estabelecer se o *T. gondii* tem um papel etiológico na esquizofrenia nesta região. A quantidade pequena de soropositivos para *T. gondii* no grupo dos pacientes. Dos 85 pacientes com esquizofrenia apenas 37 eram soropositivos para *T. gondii*. e a distribuição dos indivíduos entre os grupos etários não foi homogênea.

Mohagheghi et al. (2018)	Citomegalovírus†		
--------------------------	------------------	--	--

Grupos:

Esquizofrenia	192 ^d	(0,00)
Controle	78	

HSV-1†

Grupos:

Esquizofrenia	154 ^d	(0,02)
Controle	65	

HSV-2†

Grupos:

Esquizofrenia	130 ^d	(0,01)
Controle	51	

Limitações: O tamanho da população de estudo foi relativamente pequena: 90 indivíduos.

Thomas et al. (2013)	HSV-1†		
----------------------	--------	--	--

Grupos:

Esquizofrenia	55% ^a	(0,306)
Controle	49%	

Limitações: A distribuição de gênero entre os grupos não foi realizada de maneira equilibrada.

Watson et al. (2013)

HSV-1, HSV-2 e CMV†

Grupos da exposição viral:

CMV^a

Controles	77,70%	(0,024) ^g
Casos	70,60%	
Parentes	81,20%	

HSV-1^a

Controles	67,80%
Casos	74,00%
Parentes	72,60%

HSV-2^a

Controles	53,70%	(0,003) ^g
Casos	44,40%	
Parentes	57,10%	

CMV, HSV-1 e HSV-2^a

Controles	31,10%
Casos	30,40%
Parentes	40,60%

Limitações: o recrutamento e a avaliação da amostra são descritas em outro estudo. Metodologia complexa.

Hannachi et al. (2014)

Herpes Humano Tipo 8†

Grupos:

Esquizofrenia	28,7% ^a	(0,01)
Controle	14,8% ^a	

Limitações: Os resultados não são apresentados com os indicadores mais adequados. O número de indivíduos estudados é pequeno e os resultados com maior poder estatístico poderiam ter sido obtidos em uma coorte. No estudo é difícil elucidar se a relação entre a alta prevalência do vírus do herpes humano tipo 8 (HHV-8) é causa ou consequência. Os autores descrevem que este, conforme o conhecimento deles, seria o primeiro estudo (estudo de 2013) a relatar alta prevalência do vírus do HHV-8 em pacientes esquizofrênicos, o que suporta um papel deste vírus na patogênese da esquizofrenia, pois a associação com sintomas positivos sugere que o vírus está mais associado a um processo imunológico do que a um dano neural. Porém, para sustentar essa hipótese seriam necessários estudos mais aprofundados.

Hornig et al. (2012)	Borna vírus ^{†*}	e	
----------------------	---------------------------	---	--

Limitações: O estudo tem como foco a associação entre o Borna vírus e doenças psiquiátricas e não somente esquizofrenia, sendo pequeno o número de pacientes com esquizofrenia (52 de 198 do total de pacientes do estudo).

Aslan et al. (2012)	Vírus do nilo ocidental [†]	0,233	0,028 - 1,976 (0,148)
---------------------	--------------------------------------	-------	-----------------------

Limitações: Não há muita descrição das características da população. Os critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos não estão claros. Não há significância estatística nos resultados encontrados.

Weiser et al. (2010)	Infecções do SNC [#]		
	No geral:	0,81 ^f	0,5 - 1,32
	Idade da hospitalização na infância (anos):		
	<2		
	Infecção Bacteriana SNC	1,57 ^f	0,48 - 5,15
	Infecção Viral SNC	0,46 ^f	0,14 - 1,51
	2-5		
	Infecção Bacteriana SNC	4,35 ^f	1,2 - 15,84
	Infecção Viral SNC	0,89 ^f	0,32 - 2,46
	>5		

Infecção Bacteriana SNC	-	-
Infecção Viral SNC	0,67 ^f	0,26 - 1,59

Limitações: O estudo foi realizado através de dados de hospitalização. O resultado encontrado que associa um risco quatro vezes maior de posterior hospitalização por infecções bacterianas do SNC na faixa etária de 2-5 anos de idade, está limitado pelo número de indivíduos (3).

Fellerhoff et al. (2007)	Clamídia *	9,43 ^c	4,67 - 19,23 (1,39x10 ⁻¹⁰)
--------------------------	------------	-------------------	--

Limitações: Houve divergência na distribuição de gênero entre os grupos.

Fellerhoff & Wank (2010)	Clamídia *	5,08 ^c	1,00 - 25,98 (0,045)
--------------------------	------------	-------------------	----------------------

Limitações: Poucos indivíduos participantes (100), dos quais somente 34 tinham esquizofrenia. Houve divergências na distribuição de gênero entre os grupos.

† Avaliação da presença de anticorpos específicos ao patógeno em questão.

* Avaliação da presença direta do patógeno.

Análise realizada através de dados da hospitalização por infecções do SNC e gastroenterite na infância e posterior hospitalização por esquizofrenia.

^a Prevalência de diagnóstico positivo de anticorpos específicos ao patógeno em questão.

^b Prevalência de diagnóstico positivo de anticorpos específicos ao patógeno em questão em pacientes maiores de 45 anos de idade. Resultados colhidos em títulos iguais ou superiores a 128.

^c Odds ratio.

^d Valores médios dos títulos usados no teste imunológico.

^e Valores determinados para PCR-RT foram zero ou não demonstrados. Para IFA e ELISA com confirmação por Western Blot nenhuma das amostras foi positiva para o anticorpo para Bornavírus.

^f Hazard Ratio ajustado por gênero.

^g Controles comparados com os casos.

Fellerhoff & Wank (2011) e Fellerhoff et al. (2007) avaliaram, por meio de estudos do tipo caso-controle, uma eventual associação entre infecções por bactérias do gênero *Chlamydomphila* e esquizofrenia. Para isto, em ambos os estudos, verificou-se a presença de DNA dos patógenos nos indivíduos. Em ambos os estudos, identificou-se uma correlação positiva entre as infecções e a esquizofrenia. Por se tratar de uma análise direta da presença dessas bactérias e não de seus anticorpos, não é possível dizer que se trata de uma infecção crônica ou antiga, e por isso sua relação causal com a esquizofrenia não está muito clara.

Aslan et al. (2012) investigaram a presença do vírus do Nilo Ocidental (WNV) e de seus anticorpos em pacientes esquizofrênicos. O estudo foi conduzido em Istambul, Turquia, e contou com 400 participantes, igualmente divididos entre casos e controles. Por avaliar tanto a presença de IgG quanto de RNA viral, o estudo permitiu diagnosticar e diferenciar infecções pregressas daquelas mais recentes. Os resultados sugerem que não há correlação entre a presença de anticorpos específicos ao vírus do Nilo Ocidental e a esquizofrenia. Não foi detectada a presença de RNA viral em nenhum dos participantes. Há poucas descrições sobre as características da população estudada. Além disso, os critérios de inclusão e exclusão não estão claros.

Mohagheghi et al. (2018), Hannachi et al. (2014) e Thomas et al. (2013) estudaram uma possível associação entre a infecção por diversos tipos do vírus Herpes Humano em pacientes esquizofrênicos. Em Mohagheghi et al. (2018) houve ainda a busca por anticorpos do Citomegalovírus. Hannachi et al. (2014) estudaram a hipótese de uma possível associação entre a infecção por Herpes Humano tipo 8 (HHV-8) em pacientes esquizofrênicos assim como a prevalência do vírus em um estudo caso-controle. Como casos foram incluídos 108 pacientes com esquizofrenia, atendidos no departamento psiquiátrico de um hospital na Tunísia. A idade dos pacientes era de 18 a 65 anos e nenhum dos pacientes possuía retardo mental grave que pudesse prejudicar a comunicação verbal. 108 doadores de sangue voluntários foram considerados os controles e estes tinham sexo e idade compatíveis com os pacientes esquizofrênicos, além de não apresentarem nenhum distúrbio psicótico. Alguns dados sobre características sociodemográficas dos indivíduos (idade, filho, status civil, residência rural ou urbana, escolaridade e profissão) e possíveis fatores de risco para infecção por HHV-8 (histórico cirúrgico, transfusão de sangue, abuso de drogas intravenosas e presença e estabilidade de parceiro sexual) foram coletados. As análises foram realizadas por meio de amostras de sangue, de onde foi extraído soro, para testar a presença de anticorpos contra antígenos líticos de HHV-8 por imunofluorescência indireta. A prevalência do vírus foi significativamente maior nos pacientes do que nos controles. Local de residência, status civil, ter filhos, comportamento sexual, histórico de cirurgias e de doenças somáticas crônicas não estão associadas à prevalência do vírus nos pacientes e nos controles. Nos pacientes esquizofrênicos, a prevalência do vírus foi associada com sintomas positivos e gravidade da doença. Não houve associação da

presença de anticorpos contra o HHV-8 com a duração da doença, ao modo de início da doença, nem ao tipo de esquizofrenia.

Diferentemente de Hannachi et al. (2014), nos estudos de Mohagheghi et al. (2018) e Thomas et al. (2013) a busca não foi pela presença dos patógenos, e sim dos anticorpos dos patógenos em questão por meio de testes do tipo ELISA. Ambos tiveram metodologias similares, com boa divisão de idade entre casos e controles. Houve também, nestes dois estudos, adequada descrição das características da população. Em Mohagheghi et al. (2018) constatou-se correlação positiva entre a presença de IgG e esquizofrenia. Já em Thomas et al. (2013) não houve significância estatística nos achados. Cabe ressaltar, entretanto, o menor tamanho de amostra em Mohagheghi et al. (2018) com somente 90 indivíduos, se comparado a Thomas et al. (2013) que totalizou 298 participantes.

Watson et al. (2013) investigaram a associação entre a exposição do herpes vírus tipos 1 e 2, citomegalovírus e comprometimento cognitivo. Essa investigação foi conduzida com auxílio do Projeto entre Afro-Americanos para Explorar Riscos para Esquizofrenia. Porém, o recrutamento e a avaliação da amostra são descritos em outro estudo. O estudo incluía indivíduos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo (n=680), seus parentes não psicóticos (n=889) e controles (n=283). Análises foram realizadas através do método de ELISA, utilizando o soro dos participantes do estudo, para investigar a presença de anticorpos IgG para herpes vírus dos tipos 1 e 2 e citomegalovírus. Os resultados demonstraram que os controles apresentaram taxas significativamente mais altas para exposição ao CMV e ao HSV-2 do que os casos. Realizando a comparação desses mesmos agentes infecciosos entre parentes e controles, não ocorreu resultado significativo. Enquanto para o vírus HSV-1, não ocorreu diferença significativa em nenhum grupo estudado. Este estudo conclui que as infecções pelos 3 tipos de vírus herpes estudados podem estar associadas a déficits cognitivos independente do estado de saúde do indivíduo.

Hamidinejat et al. (2010) e Karabulut et al. (2015) realizaram estudos de tipo caso-controle para avaliar a associação entre esquizofrenia e infecção por *T. gondii*. O estudo realizado por Hamidinejat et al. (2010) teve como principal objetivo a comparação da prevalência da infecção por *T. gondii* entre os grupos estudados, sendo os casos indivíduos com esquizofrenia (que

apresentaram primeiro episódio da doença e hospitalizados) e os controles indivíduos saudáveis ou com transtornos depressivos. Foram avaliados 98 pacientes com esquizofrenia (40 que apresentaram o primeiro episódio da doença e 58 hospitalizados) que não eram imunodeficientes e não apresentavam outras anormalidades ou doenças neurológicas e 94 controles (46 com depressão e 48 indivíduos saudáveis). A idade mediana de ambos os grupos era de 33 anos com variação entre 18 a 58 anos. Para avaliar a associação entre a infecção por *T. gondii* e esquizofrenia foi realizado teste por ensaio imunoenzimático (ELISA) para a identificação de anticorpos IgM e IgG do soro extraído do sangue dos indivíduos. Foi aplicado o critério de Bradford Hill para identificar se existe relação causal entre a infecção por *T. gondii* e esquizofrenia. Os pacientes esquizofrênicos apresentaram um nível maior de anticorpo IgG para *T. gondii*, comparado com o grupo controle. Por meio dos critérios de Bradford Hill foi revelada uma probabilidade de 92% de associação causal. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa comparando os subgrupos de pacientes (primeiro episódio da doença e hospitalizados) e também os subgrupos de controles (indivíduos saudáveis e depressivos) quanto à presença de anticorpo IgG para *T. gondii*. Quanto aos níveis de IgM não ocorreu diferença significativa entre os grupos estudados.

Já Karabulut et al. (2015) realizaram um estudo em um hospital psiquiátrico na Turquia onde foi investigado se a toxoplasmose latente tem algum papel na esquizofrenia, analisando anticorpos IgG para *T. gondii*. Além disso, foi avaliada a associação entre os subtipos de esquizofrenia e a infecção por *T. gondii* e os impactos da toxoplasmose na psicopatologia da esquizofrenia. Foram incluídos 85 pacientes com esquizofrenia e 60 voluntários saudáveis como controles. Os indivíduos com esquizofrenia, com história de trauma cranioencefálico, cirurgia cerebral, meningite, encefalite, retardo mental, alcoolismo, abuso de substâncias e doenças que causam imunodeficiência foram excluídos do estudo. Os controles saudáveis não apresentavam histórico de esquizofrenia ou desordens psiquiátricas. Para avaliar a associação entre a infecção por *T. gondii* e esquizofrenia foi realizado teste por ensaio imunoenzimático (ELISA) para a identificação de anticorpos IgG do soro extraído do sangue dos indivíduos. Diferentemente dos achados de prevalência de anticorpos IgG para *T. gondii* do estudo de Hamidinejat et al. (2010), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, nem com estratificação por idade e gênero, ou diferença de soroprevalência de anticorpos IgG

para *T. gondii* nos subtipos de esquizofrenia. Quanto ao efeito da toxoplasmose na psicopatologia da esquizofrenia, também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Cetinkaya et al. (2007), Hinze-Selch et al. (2007) e Mortensen et al. (2007) também investigaram uma possível relação entre a presença de anticorpos para o *Toxoplasma gondii* e esquizofrenia. A metodologia dos três estudos foi muito similar, com a realização do teste ELISA no sangue dos voluntários para a presença de IgG. Embora Hinze-Selch et al. (2007) tenham conduzido um estudo com uma amostra relativamente pequena, de apenas 90 indivíduos, os demais estudos contaram com mais de 900 participantes cada. Nos três estudos houve significância estatística nos resultados, permitindo uma associação positiva entre esquizofrenia e a presença de anticorpos para o *Toxoplasma gondii*.

Uma eventual associação entre a infecção pelo *Toxoplasma gondii* e a esquizofrenia foi também objeto de estudo de Ansari-Lari, Farashbandi e Mohammadi (2017), Hamdani et al. (2018), Lindgren et al. (2018) e Burgdorf et al. (2019). Nos quatro estudos avaliou-se a presença de IgG anti *Toxoplasma gondii* como um indicativo de infecção prévia pelo patógeno. Ansari-Lari, Farashbandi e Mohammadi (2017) e Lindgren et al. (2018) não observaram nenhuma associação que fosse estatisticamente significativa. Todavia, em Hamdani et al. (2018) e Burgdorf et al. (2019) constatou-se um certo grau de associação, com OR de 1,99 (95% IC: 1,2 - 3,4, valor-p = 0,011) e 1,47 (95% IC: 1,03 - 2,09, valor-p < 0,05), respectivamente.

Wang et al. (2006) também tiveram como objetivo do estudo a comparação da prevalência de infecções por *T. gondii* e primeiros episódios de esquizofrenia, além de comparar as características clínicas dos pacientes com esquizofrenia entre soropositivos e soronegativos para *T. gondii*. Participaram do estudo 600 pacientes internados com esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme (ambos em primeiro episódio de esquizofrenia) e 600 pacientes com transtorno afetivo com início recente. Foram excluídos indivíduos com histórico de doença autoimune, doença física grave, doença neurológica e abuso de substâncias. A idade em ambos os grupos foi de 16 a 39 anos e ocorreu uma maior proporção de pacientes do sexo feminino. Foram incluídos 200 controles saudáveis que vieram ao hospital receber exames de rotina, que não possuíam nenhum distúrbio físico ou mental. Estes foram combinados com o grupo de

pacientes com esquizofrenia por idade e sexo. 200 pacientes internados com doenças físicas (56 pacientes com doença cardiovascular, 69 com doença respiratória e 65 com doenças do trato digestivo) também foram incluídos como controle e estes se assemelhavam com os pacientes com esquizofrenia por idade, sexo, local de residência e renda familiar. Amostras de soro, obtidas do sangue, dos indivíduos do estudo foram testadas para a presença de anticorpos IgG e IgM para *T. gondii.*, por ELISA. A taxa de anticorpos IgG nos pacientes esquizofrênicos, foi significativamente maior que nos grupos de comparação (pacientes com transtorno afetivo, controles saudáveis e pacientes com doenças físicas). Para os anticorpos IgM, não ocorreu diferença estatisticamente significativa. Houve diferença significativa nas taxas de amostras soropositivas para IgG comparando os grupos estudados, com os pacientes com esquizofrenia apresentando a maior taxa. Foi realizada comparação entre pacientes esquizofrênicos soropositivos e soronegativos pela pontuação da Escala de Sintomas Positivos e Negativos. Não houve diferença significativa entre o escore total e na escala geral de psicopatologia. Entretanto, os pacientes esquizofrênicos soropositivos para *T. gondii* apresentaram escores maiores na subescala positiva e em três componentes da Escala de Sintomas Positivos e Negativos (componente positivo, cognitivo e de excitação) do que os pacientes soronegativos.

Hornig et al (2012) realizaram uma investigação onde submeteram amostras de sangue de pacientes com doenças neuropsiquiátricas e controles saudáveis à análise sorológica e molecular. O principal objetivo do estudo foi verificar a associação entre a infecção por bornavírus e transtornos psiquiátricos, além de avaliar se a infecção está associada a variáveis clínicas específicas. Foram avaliados 198 pacientes com doenças psiquiátricas, 52 com esquizofrenia, 66 com depressão maior e 80 com transtorno bipolar, que foram recrutados por meio de clínicas ambulatoriais da Universidade da Califórnia Los Angeles e da Universidade da Califórnia em Irvine. Pacientes com histórico de doença instável foram excluídos. Os que tinham histórico de abuso de substâncias não foram excluídos, exceto aqueles com histórico de uso de drogas injetáveis. 198 indivíduos foram incluídos como controles e estes eram do mesmo sexo, status socioeconômico, idade semelhante (\pm 5 anos) e residentes na mesma região geográfica dos pacientes. Foram excluídos candidatos a controle que eram parentes de sangue, agregado familiar ou parceiro sexual atual ou anterior dos pacientes, que possuíam doença instável e

aqueles que tinham histórico de abuso de substâncias. O estudo tratou a hipótese de que se um vírus estivesse associado a um distúrbio psiquiátrico, as evidências de infecção seriam detectáveis durante o início agudo ou exacerbação de doenças pré-existentes, apresentando pico de IgG específico para o vírus durante a convalescência, após seis semanas. Para isso os pacientes tiveram que ter início ou exacerbação da doença psiquiátrica dentro de 6 semanas da entrada no estudo (T1) e estarem disponíveis para coleta de sangue e avaliação após 6 semanas (T2). O objetivo era identificar alterações na carga de ácido nucleico viral e anticorpos. As amostras de sangue dos controles foram retiradas dentro de 4 semanas do respectivo T1 e T2 dos pacientes a quem os controles foram pareados. Desse sangue foi extraído soro, plasma e glóbulos brancos. Foram realizadas análises de PCR-RT nos glóbulos brancos para detectar sequências das nucleoproteínas N e P do bornavírus, foi feito teste ELISA no soro para detecção de anticorpos contra proteínas N e P do bornavírus com confirmação por Western Blot e um ensaio de imunofluorescência para a detecção de anticorpos anti-bornavírus. Os resultados obtidos argumentaram fortemente contra o papel do bornavírus na patogênese da esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão maior.

Weiser et al. (2010) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o papel hipotético de que ter uma infecção no sistema nervoso central (SNC) quando criança estaria associada a um risco aumentado de esquizofrenia posteriormente. Os dados de todas as crianças hospitalizadas por infecção do SNC e gastroenterite até a idade de 15 anos foram coletados de 7 maiores hospitais em Israel. Os dados foram coletados especificamente para esse estudo, por assistentes de pesquisa. Posteriormente foi verificado se esses indivíduos foram hospitalizados com diagnóstico de esquizofrenia, utilizando o número de identificação nacional para verificar se os mesmos constavam no Registro Nacional de Caso de Internação Psiquiátrica. 3599 crianças que foram hospitalizadas devido a infecções do SNC foram consideradas casos, e 6371 crianças que foram hospitalizadas devido à gastroenterite, no mesmo período de tempo, foram os controles. Gastroenterite aguda foi escolhida como grupo controle, pois afeta a mesma faixa etária, não há indícios que afeta o SNC ou causa sequelas crônicas. O diagnóstico para infecções do SNC em hospital de Israel é realizado por punção lombar com cultura e inspeção microscópica do líquido cefalorraquidiano (LCR). A idade média dos pacientes hospitalizados por infecção no SNC foi de $3,4 \pm 2,6$ anos, no momento do seguimento do estudo foi de $29,3 \pm 6,0$ anos (faixa

etária de 20-50 anos). Do grupo controle, 1 indivíduo teve retardo mental e outro foi diagnosticado com transtorno de personalidade emocionalmente instável, portanto, estes foram excluídos do estudo. 122 casos foram excluídos devido à hospitalização em hospital psiquiátrico não devido à esquizofrenia. O tempo de acompanhamento médio do estudo foi de 25,7 anos \pm 4,6 anos. 0,7% dos indivíduos do estudo foram identificados no Registro Nacional de Hospitalização Psiquiátrica como tendo sido hospitalizados por esquizofrenia (0,66% com infecções do SNC e 0,75% com gastroenterite). Os resultados obtidos dos pacientes que foram hospitalizados na infância por alguma infecção no SNC, comparado com os seus controles, não demonstrou maior risco de hospitalização por esquizofrenia, considerando as infecções do SNC juntas ou separadas (bacterianas e virais). Realizando a análise por idade, também não foi encontrada associação entre nenhuma das infecções do SNC e esquizofrenia, porém estratificando por 3 grupos de idade (menor de 2 anos, entre 2-5 anos e maior do que 5 anos), crianças hospitalizadas por infecção bacteriana do SNC entre 2-5 anos tiveram um risco 4 vezes maior de posterior hospitalização por esquizofrenia.

Infecções no paciente e família

5.2.4. Estudos de caso-controle

Em dois dos artigos incluídos neste parecer - Benros et al. 2016 e Avramopoulos et al. 2015, analisou-se a associação entre esquizofrenia e as famílias dos indivíduos afetados. Nos dois artigos, buscou-se observar o papel genético e sua associação com infecções no desfecho da esquizofrenia.

Benros et al. (2016), avaliaram os fatores de risco genético e de infecção para esquizofrenia. Para isso, foi realizado um estudo caso-controle em uma amostra de base populacional dinamarquesa nascida após 1981, compreendendo 1.692 casos diagnosticados com esquizofrenia entre 1994 e 2008, juntamente com 1.724 controles pareados. O estudo buscou analisar fatores de risco poligênico a partir de amostras de DNA provenientes de biobancos, já as infecções foram analisadas a partir de registros hospitalares. Para comparar infecções com outro caso comum de hospitalização, foram analisadas fraturas não relacionadas com o sistema nervoso. As fraturas se mostraram significativamente menos associadas à esquizofrenia do que

infecções ($p = 0,0418$). Apesar de ter sido observada a associação entre infecções maternas, paternas, no indivíduo e infecções durante a gestação, com o risco aumentado para o desenvolvimento da esquizofrenia (**tabela 7**), este risco não é explicado pelo fator genético. Os fatores de risco genético também não influenciam a probabilidade de contrair uma infecção entre indivíduos com esquizofrenia ou controles.

Avramopoulos et al. (2015) analisou membros de uma comunidade judaica nos Estados Unidos. Buscou-se observar se exposições a infecções maternas ou fetais aumentam o risco para esquizofrenia ou transtornos bipolares, e se esse aumento é dependente de fatores genéticos. O estudo de caso controle foi realizado em 580 indivíduos com esquizofrenia, 262 pais de pacientes com esquizofrenia, 266 mães de pacientes com esquizofrenia e 362 controles pareados. O estudo também realizou análise para o grupo de transtornos bipolares. As infecções foram analisadas a partir de amostras de soro dos participantes, buscando-se anticorpos IgG para *Toxoplasma gondii*, HSV-1, CMV e herpes humano tipo 6 (HHV-6) por meio de ensaio ELISA. Para análise do fator genético, foi realizada uma análise de associação genômica ampla, para interações entre cada variável de plasma e genótipo, incluindo um termo de interação no modelo de regressão logística. Apesar de alguns dos resultados apontarem em direção a níveis mais altos de soro positividade nas famílias de esquizofrênicos - o que sugere associação entre as infecções e o fator genético - os resultados não foram robustos. O artigo explica que a quantidade de indivíduos estudados foi baixa e que as amostras foram coletadas tardiamente (muitos anos após a gestação e nascimento) e sugere a necessidade de estudos maiores.

Tabela 7. Principais características e resultados dos estudos de caso-controle que avaliaram infecções no paciente e família.

Estudo	Patógeno estudado	Resultados	Intervalo de Confiança (valor-p)
Benros et al. (2016)	Qualquer infecção		

Infecções no indivíduo:

Infeção prévia* 1,41^a 1.20–1.66⁺

Infeções nos pais:

Infeções maternas* 1.29^a 1.09–1.53⁺
 Infeções na gestação* 1.26^a 0.77–2.06⁺
 Infeções paternas* 1.25^a 1.03–1.50⁺

Limitações: O estudo analisou somente infecções que resultaram em tratamento hospitalar, portando, infecções menos graves não foram analisadas.

Avramopoulos et al.
 (2015)

Esquizofrênicos:

Toxoplasma Gondii -0,02^b ±0,2[#] (n/a)
 Herpes simples tipo 1 -0,20^b ±0,16[#] (n/a)
 Citomegalovírus -0,01^b ±0,17[#] (n/a)
 Herpes humana tipo 6 0,12^b ±0,09[#] (0.07)

Exposição materna:

Toxoplasma Gondii 0,30^b ±0,23[#] (0.095)
 Herpes simples tipo 1 0,23^b ±0,19[#] (n.s.)
 Citomegalovírus 0,19^b ±0,2[#] (n.s.)
 Herpes humano tipo 6 0,17^b ±0,11[#] (0.07)

Exposição paterna:

Toxoplasma Gondii 0.09^b ±0.25[#] (n.s.)
 Herpes simples tipo 1 0.43^b ±0.22[#] (0.027)
 Citomegalovírus 0.65^b ±0.23[#] (0.002)
 Herpes humana tipo 6 0.20^b ±0.14[#] (0.07)

Limitações: Os anticorpos foram analisados muitos anos após a gestação, o artigo também afirma que a amostra foi pequena e sugere a realização de estudos maiores.

*resultados ajustados para idade, sexo e data de nascimento.

+ - O estudo não apresentou valor p.

- Desvio padrão

a - Resultados expressos em risco relativo

b - Resultados expressos em coeficiente β

n/a - valores p não apresentados porque o resultado foi oposto ao esperado

n.s. - não significativo

6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados, é possível observar que há uma associação entre infecções pregressas - de um modo geral - e a esquizofrenia. A evidência mais robusta deste fato está presente na revisão sistemática com metanálise conduzida por Khandaker et al. (2012), onde constatou-se associação entre esquizofrenia e infecções, risco que parece ser ainda maior quando consideradas somente infecções virais. Dentre os vírus, cabe destacar o bornavírus, cuja correlação com a esquizofrenia foi demonstrada em revisão sistemática com metanálise (AZAMI et al., 2018). Outra evidência robusta está presente na revisão sistemática com metanálise de Arias et al. (2012) onde ocorreu associação estatisticamente significativa para herpes vírus tipo 2 e borna vírus. Entretanto não ocorreu associação estatisticamente significativa para herpes vírus tipo 1, vírus da varicela zoster, vírus Epstein-barr, citomegalovírus, herpes humano tipo 6 e vírus influenza. Estudos do tipo caso-controle apontaram associação da esquizofrenia com os seguintes vírus: citomegalovírus (CMV) (BLOMSTRÖM et al., 2012; MOHAGHEGHI et al., 2018); herpes simples tipo 1 (MOHAGHEGHI et al., 2018); herpes simples tipo 2 (BLOMSTRÖM et al., 2012; MOHAGHEGHI et al., 2018; MORTENSEN et al., 2010; BUKA et al., 2008); e herpes humano tipo 8 (HHV-8) (HANNACHI et al., 2014). Todavia, é importante ressaltar que para o bornavírus (HORNIG et al., 2012), herpes vírus tipo 1 (THOMAS et al., 2013; BLOMSTRÖM et al., 2012; WATSON et al., 2013), herpes vírus tipo 2 (BLOMSTRÖM et al., 2012; WATSON et al., 2013), citomegalovírus (WATSON et al., 2013) e herpes vírus humano tipo 6 (AVRAMOPOULOS et al., 2015) também foram identificados estudos do tipo caso-controle que não encontraram associação entre essas infecções e a esquizofrenia. Também não foi observada correlação entre a presença de anticorpos ao vírus do Nilo ocidental e a esquizofrenia (ASLAN et al., 2012).

É interessante notar que, à exceção do bornavírus e do influenzavírus, todos os demais vírus que apresentaram correlação com a esquizofrenia pertencem à família Herpesviridae. Tanto o bornavírus quanto a maioria dos membros da Herpesviridae têm características neurotrópicas, isto é, possuem afinidade pelo sistema nervoso central (PAYNE et al., 2012; WHITLEY, 1996). Quanto ao influenzavirus, há evidência na literatura reportando sua possível associação à ocorrência de encefalopatias (Britton et al., 2017). Dessa maneira, é possível que estes vírus

desempenhem um papel fundamental na fisiopatogênese da esquizofrenia por duas vias: interferência direta na produção e recepção de neurotransmissores supostamente envolvidos no desenvolvimento da doença (ARARIPE NETO et al., 2007); ou por meio de danos resultantes da resposta imune desencadeada contra o patógeno, o que pode interferir tanto no neurodesenvolvimento, quanto causar neurodegeneração nos pacientes.

Outro elemento relevante a respeito dos herpes vírus, especialmente os tipos Herpes simplex 1 e 2, é sua capacidade de desenvolver latência após um período inicial de replicação (WHITLEY, 1996). Ou seja, é possível que o vírus se estabeleça e permaneça latente no sistema nervoso, agindo de modo silencioso ao causar danos gradativamente, sem que se percebam os sinais de uma infecção pelo patógeno.

Dadas as características descritas anteriormente, chama-se atenção para outros vírus neurotrópicos de grande incidência no Brasil, especialmente o Zika vírus, já relacionado a danos no sistema nervoso central (NORONHA et al., 2016) e o *Measles morbillivirus*, responsável pelo sarampo e que voltou a ter surtos no país em 2019 (DANTAS, 2019). É fundamental que estudos contemplando essas infecções sejam desenvolvidos para avaliar sua possível associação à esquizofrenia. Até que estas evidências estejam disponíveis, seria importante que estes pacientes fossem monitorados quanto ao risco de desenvolvimento de esquizofrenia.

Diversos estudos questionam se o risco de transtornos psicóticos como a esquizofrenia, estão associados à exposição pré-natal a infecções ou à suscetibilidade compartilhada de infecções e distúrbios psiquiátricos. Blomström et al. (2015). observou em seu estudo que infecções maternas durante a gravidez e psicoses maternas, agiram sinergicamente no desenvolvimento de psicose da prole (RR 1,33, IC 95% 0,27-2,38). Também foi observado que Infecções maternas durante a gravidez aumentaram o risco de infecções na infância (OR 1,50, IC 95% 1,45-1,54), essa susceptibilidade a infecções, podem tornar as crianças mais vulneráveis ao desenvolvimento de psicoses no geral. As infecções maternas também apresentaram envolvimento sinérgico com traumas psicológicos na fase pré-púbere, onde, o risco para esquizofrenia foi superior em indivíduos que apresentaram ambos quando comparados de forma isolada (DEBOST et al., 2016). A importância de se analisar a fisiopatologia da doença de

forma conjunta a outras causas além da infecciosa, se mostra de grande importância, a sinergia entre outros fatores, como os genéticos e ambientais, pode levar a resultados mais

Considerando especificamente infecções respiratórias, filhos de mães que tiveram infecções durante a gestação demonstraram associação positiva no desenvolvimento de esquizofrenia, sendo o segundo trimestre de gravidez o de maior risco para o desfecho (BROWN et al. 2000). Vários fatores estão envolvidos na ocorrência da infecção fetal, como imunidade materna, características do agente infeccioso e idade gestacional materna no momento da infecção. As infecções adquiridas intra-útero ocorrem mais frequentemente através da placenta, e esta geralmente se mostra mais permeável a agentes infecciosos quanto maior for o tempo de progressão da gestação. O feto é capaz de produzir resposta imune específica imatura com 20-25 semanas de gestação, e também conta com os anticorpos IgG maternos, cuja concentração é aumentada a partir da segunda metade de gestação. (MUSSI-PINHATA; YAMAMOTO, 1999). Dessa forma, é possível especular que o motivo da ocorrência de maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia em filhos de mãe que tiveram infecções no segundo trimestre de gravidez, seja porque no início da gravidez (primeiro trimestre) a placenta poderia estar menos permeável a agentes infecciosos, e no último trimestre o feto já seria capaz de produzir resposta imune, já que esta produção se inicia no segundo trimestre de gravidez. Além disso, o segundo trimestre de gravidez representa um período importante de maturação do sistema nervoso no feto. Fatores como a hiperemia e resposta inflamatória estão relacionados a infecções respiratórias e podem ter papel em alterações cerebrais ou cada infecção pode ter mecanismos diferentes no desfecho da esquizofrenia (BROWN et al. 2000). O segundo trimestre de gravidez também um período fundamental no desenvolvimento de estruturas cerebrais importantes, incluindo a região do septo pelúcido. O septo é formado por duas lâminas de tecido neural que se encontram separadas durante a gestação, normalmente as lâminas se fundem entre o fim do período fetal e os primeiros meses de vida, formando uma membrana fina. Existem casos onde não é observada a fusão entre as lâminas, formando-se o cavum do septo pelúcido. O diâmetro acima de 4 mm do cavum está associado a diversas psicoses. O motivo da fusão incompleta ainda não é bem elucidado pela literatura, entretanto infecções estão associadas à má formação idiossincrática ou mesmo destruição das estruturas adjacentes (MARTINS et al. 2018; SUNDARAKUMAR et al. 2015). Brown et al. (2009) demonstra

em seu estudo que infecções na gestação (inclusive respiratórias) estão associadas a um aumento médio de 4,67 mm no diâmetro do cavum. Possivelmente o segundo trimestre de gravidez foi observado como sendo crítico, devido à ação dos patógenos na formação das estruturas cerebrais, o modo de ação dos agentes infecciosos ainda não se mostrou claro, sendo necessária sua correta elucidação. Em revisão sistemática conduzida por Khandaker et al. (2012), não foi observada associação entre infecções bacterianas e a esquizofrenia. Este achado é respaldado pelo estudo de tipo caso-controle conduzido por Weiser et al. (2010). Os estudos de Fellerhoff et al. (2007), Fellerhoff e Wank (2011) e Nielsen, Benros e Mortensen (2014) constataram associação entre infecções bacterianas e esquizofrenia. Porém os estudos de Fellerhoff et al. (2007), Fellerhoff e Wank (2011) têm notáveis limitações, como o fato de considerar a presença de DNA bacteriano como exposição prévia ao patógeno, o que não indica, necessariamente que a infecção se instalou há mais tempo podendo ter ocasionado a esquizofrenia. Já o estudo realizado por Nielsen, Benros e Mortensen (2014) foi realizado através de registros hospitalares o que pode ter mascarado informações, pois considerava somente pacientes que tiveram hospitalização devido a alguma infecção e posteriormente desenvolveram esquizofrenia

Na revisão sistemática com metanálise de Arias et al (2012) ocorreu associação estatisticamente significativa para *Chlamydomphila pneumoniae* e *Chlamydomphila psittaci* porém não ocorreu associação estatisticamente significativa para *Chlamydomphila trachomatis*. Podendo ser observado que a associação depende da espécie.

O *Toxoplasma gondii*, um dos protozoários avaliados dentre os estudos selecionados, apresentou resultados divergentes: em nove artigos constatou-se uma associação entre este patógeno e a esquizofrenia (ANSARI-LARI, FARASHBANDI e MOHAMMADI, 2017; ARIAS et al., 2012; BURGDORF et al., 2019; CETINKAYA et al., 2007; ESSHILI et al. 2016; HINZE-SELCH et al., 2007; MORTENSEN et al., 2007; WANG et al., 2006; e HAMIDINEJAT et al., 2010); enquanto em outros seis estudos não foi detectada associação ou não houve significância estatística nos achados (AVRAMOPOULOS et al., 2012; BLOMSTRÖM et al., 2012; HAMDANI et al., 2018; LINDGREN et al., 2018; PEDERSEN et al., 2011; KARABULUT et al., 2015). Nenhum, dentre os resultados positivos, foi de infecção materna, o que leva a entender que a infecção de

gestantes pelo *Toxoplasma gondii* não configura um risco para o desenvolvimento de esquizofrenia nos filhos.

No único estudo selecionado que avaliou a associação entre esquizofrenia e infecção pelo *Trichomonas vaginalis*, um protozoário sexualmente transmissível, constatou-se um risco elevado (cerca de 98% maior) para o desenvolvimento de esquizofrenia (LIN et al., 2019). É possível que as citocinas produzidas em decorrência da resposta inflamatória contra o *Trichomonas Vaginalis* desempenhem papel importante na associação encontrada.

O risco infeccioso para o desenvolvimento da esquizofrenia se mostrou considerável para diversos patógenos, estudos também apontam o risco genético como outro fator causal para o mesmo desfecho. Dentre os estudos incluídos, duas publicações buscaram associar o risco genético para esquizofrenia com o risco infeccioso, entretanto, os resultados observados se mostraram divergentes. Benros et al. (2016) demonstrou que os fatores de risco genético e de risco infeccioso para esquizofrenia possuem efeitos independentes no risco de desenvolvimento da psicose. O risco genético também não influencia na probabilidade de contrair infecções entre indivíduos. O estudo apresentado por Avramopoulos et al. (2015), apesar de sugerir a associação, não foi conduzido de maneira apropriada e apresentou resultados com pouca robustez. Novos estudos se mostram necessários para correta elucidação da relação entre genética e infecções e a esquizofrenia.

De um modo geral, as infecções demonstraram considerável associação com o surgimento de esquizofrenia. Tal fato pode se dar, como já discutido anteriormente, devido a características dos agentes infecciosos ou danos decorrentes da resposta inflamatória contra tais patógenos. Entretanto, é importante levar em consideração a hipótese do surgimento da esquizofrenia em decorrência do uso dos medicamentos indicados para o tratamento destas infecções, como já apontado por Kohler et al. (2017). Todavia, tal achado ainda carece de maiores evidências.

REFERÊNCIAS

- 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*, 22, n. 10, p. 1322-1327, Oct 2017.
- ARARIPE NETO, A. G. D. A.; BRESSAN, R. A.; BUSATTO FILHO, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 34, p. 198-203, 2007. ISSN 0101-6083. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832007000800010&nrm=iso>.
- ARIAS, I. et al. Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 136, p. 128–136, 2012. ASLAN, M. et al. Investigation of schizophrenic patients from Istanbul, Turkey for the presence of West Nile virus. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 262, n. 2, p. 173-7, Mar 2012. ISSN 0940-1334.
- AVRAMOPOULOS, D. et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0116696, 2015. ISSN 1932-6203.
- AZAMI, M. et al. The association between Borna Disease Virus and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Asian J Psychiatr**, v. 34, p. 67-73, Apr 2018. ISSN 1876-2018.
- BENROS, M. E. et al. Influence of Polygenic Risk Scores on the Association Between Infections and Schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 80, n. 8, p. 609-16, Oct 15 2016. ISSN 0006-3223.
- BLOMSTROM, A. et al. Maternal antibodies to infectious agents and risk for non-affective psychoses in the offspring—a matched case-control study. **Schizophr Res**, v. 140, n. 1-3, p. 25-30, Sep 2012. ISSN 0920-9964.
- BLOMSTRÖM, Åsa et al. Associations between maternal infection during pregnancy, childhood infections, and the risk of subsequent psychotic disorder—a Swedish Cohort study of nearly 2 million individuals. *Schizophrenia bulletin*, v. 42, n. 1, p. 125-133, 2015.
- BODE, L.; LUDWIG, H. Borna Disease Virus Infection, a Human Mental-Health Risk. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 3, p. 534-545, 2003. Disponível em: <<https://cmr.asm.org/content/cmr/16/3/534.full.pdf>>.
- BOLIS, V. et al. Manifestações atípicas do vírus de Epstein-Barr em crianças: um desafio diagnóstico. *J. Pediatr. (Rio J.)*, v.92, n.2, Porto Alegre, 2016
- BRASIL. Ministério da Saúde. Herpes(Cobreiro): causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. [s.d]. Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/herpes-zoster>>. Acesso em: 15 outubro de 2019.
- BRITTON, P. N. et al. Influenza-associated Encephalitis/Encephalopathy Identified by the Australian Childhood Encephalitis Study 2013-2015. *Pediatr Infect Dis J*, v. 36, n. 11, p. 1021-1026, Nov 2017. ISSN 0891-3668.
- BROWN, A. S. et al. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. **Schizophr Bull**, v. 26, n. 2, p. 287-95, 2000. ISSN 0586-7614.

BROWN, A. S. et al. Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 108, n. 1-3, p. 285-7, Mar 2009. ISSN 0920-9964.

BUKA, S. L. et al. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. **Biol Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 809-15, Apr 15 2008. ISSN 0006-3223.

BURGDORF, K. S.; TRABJERG, B. B.; PEDERSEN, M. G.; NISSEN, J. et al. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. **Brain Behav Immun**, 79, p. 152-158, Jul 2019.

BYRNE, M. et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. **Schizophr Res**, v. 97, n. 1-3, p. 51-9, Dec 2007. ISSN 0920-9964.

CARDOSO, C. S. et al. Depressão na esquizofrenia: prevalência e relação com a qualidade de vida. **Cadernos de Saúde Pública**: Scielo 2005.

CARMO, E. L. do et al. Soroepidemiologia da infecção pelo Toxoplasma gondii no Município de Novo Repartimento, Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.7, n.4, dez. 2016

CDC. Center for disease control and prevention. Parasites - Toxoplasmosis (Toxoplasma infection), 2018. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>>. Acesso em: 17 de agosto de 2019.

CETINKAYA, Z. et al. Anti-Toxoplasma gondii antibodies in patients with schizophrenia--preliminary findings in a Turkish sample. **Schizophr Bull**, v. 33, n. 3, p. 789-91, May 2007. ISSN 0586-7614.

CHAYAVICHITSILP P. et al. **Pediatr Rev**. Abril 2009, 30 (4), p.119–29, abr 2009.

DANTAS, C. Brasil tem 1.388 casos de sarampo em 2019; 95% deles estão em São Paulo, Bahia, Rio de Janeiro e Paraná. 2019. Disponível em: < <https://g1.globo.com/bemestar/sarampo/noticia/2019/08/14/brasil-tem-1388-casos-de-sarampo-em-2019-95percent-deles-estao-em-sao-paulo-bahia-rio-de-janeiro-e-parana.ghtml> >. Acesso em: 03 de Setembro.

DEBOST, Jean-Christophe PG et al. Joint effects of exposure to prenatal infection and peripubertal psychological trauma in schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 43, n. 1, p. 171-179, 2016.

DYNAMED. Chlamydia genital infection. 2018a. Disponível em: <<http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=114223>>. Acesso em: 18 de agosto de 2019.

DYNAMED. Congenital Cytomegalovirus (CMV) infection and CMV in pregnancy. 2018b. Disponível em: <<http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=116860>>. Acesso em: 18 de Agosto de 2019.

DYNAMED. Schizophrenia. 2018c. Disponível em: <<http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=115234>>. Acesso em: 31 de Julho de 2019.

DYNAMED. West Nile virus infection. 2018d. Disponível em: <<http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=114644>>. Acesso em: 18 de Agosto de 2019.

ESSHILI, Awatef et al. Toxoplasma gondii infection in schizophrenia and associated clinical features. *Psychiatry research*, v. 245, p. 327-332, 2016.

FELLERHOFF, B. et al. Associations between Chlamydomphila infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry*, v. 12, n. 3, p. 264-72, Mar 2007. ISSN 1359-4184.

FELLERHOFF, B.; WANK, R. Increased prevalence of Chlamydomphila DNA in post-mortem brain frontal cortex from patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, v. 129, n. 2-3, p. 191-5, Jul 2011. ISSN 0920-9964.

GELLER, M. et al. Herpes simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 24, n. 4, p. 260-266, 2012.

HÄFNER, H.; AN DER HEIDEN, W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, v. 42, n. 2, p. 139-51, Mar 1997. ISSN 0706-7437. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9067063> >.

HAMDANI, N.; BENGOUFA, D.; GODIN, O.; DOUKHAN, R. et al. Immunoglobulin sub-class distribution in bipolar disorder and schizophrenia: potential relationship with latent Toxoplasma Gondii infection. *BMC Psychiatry*, 18, n. 1, p. 239, Jul 27 2018.

HAMIDINEJAT, H. et al. Toxoplasma gondii infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia. *Int J Infect Dis*, v. 14, n. 11, p. e978-81, Nov 2010. ISSN 1201-9712.

HANNACHI, N. et al. High prevalence of Human Herpesvirus 8 in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, v. 216, n. 2, p. 192-7, May 15 2014. ISSN 0165-1781.

HINZE-SELCH, D. et al. A controlled prospective study of toxoplasma gondii infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence. *Schizophr Bull*, v. 33, n. 3, p. 782-8, May 2007. ISSN 0586-7614.

HORNIG, M. et al. Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, v. 17, n. 5, p. 486-93, May 2012. ISSN 1359-4184.

KARABULUT, N. et al. Is there any role of latent toxoplasmosis in schizophrenia disease? *J Chin Med Assoc*, v. 78, n. 9, p. 533-7, Sep 2015. ISSN 1726-4901.

KHANDAKER, G. M. et al. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*, v. 139, n. 1-3, p. 161-8, Aug 2012. ISSN 0920-9964.

KOHLER, O.; PETERSEN, L.; MORS, O.; MORTENSEN, P. B. et al. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatr Scand*, 135, n. 2, p. 97-105, Feb 2017.

LI, R. et al. Why sex differences in schizophrenia? *J Transl Neurosci (Beijing)*, v. 1, n. 1, p. 37-42, Sep 2016. ISSN 2096-0689.

LIN, H. C.; HUANG, K. Y.; CHUNG, C. H.; LIN, H. A. et al. Infection with Trichomonas vaginalis increases the risk of psychiatric disorders in women: a nationwide population-based cohort study. *Parasit Vectors*, 12, n. 1, p. 88, Mar 12 2019.

LINDGREN, M.; TORNIAINEN-HOLM, M.; HARKANEN, T.; DICKERSON, F. et al. The association between toxoplasma and the psychosis continuum in a general population setting. *Schizophr Res*, 193, p. 329-335, Mar 2018.

MARTINS, Lia Pontes Lisboa et al. Cavum Septum Pellucidum, da embriologia à clínica: uma revisão da literatura. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 7, n. 1 (Jan-Mar), p. 89-96, 2018.

MOHAGHEGHI, M. et al. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. **Hum Antibodies**, v. 26, n. 2, p. 87-93, Feb 5 2018. ISSN 1093-2607.

MORTENSEN, P. B. et al. Toxoplasma gondii as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. **Biol Psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 688-93, Mar 1 2007. ISSN 0006-3223.

MUSSI-PINHATA, M. M.; YAMAMOTO, A. Y. Infecções congênitas e perinatais. *J. pediatr. (Rio J.)*. 1999; 75 (Supl.1):S15-S30.

NIELSEN, P. R.; BENROS, M. E.; MORTENSEN, P. B. Hospital Contacts With Infection and Risk of Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study With Linkage of Danish National Registers. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, nº. 6, p. 1526–1532, 2014

NORONHA, L. D. et al. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 111, p. 287-293, 2016. ISSN 0074-0276. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016000500287&nrm=iso>.

OMS. Organização Mundial da Saúde. ICD-10 2016. Disponível em: < <https://icd.who.int/browse10/2016/en> >. Acesso em: 25 de julho de 2019.

PEDERSEN, M. G. et al. Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. **Am J Psychiatry**, v. 168, n. 8, p. 814-21, Aug 2011. ISSN 0002-953x.

PAYNE, S. L. et al. Birds and bornaviruses. **Anim Health Res Rev**, v. 13, n. 2, p. 145-56, Dec 2012. ISSN 1475-2654. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253163>>.

SANTOS, et al. Herpesvírus humanos: tipos, manifestações orais e tratamento. **Odontol. Clín.-Cient.**, Recife, 11 (3), p. 191-196, jul/set., 2012.

SUNDARAKUMAR, Dinesh K. et al. Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities. **Pediatric radiology**, v. 45, n. 7, p. 950-964, 2015.

THOMAS, P. et al. Exposure to herpes simplex virus, type 1 and reduced cognitive function. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 11, p. 1680-5, Nov 2013. ISSN 0022-3956.

VAN OS, J.; KAPUR, S. Schizophrenia. *Lancet*, v. 374, n. 9690, p. 635-45, Aug 22 2009. ISSN 0140-6736.

VIANNA, et al. Manifestações clínicas associadas ao herpesvírus humano tipo 6, incluindo aspectos da infecção na síndrome da imunodeficiência adquirida. **J. bras. Doenças Sex. Transm.** 14 (1), p. 49-53, 2002.

WANG, H. L. et al. Prevalence of Toxoplasma infection in first-episode schizophrenia and comparison between Toxoplasma-seropositive and Toxoplasma-seronegative schizophrenia. **Acta Psychiatr Scand**, v. 114, n. 1, p. 40-8, Jul 2006. ISSN 0001-690X.

WATSON, A. M. et al. Persistent infection with neurotropic herpes viruses and cognitive impairment. **Psychol Med**, v. 43, n. 5, p. 1023-31, May 2013. ISSN 0033-2917.

WEISER, M. et al. CNS infection in childhood does not confer risk for later schizophrenia: a case-control study. **Schizophr Res**, v. 124, n. 1-3, p. 231-5, Dec 2010. ISSN 0920-9964.

WHITLEY R. J. Herpesviruses. In: S, B. (Ed.). **Medical Microbiology**. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. cap. 68. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8157/>>. Acesso em 16 de Agosto de 2019.

WHO. World Health Organization. Influenza (Seasonal), 2018. Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))>. Acesso em: 17 de agosto de 2019.

ADENDO – Características das infecções.

Infecções	Descrição	Sintomas	Epidemiologia	Estudos que avaliaram a associação com a infecção
Infecções virais				
Vírus do Nilo ocidental^a	A febre do Nilo ocidental é causada pela picada de mosquitos do gênero <i>Culex</i> infectados pelo vírus do Nilo ocidental. É possível ainda que seja transmitida através de transfusão sanguínea.	80% das infecções são assintomáticas. Quando sintomática apresenta febre, calafrios, cefaleia, mialgia, náusea, diarreia, vômitos, conjuntivite, dor ocular, infecções neurológicas, causando meningite ou encefalite (cerca de 1% dos casos).	- EUA: 2647 casos em 2018, sendo 1658 neuroinvasivos, ocasionando 167 óbitos. - Europa: 1491 casos em 2018 que ocasionaram 171 óbitos. - Brasil: 1 caso em 2014 e outro em 2017, até o momento.	ASLAN et al., 2012
Vírus Herpes simples tipo 1^b	É caracterizado pelo aparecimento de pequenas bolhas e feridas contagiosas, na maioria das vezes ao redor da boca ou nos órgãos genitais.	Coceira, ardor, sensação de agulhadas e formigamento.	Prevalência na população mundial entre 60% e 80%, representando um vasto reservatório viral.	BLOMSTRÖM et al., 2012; THOMAS et al.; 2013, AVRAMOPOULOS et al., 2015.

Vírus Herpes simples tipo 2^{b,c}	É caracterizado pelo aparecimento de pequenas bolhas e feridas contagiosas, na maioria das vezes ao redor da boca ou nos órgãos genitais.	Coceira, ardor, sensação de agulhadas e formigamento.	Prevalência na população mundial entre 60 e 95%, o HSV-2, atualmente apresenta maior taxa de infecção quando comparado com o HSV-1	BUKA et al., 2008; MORTENSEN et al., 2010; BLOMSTRÖM et al., 2012.
Citomegalovírus^d	É uma espécie de herpes vírus. Suas complicações incluem sequelas no sistema nervoso central. É de grande preocupação quando ocorre durante a gestação, pois gera sequelas ao feto.	Pode causar perda de audição, convulsões e fraqueza.	<ul style="list-style-type: none"> - Tem incidência de 0,2% - 2,2% entre os recém-nascidos. - Acontece em muitos países desenvolvidos. - Indivíduos imunossuprimidos são público de grande risco. 	MOHAGHEGHI et al., 2018, AVRAMOPOULOS et al., 2015, BLOMSTRÖM et al. 2012.
Vírus Herpes Humano tipo 6^e	É um vírus frequentemente encontrado em humanos, sendo que a infecção primária pelo vírus, normalmente, ocorre nos primeiros anos de vida, podendo causar o exantema súbito.	Febre alta de 3 a 6 dias, letargia, anorexia, irritabilidade, e posterior erupção cutânea com declínio da febre.	Pode ser encontrado em 95% dos indivíduos acima de 2 anos.	AVRAMOPOULOS et al., 2015
Vírus Herpes humano tipo 8^f	Herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi. Também pode ser encontrado em linfoma Hodgkin's e não Hodgkin's, no mieloma múltiplo, doença de Castleman's e HIV positivos.	50% dos pacientes afetados têm lesões bucais, sendo estas lesões vasculares planas, assintomáticas, vermelho-púrpura ou	O vírus do herpes humano tipo 8 é um provável agente etiológico do sarcoma de Kaposi, pois está presente em cerca de	HANNACHI et al., 2014

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

		marrom. O palato duro, a gengiva e a língua são os sítios mais comuns.	95% dos casos.	
Borna vírus^a	O borna vírus tem como hospedeiros cavalos, ovelhas, roedores, humanos, aves e répteis.	A infecção pelo vírus está associada principalmente a mudanças comportamentais.	Dados sobre a epidemiologia da infecção estão inconsistentes, principalmente em população com transtornos psicóticos.	HORNIG et al., 2012; AZAMI et al., 2018
Influenza^b	É uma infecção respiratória aguda. O vírus da influenza está presente em todas as partes do mundo, podendo causar epidemias sazonais.	Febre, calafrios, dores musculares, tosse, congestão, coriza, dores de cabeça e fadiga.	- Todas as faixas etárias podem ser afetadas, entretanto, crianças e idosos são mais vulneráveis à infecção. - Se espalha facilmente, com transmissão rápida em áreas com maior agrupamento de pessoas.	BROWN et al., 2000; BYRNE et al., 2007.
Infecções bacterianas				
Clamídia^c	São infecções sexualmente transmissíveis, mas não atingem somente os órgãos genitais.	Pode variar muito de acordo com o órgão afetado. São comuns	Incidência anual de 22 casos a cada 1000 indivíduos	FELLERHOFF et al., 2007; FELLERHOFF; WANK, 2011.

febre, disúria e
 incômodo ao urinar.

Infeccções Parasitárias

Toxoplasma gondii

É um protozoário que tem a capacidade de infectar a maioria dos animais de sangue quente, causando uma doença conhecida como toxoplasmose.

Dor muscular, febre e dor de cabeça, que podem durar semanas.

É uma das principais zoonoses do mundo, sendo mais prevalente em áreas tropicais como o Brasil. Características socioeconômicas e ambientais são importantes para determinar a soroprevalência da infecção.

AVRAMOPOULOS et al., 2005; BLOMSTRÖM et al., 2012; BROWN et al., 2009; HAMIDINEJAT et al., 2010; KARABULUT et al., 2015; WANG et al., 2006; CETINKAYA et al., 2017; HINZE-SELCH et al., 2007; MORTENSEN et al., 2007; PEDERSEN, 2011.

Fonte: DYNAMED, 2018d^a; GELLER, et al., 2012^b; CHAYAVICHITSILP, et al. 2009^c; DYNAMED, 2018b^d; VIANNA, et al., 2002^e; SANTOS, et al. 2012^f; BODE; LUDWIG, 2003^g WHO, 2018^h; DYNAMED, 2018aⁱ; CDC, 2018^j; CARMO et al., 2016^l.