

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ANÁLISE DA GENOTOXICIDADE E DA FREQUÊNCIA DE
TOXOPLASMOSE EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM
ESQUIZOFRENIA**

THAYS MILLENA ALVES PEDROSO

GOIÂNIA – GO

2018

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

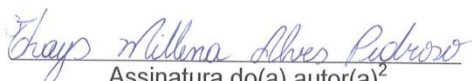
Nome completo do autor: Thays Millena Alves Pedroso

Título do trabalho: Análise da genotoxicidade e da frequência de toxoplasmose em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia

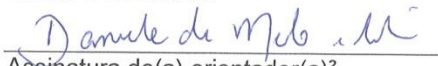
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ **SIM** ☐ **NÃO**¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 12 / 04 / 2018

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada

THAYS MILLENA ALVES PEDROSO

**ANÁLISE DA GENOTOXICIDADE E DA FREQUÊNCIA DE
TOXOPLASMOSE EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM
ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Genética e Biologia
Molecular da Universidade Federal de
Goiás como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela de Melo e Silva

Co-Orientadora: Profa. Dra. Juliana Boaventura Avelar

GOIÂNIA – GO

2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Millena Alves Pedroso, Thays
ANÁLISE DA GENOTOXICIDADE E DA FREQUÊNCIA DE
TOXOPLASMOSE EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM
ESQUIZOFRENIA [manuscrito] / Thays Millena Alves Pedroso. - 2018.
50 f.

Orientador: Profa. Dra. Daniela de Melo e Silva; co-orientadora
Dra. Juliana Boaventura Avelar.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Ciências Biológicas (ICB), Programa de Pós-Graduação em Genética
e Biologia Molecular, Goiânia, 2018.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Esquizofrenia. 2. Frequência. 3. Genotoxicidade. 4.
Toxoplasmose. I. de Melo e Silva, Daniela, orient. II. Título.

CDU 575



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

1 **ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Nº 062**

2 Aos nove dias do mês de março do ano de dois mil e dezoito
3 (09/03/2018), às 14hs00min, no (a) Auditório do ICB I, reuniram-se os
4 componentes da banca examinadora: **Profa. Dra. Daniela de Melo e Silva,**
5 **Profa. Dra. Michelle Rocha Parise e Dr. Hugo Freire Nunes** para, em
6 sessão pública presidida pelo primeiro examinador citado, procederem à
7 avaliação da defesa de dissertação intitulada: **"ANÁLISE DA**
8 **GENOTOXICIDADE E DA FREQUÊNCIA DE TOXOPLASMOSE EM**
9 **INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM ESQUIZOFRENIA"**, em nível de
10 mestrado, área de concentração em **Genética e Biologia Molecular**, de
11 autoria de **Thays Millena Alves Pedroso**, discente do Programa de Pós-
12 Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás.
13 A sessão foi aberta pela presidente, que fez a apresentação formal dos
14 membros da banca. A palavra, a seguir, foi concedida ao autor da dissertação
15 que, em cerca de quarenta minutos, procedeu à apresentação de seu
16 trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da banca arguiu o
17 examinado, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a
18 fase de arguição, procedeu-se à avaliação da dissertação. Tendo-se em vista o
19 que consta na Resolução nº 1294/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa,
20 Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação
21 em Genética e Biologia Molecular, a dissertação foi aprovada,
22 considerando-se integralmente cumprido este requisito para fins de obtenção
23 do título de Mestre em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal
24 de Goiás. A conclusão do curso dar-se-á quando da entrega da versão
25 definitiva da dissertação na secretaria do programa, com as devidas correções
26 sugeridas pela banca examinadora, no prazo de trinta dias a contar da data da
27 defesa. Cumpridas as formalidades de pauta, às 17 horas e 00



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

28 minutos, encerrou-se a sessão de defesa e, para constar, eu, Clayton L.
29 Borges, Coordenador do PGBM do Instituto de Ciências Biológicas, da
30 Universidade Federal de Goiás, lavrei a presente ata que, após lida e
31 aprovada, será assinada pelos membros da banca examinadora em três vias
32 de igual teor.

33

34

35

36

Daniela de Melo e Silva
Profa. Dra. Daniela de Melo e Silva
Presidente da Banca
UFG/GO

37

38

39

40

41

42

43

Michelle Rocha Parise
Profa. Dra. Michelle Rocha Parise
UFG/GO

44

45

46

47

48

49

50

51

Hugo Freire Nunes
Dr. Hugo Freire Nunes
UFG/GO



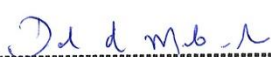
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 062

TÍTULO DO TRABALHO: "ANÁLISE DA GENOTOXICIDADE E DA FREQUÊNCIA DE TOXOPLASMOSE EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM ESQUIZOFRENIA".

AUTOR (A): Thays Millena Alves Pedroso

DISSERTAÇÃO Nº 062 DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, DEFENDIDA E APROVADA EM SESSÃO PÚBLICA, NA DATA DE 09 DE MARÇO DE 2018, ÀS 14hs00min, NO (A) Auditório do ICB I DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UFG, CUJA BANCA EXAMINADORA ESTEVE CONSTITUÍDA DOS SEGUINTE PROFESSORES:

 Profa. Dra. Daniela de Melo e Silva Universidade Federal de Goiás	
 Profa. Dra. Michelle Rocha Parise Universidade Federal de Goiás	 Dr. Hugo Freire Nunes Universidade Federal de Goiás

HOUVE MUDANÇA NO TÍTULO? SIM () NÃO (X)

CASO HAJA MUDANÇA, ESCREVER ABAIXO O NOVO TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:

.....
.....
.....

OBS: O título na dissertação impressa deve corresponder exatamente ao que se encontra na ata.

GOIÂNIA (GO).09.03.2018

À minha família, pelo apoio
incondicional, dedico.

*"Palavras, na minha não tão
humilde opinião, são nossa
inesgotável fonte de magia."*

J.K. Rowling

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por todo suporte financeiro, emocional e motivacional durante o desenvolvimento desse trabalho e durante toda a vida. Por me ensinarem a ser honesta, persistente e humilde. A vocês todo o meu amor.

Agradeço meu melhor amigo, namorado e esposo: Raphael Dionísio pelo amor infinito, pela calma do abraço e pelo sorvete nos momentos de estresse, por ser meu conforto no fim do dia. Obrigada pelo estímulo e por não me deixar desistir quando eu mais desejei não continuar.

Agradeço à Marly Pereira e Elivaldo Dionísio por ser a melhor segunda família dessa vida e por me ajudarem de muitas formas, serem apoio e amigos nas horas difíceis.

À minha orientadora Daniela de Melo e Silva agradeço pelo conhecimento passado e por todo suporte e disponibilidade. Pelas conversas e experiências adquiridas durante todos os anos de orientação, amizade, paciência e vontade de ensinar. Obrigada!

Agradeço à minha Co-orientadora Juliana Boaventura Avelar pela paciência e dedicação, pelo ensinamento passado e pelo ser humano lindo que é.

Agradeço aos meus amigos e companheiros do laboratório LABMUT, peça chave para que esse estudo pudesse acontecer. Principalmente a Fernanda Franco, Fernanda Godoy, Alessandro Arruda, Marcos Cunha e Hugo Freire que me lembraram de acender a luz nas horas mais sombrias, e principalmente: porque foram luz.

Agradeço minhas amigas Alice Tâmara, Camila Lima e Jheneffer Sonara por todo o suporte, paciência, companheirismo e pela reciprocidade. Pela ‘alegria’ do dia a dia, pelas conversas e riso fácil, por me ampararem, e até mesmo pelas broncas. Há coisas que não se pode fazer junto sem acabar gostando um do outro, e escrever uma dissertação é uma dessas coisas.

Agradeço aos meus amigos Cláudio Silva e Khristtopher Anderssen, por ouvir meus lamentos, por me ajudarem quando precisei, por estarem sempre presentes na minha vida, pelo apoio e amizade de sempre.

Agradeço a professora Michelle Rocha pelo suporte, paciência e conselhos que tornaram claras as dúvidas ao longo do desenvolvimento desse estudo. Além disso, pela amizade firmada e por saber que sempre poderei contar.

Agradeço a professora Ana Maria de Castro pela colaboração quanto aos exames sorológicos realizados no IPTSP, colaboração ímpar.

Agradeço ao professor Macks Wendhell Gonçalves pela colaboração quanto as análises estatística.

Agradeço à Direção e funcionários da Casa de Eurípedes, aos familiares e pacientes que aceitaram participar desse estudo e que foram fundamentais para o mesmo.

Agradeço a banca avaliadora por aceitar meu convite e pela disponibilidade em avaliar esse estudo.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) pelo financiamento pela bolsa de mestrado. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelo suporte financeiro concedido para a realização desse estudo.

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo em que o indivíduo tem dificuldades para distinguir o que é real e o que é imaginário. É uma doença multifatorial, em que fatores como ambiente, pré-disposição genética, toxoplasmose e alterações bioquímicas no cérebro estão intimamente relacionados com a severidade da doença, sintomas positivos e negativos. O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da toxoplasmose e genotoxicidade do *Toxoplasma gondii* em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia. Foi usado o teste imunoenzimático ELISA para avaliar a soropositividade para *T. gondii* e o ensaio cometa para detectar o dano genotóxico. Foram analisados no grupo caso 69 indivíduos e 45 indivíduos que não possuem esquizofrenia ou qualquer transtorno mental. Observou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) ao se analisar as médias de idade e na frequência do uso de tabaco, os indivíduos diagnosticados com esquizofrenia apresentaram a soropositividade maior ($p < 0,01$), ao serem comparadas ao grupo controle. Analisando a média $\pm$ DP (desvio padrão), mostraram maior dano genotóxico no grupo caso em relação ao grupo controle. Além disso, observou se que a análise quanto a associação entre o dano genotóxico do grupo caso com o sexo, IgG, doença, tabagismo e bebida alcoólica apresentou valores de $p > 0,05$. Sendo assim pode-se concluir que não houve diferença significativa ao se comparar os gêneros quanto à prevalência de toxoplasmose nos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia. No grupo caso foi possível verificar um maior dano genotóxico no DNA do que no grupo controle.

Palavras-Chave: Esquizofrenia, Frequência, Genotoxicidade, Toxoplasmose

ABSTRACT

Schizophrenia is a complex mental disorder in which the individual has difficulty distinguishing between what is real and what is imaginary. It is a multifactorial disease in which factors such as environment, genetic predisposition, toxoplasmosis and biochemical changes in the brain are closely related to the severity of the disease, both positive and negative symptoms. The present study aimed to evaluate the prevalence of toxoplasmosis and genotoxicity of *Toxoplasma gondii* in individuals diagnosed with schizophrenia. The ELISA immunoenzymatic assay was used to evaluate the seropositivity to *T. gondii* and the comet assay to detect genotoxic damage. In the group, 69 individuals and 45 individuals who did not have schizophrenia or any mental disorder were analyzed. A statistically significant difference ($p < 0.05$) was observed when the mean age and tobacco use frequency were analyzed, the individuals diagnosed with schizophrenia showed higher seropositivity ($p < 0.01$) when compared to the control group. Analyzing the mean $\pm$ SD (standard deviation), they showed greater genotoxic damage in the case group in relation to the control group. In addition, it was observed that the association between the genotoxic damage of the case group with sex, IgG, disease, smoking and alcoholic beverages presented values of $p > 0.05$. Thus, it can be concluded that there was no significant difference when comparing the genders to the prevalence of toxoplasmosis in the individuals diagnosed with schizophrenia. In the case group it was possible to verify greater genotoxic damage in the DNA than in the control group.

Key words: Frequency, Genotoxicity, Schizophrenia, Toxoplasmosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Domínios da via dopaminérgica e síntese de dopamina	15
Figura 2 -	Diagrama esquemático de uma sinapse de glutamato	17
Figura 3 -	Ciclo Biológico do <i>Toxoplasma gondii</i> .	21
Figura 4 -	Representação esquemática do ensaio cometa	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização sociodemográfica dos grupos caso e controle	20
Tabela 2 -	Média e desvio padrão de casos com sorologia positiva anti- <i>Toxoplasma gondii</i> IgG e IgM nos grupos caso e controle.	30
Tabela 3 -	Valores médios $\pm$ desvio padrão dos parâmetros do ensaio cometa para os grupos casos e controle.	30
Tabela 4 -	Resultado da correlação dos parâmetros do ensaio cometa entre o sexo, IgG, doença, hábito tabagista e consumo de bebida alcoólica para o grupo caso	31

LISTA DE SIGLAS

APA	<i>American Psychological Association</i> (Associação de Psicologia Americana).
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)
DMS	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais)
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
NRG-1	<i>Neuregulin-1</i>
DISC1	<i>Disrupted in schizophrenia 1</i>
DISC1 FP1	<i>DISC1 Fusion Partner 1</i>
mRNA	RNA mensageiro
COMT	Catecol O-Metiltransferase
GRM-3	Receptor Metabotrópico de Glutamato 3
RGS 4	Regulador da sinalização de proteínas G 4
G 72	Proteína ativadora do D-Amino Oxidase
D2	Receptor de Dopamina 2
NMDA	NmetilD aspartato
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
INPRFM	Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de La Fuente Muñiz
EGFR	Receptores do fator de crescimento epidérmico
SNPs	Polimorfismo de nucleotídeo único
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ELISA	Ensaio imunoenzimático
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
EGF	Fator de crescimento epidérmico
DAT	Transportador de dopamina de membrana plasmática
EQZ	Esquizofrenia
GABA	Ácido γ -aminobutírico
SNC	Sistema nervoso central

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 – ESQUIZOFRENIA	14
2.1.2 – Esquizofrenia e neurotransmissão	14
2.1.3 – Esquizofrenia e o estresse oxidativo	18
2.1.4 – Terapêutica e epidemiologia da esquizofrenia	19
2.3 – TOXOPLASMOSE	20
2.3.2 – Toxoplasmose e esquizofrenia	22
2.3.3 – Toxoplasmose e resposta imune	21
2.3.4 – Epidemiologia da toxoplasmose	22
2.5 – ENSAIO COMETA E GENOTOXICIDADE	24
3 – OBJETIVOS	26
3.1 – OBJETIVO GERAL	26
3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 – CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS	27
4.2 – COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO	27
4.3 – ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)	27
4.4 – ENSAIO COMETA	28
4.5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5 – RESULTADOS	30
6 – DISCUSSÃO	33
7 – CONCLUSÃO	36
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
APÊNDICE	51
APÊNDICE A - CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA NESTA PESQUISA	51
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO....	52
APÊNDICE C - QUESTIONÁRIOS	54
ANEXO	59
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	59

1 – INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (EQZ) é conhecida como uma das doenças psiquiátricas mais graves e desafiadoras. Lara e Abreu (2000) assinalam que apesar da exata origem não estar concluída, as evidências indicam que a EQZ é um severo transtorno do funcionamento cerebral. Um grupo heterogêneo de síndromes no qual cada sujeito tem uma combinação única de sintomas e experiências, uma síndrome clínica complexa que compreende manifestações psicopatológicas variadas de pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento (SOUZA; COUTINHO, 2006; ZAPATA et al, 2015). É caracterizada por distorcer os processos de percepção e cognição, problemas de comportamento atípico interlocutório, memória e concentração, isolamento social, percepção de experiências estranhas, negligência de higiene pessoal e tarefas diárias. Tudo isto acompanhado por episódios de alucinações, agitação e ansiedade (BRITAIN NCC FOR MH, 2010).

Tais anormalidades podem ser originárias de fatores genéticos e não genéticos, como: etnia, uso abusivo de drogas e álcool, qualidade de vida, medicamentos, infecções pré-natais e neonatais, desnutrição materna, complicações durante o nascimento, infecções parasitárias e alterações bioquímicas (MAHADIK et al, 2006). No que diz respeito à infecções parasitárias, Torrey e colaboradores (2012) em pesquisa realizada com agentes infecciosos especulam que o *Toxoplasma gondii* é um fator etiológico potencialmente relevante, em alguns casos de EQZ. Uma vez que evidências sugerem que a neuroinflamação causada pelo *T. gondii* provoca desequilíbrio no metabolismo de triptofano, na função imune do hospedeiro, nos níveis hormonais sistêmicos e no desequilíbrio de citocinas que afetam a síntese de neurotransmissores, o que leva à mudança de personalidade, sintomas psicóticos, casos de distúrbios neurológicos e EQZ (FLEGR et al, 2003; HAMIDINEJAT et al, 2010; PRANDOVSKY et al, 2011; KHADEM VATAN et al, 2013; ELSHEIKHA et al. 2016).

De acordo com Muller (2008), outra causa da EQZ seria o funcionamento anormal de neurotransmissores, em especial o sistema dopaminérgico. Entretanto outros sistemas também são considerados nas alterações provocadas pela EQZ, como o sistema serotoninérgico e o glutamatérgico, incluindo diminuições na expressão de genes para receptores de glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA) (SCHIFANI et al, 2017). Novas causas neuroquímicas têm sido sugeridas para explicar a fisiopatologia da EQZ,

bem como uma perda proeminente de interatividade colinérgica – ocasionando principalmente distúrbios cognitivos; há evidências de uma alteração funcional de mediadores cerebrais como a adenosina e serotonina, as quais podem exercer papéis modulatórios nos mecanismos dopaminérgicos (FERRÉ, 2004).

Fatores genéticos em concomitância aos demais fatores citados, têm um papel chave na patogênese da EQZ. Têm sido implicados na EQZ 240 variantes de genes, que foram observados em estudos de associação genética. Identificou-se que muitos destes genes (DISC1, NRG1, COMT, GT72, por exemplo) podem estar discretamente relacionados às redes de sinalização da neurotransmissão glutamatérgica e plasticidade neuronal, a função de oligodendrócitos, e estresse oxidativo, sendo todas subpatologias ou endofenótipos relevantes da EQZ (CAMARGO *et al.*, 2007; YOULKEN *et al.*, 2009).

Quanto ao estresse oxidativo, esse é apontado como uma das principais características de qualquer processo neurodegenerativo e, acredita-se estar envolvido na fisiopatologia da EQZ. Evidências acumuladas mostram que há decaimento dos níveis de antioxidantes endógenos como a superóxido dismutase, glutathione e catalase em pessoas com EQZ (FENDRI *et al.*, 2006; DADHEECH *et al.*, 2008; TSAI *et al.*, 2013).

Sendo assim, as análises relacionadas à soropositividade do *T. gondii* e do dano provocado ao DNA configuram uma importante função na determinação de abordagens no tratamento e prevenção de várias doenças como a EQZ bem como outras doenças hereditárias. Nesse contexto, o ensaio cometa é um método sensível e versátil para as análises do dano ao DNA (GANAPATHY *et al.*, 2016). Considerando-se a importância em avaliar alguns desses fatores que influenciem na EQZ e na sua gravidade, essa dissertação visa compreender e identificar os danos genotóxicos provocados ao DNA relacionados com a soropositividade do *T. gondii*; comparando esses fatores usando um grupo de indivíduos diagnosticados com EQZ e um grupo controle.

2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1– ESQUIZOFRENIA

O termo Esquizofrenia (EQZ) foi utilizado inicialmente pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuer, em 1911, aplicando-o para pacientes que apresentavam uma desconexão entre os processos de pensamentos e respostas emotivas, substituindo o termo de “Demência Precoce” definido por Kraepelin, para um quadro com psicoses associadas com a perda das capacidades previamente adquiridas, ocorrendo em adultos jovens (SILVEIRA, 2009). A compreensão da fisiopatologia da EQZ avançou no último século, evoluindo de teoria etiológica unicausal para modelos mais complexos (ARAIPE NETO; BRESSAN; BUSATTO FILHO, 2007).

Atualmente, a EQZ é retratada como uma desordem que denota anormalidades psicopatológicas variadas de pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento. Esse distúrbio é diagnosticado de acordo com critérios definidos pelo Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais. Dentre esses critérios, os utilizados para diagnóstico da EQZ são a presença dos seguintes sintomas: psicose, delírios e alucinações, cognição desorganizada, apatia e isolamento. As alucinações visuais ocorrem em 15%, as auditivas em 50%, as táteis em 5% e os delírios em mais de 90% dos indivíduos diagnosticados com EQZ (PULL, 2005; SOUZA & COUTINHO, 2006; APA, 2013).

Esses sintomas são divididos em dois grandes grupos: positivos e negativos. Os sintomas positivos são alterações qualitativas que incluem alterações como: alucinações, percepções irreais de audição, delírio, comportamento desorganizado, agitação extrema e perda da realidade. Já os sintomas negativos aparentam uma diminuição ou perda de funções mentais que incluem o embotamento afetivo, falta de motivação e iniciativa, apatia, alogia, avolição e indiferença emocional (SCHULTZ, 2007; MASSUDA et al., 2013; NARDI, 2014).

2.1.2 – Esquizofrenia e neurotransmissão

Estudos realizados por Souza e colaboradores (2015) e Golan e colaboradores (2014), demonstram que alteração neuroquímica das funções dopaminérgicas pode explicar os fenômenos ilusórios que caracterizam a EQZ. Os sintomas positivos da EQZ

são provenientes de um aumento da interatividade dopaminérgica na via mesolímbica cerebral e os denominados sintomas negativos são caracterizados pela pouca interatividade dopaminérgica na região mesocortical cerebral.

O sistema mesolímbico é um trato dopaminérgico que se origina na área tegmental ventral e que se projeta para o *nucleus accumbens*, o estriado ventral, partes da tonsila do cerebelo e hipocampo e outros componentes do sistema límbico, de forma que os sintomas positivos seriam decorrentes de uma atividade excessiva de dopamina (DA) em receptores D2 no *nucleus accumbens*, enquanto os sintomas negativos seriam decorrentes de uma redução na ativação de receptores dopaminérgicos (Figura 1) no córtex pré-frontal (KAPUR, 2003; KAPUR, 2004).

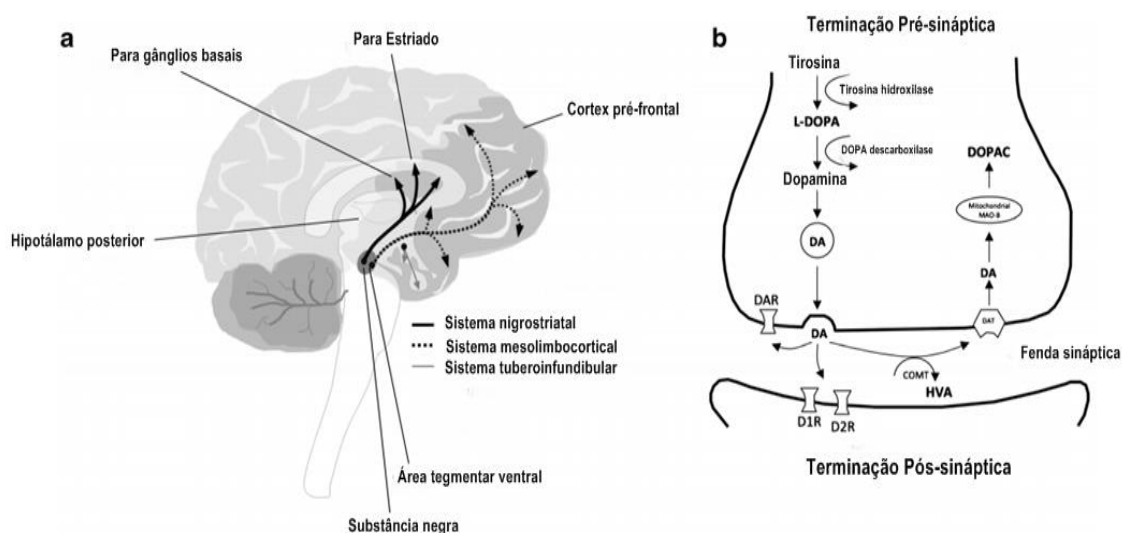


Figura 1 – Domínios da via dopaminérgica (A) e síntese de dopamina (B) adaptado de Brink et al., 2017.

As funções das vias dopaminérgicas dividem-se de forma ampla em controle motor, efeitos comportamentais e controle endócrino, e no geral a DA exerce uma ação inibitória lenta sobre os neurônios do SNC. Essa ação foi mais bem caracterizada nos neurônios da substância negra que contêm DA, onde a ativação do receptor D₂ abre os canais de potássio pela proteína de acoplamento G_i (RANG et al, 2016; BERTRAM et al, 2014).

Inicialmente, dois tipos de receptores, D₁ e D₂, foram detectados em bases farmacológicas e bioquímicas. A clonagem de genes revelou outros subgrupos, D₁ e D₅. A família D₁ original agora inclui D₁ e D₅, enquanto a família D₂, que é

farmacologicamente mais importante no sistema nervoso central (SNC), consiste em D₂, D₃ e D₄. Outras variantes de replicações, levando a formas longas e curtas de D₂, e polimorfismos genéticos, particularmente de D₄, foram identificados posteriormente (RANG et al, 2016).

Lammel et al (2008) estudou as propriedades do sistema dopaminérgico mesocortical vs meso-atrial, e os resultados fornecem evidências de que o sistema dopaminérgico mesencefálico é constituído por dois tipos de neurônios dopaminérgicos (DA) com propriedades muito diferentes. O estudo encontrou um subtipo de disparo rápido de neurônios DA que expressou o transportador de DA de membrana plasmática (DAT), em níveis muito baixos. Os neurônios dopaminérgicos de disparo rápido que projetaram para o córtex pré-frontal não continham D₂ e também demonstraram expressar níveis baixos de mRNA de receptores D₂.

A EQZ já foi considerada apenas uma “desordem dopaminérgica”, entretanto essa teoria dopaminérgica vista isoladamente é falha primeiramente por não explicar algumas questões, tais como: o motivo pelo qual o início dos sintomas ocorre usualmente na adolescência e no começo da vida adulta, a origem das alterações estruturais cerebrais e os prejuízos cognitivos, o motivo dos antipsicóticos não serem igualmente eficazes sobre sintomas negativos e porque além da DA, outros neurotransmissores fazem parte do espectro multifatorial da EQZ: glutamato e GABA são exemplos disso. (NETO, 2007; GRAHAM, MARSHAL, ORITZ, 2016).

O glutamato está distribuído amplamente e de forma bastante uniforme no SNC, onde sua concentração é mais elevada em comparação a outros tecidos, e é o principal mediador da transmissão sináptica excitatória. No SNC, o glutamato é derivado principalmente da glicose, por intermédio do ciclo de Krebs ou da glutamina (Figura 2), que é sintetizada pelas células gliais e captada pelos neurônios (RANG et al, 2016; KATZUNG et al, 2014).

As ações do glutamato no SNC são mediadas por dois tipos de receptores: metabotrópicos e ionotrópicos, sendo que os receptores do tipo ionotrópicos são divididos em três grandes subtipos: AMPA, Cainato e NMDA. O subtipo NMDA está particularmente concentrado nas lâminas superficiais do córtex cerebral, giro denteado do hipocampo, nas células granulosas do cerebelo, além do estriado, septo, tálamo e medula espinhal. A distribuição dos receptores AMPA parece ser paralela à dos receptores NMDA. Os receptores do tipo cainato estão situados em poucas áreas cerebrais, como as lâminas profundas do córtex cerebral e certas áreas hipocampais. De

forma geral, os receptores glutamatérgicos ionotrópicos se localizam em nível pós-sináptico (SILVA, 2010).

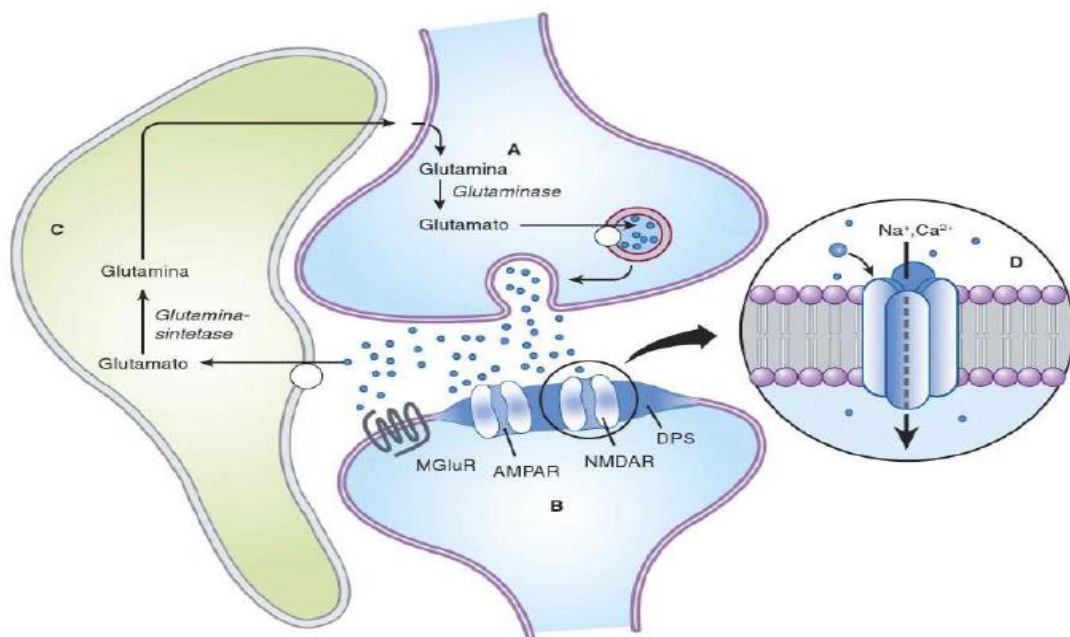


Figura 2 – Diagrama esquemático de uma sinapse de glutamato adaptado de Katzung et al (2014). (A) A glutamina é importada no neurônio glutamatérgico. (B) A transmissão sináptica é interrompida pelo transporte ativo do glutamato para uma célula glial adjacente (C) por um receptor de glutamato. O aminoácido é sintetizado em glutamina pela glutamina sintetase exportado no axônio glutamatérgico. (D) Complexo do canal do receptor NMDA.

Evidências sobre o envolvimento do sistema glutamatérgico na EQZ centra-se nos receptores ionotrópicos (LODGE, 2009). Sendo o receptor NMDA o subtipo mais estudado e relevante para entender a fisiopatologia da EQZ (LIN; LANE; TSAI, 2011). Sabe-se que a atividade reduzida do receptor NMDA em neurônios inibidores leva a desinibição de neurônios glutamatérgicos com aumento concomitante da atividade sináptica transmissora, especialmente no córtex pré-frontal (INPRFM, 2015). Já a ativação do sistema glutamatérgico no hipocampo está diretamente correlacionada com a liberação de DA no *nucleus accumbens*. Sabe-se que a cascata de ativação glutamatérgica de neurônios piramidais aumenta o nível de DA estriatal controlada por interneurônios do tipo GABAérgicos. Essas alterações propiciam modificações na atividade funcional do SNC, fundamentais para o processo de plasticidade, sendo, portanto, interessantes sob o ponto de vista do estudo do mecanismo de ação de drogas,

como os antidepressivos e os antipsicóticos (FLORESCO et al., 2003; WHITE et al., 2006; LODGE& GRACE, 2008).

2.1.3 – Esquizofrenia e o estresse oxidativo

O estresse oxidativo acontece quando existe desequilíbrio entre os processos antioxidantes e pró-oxidantes, com aumento da formação de radicais livres (RL), ou pela ineficiência das defesas antioxidantes ou, ainda, pela combinação de ambas, podendo levar a processos fisiopatológicos que resultam em toxicidade celular e culminar em morte celular. Os RL são espécies altamente reativas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados no seu orbital externo, e devido a esta característica química, os RL possuem a capacidade de reagir indiscriminadamente com carboidratos, proteínas, lipídeos e DNA (HALLIWELL, 2007).

Estudos apontam que a EQZ, além da influência bioquímica, tem o estresse oxidativo envolvido na fisiopatologia da EQZ. Isso se dá pela alta demanda de energia do metabolismo oxidativo da glicose, alta concentração de ácidos graxos poliinsaturados, alto teor de metal (ferro, zinco, cobre, por exemplo) que podem catalisar a formação de RL, bem como níveis diminuídos de antioxidantes endógenos, como: superóxido dismutase, glutathione e catalase (DRINGEN, 2000; ROUGEMONT ET AL, 2002; McQUILLEN & FERRIERO, 2004; BERG ET AL, 2004; FENDRI et al.,2006; DADHEECH et al., 2008; TSAI et al., 2013). Pazvantoglu e colaboradores (2009) demonstraram que a gravidade dos sintomas negativos da EQZ está associada à diminuição do nível dos antioxidantes, no entanto não observaram nenhuma relação significativa entre a duração da doença e os níveis dos antioxidantes.

Além disso, é sabido que os hábitos de vida dos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia não são muito saudáveis. A dependência ao tabaco e a álcool é comum entre esses indivíduos. Sendo que, eles tendem a fumar entre duas a quatro vezes mais do que a população no geral e essa situação não é diferente para os dependentes de álcool, uma vez que 70% deles também são fumantes e apresentam dificuldades em mudar o comportamento em relação a cessação do abuso de substâncias psicoativas (ROSEMBERG et al., 2003; CAPONNETTO et al., 2013; GARCIA-PORTILLA et al., 2014).

Tanto o tabaco quanto o álcool são agentes que contribuem para que haja um aumento no estresse oxidativo do tecido cerebral, isso se dá pela grande quantidade de

radicais livres oriundos da metabolização dessas substâncias, que além de induzirem esse aumento do estresse oxidativo, contribuem para que haja um encurtamento de telômeros, superoxidação das membranas celulares e diminuição da síntese de glutathiona, bem como alterações nas vias neuroquímicas, que, por conseguinte afetam tanto na gravidade dos sintomas da esquizofrenia quanto nas causas (MORIARTY, 2003; BLOOMER, 2007; WANG & MICHAELIS, 2010; DURAZZO, 2014).

2.1.4 – Terapêutica e epidemiologia da esquizofrenia

No Brasil, a EQZ ocupa 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares, ou cerca de 100 mil leitos-dia. Ocupa ainda o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e o 5º lugar na manutenção de auxílio-doença. Nos Estados Unidos, representa um custo anual de 33-40 bilhões de dólares. Nenhuma parte do mundo está isento dessa doença e em decorrência de suas características, a EQZ pode ser considerada como uma doença mental que denota problema de saúde pública mundial (MCGRATH et al., 2008; LALLY, MACCABE, 2015; PÁDUA et al, 2005).

O Ministério da Saúde (2013), tem como base diretrizes voltadas para atenção básica, medicamentosa e psicossocial para o tratamento de transtornos graves, incluindo todos os tipos de EQZ e paranóia. Adotam o sistema de Classificação Internacional das Doenças (versão 10) em que a EQZ é enquadrada no grupo F20, e critérios como: identificação das distorções fundamentais e características do pensamento, percepção e afetos que são inadequados ou enevoados, delírios, alucinações, para a elaboração da rotina terapêutica necessária.

A EQZ não tem cura, entretanto a terapêutica baseia-se na melhor decisão quanto utilizar ou não um psicofármaco, levando em consideração o diagnóstico que o paciente apresenta, incluindo eventuais comorbidades. Em geral, o tratamento de escolha é realizado com antipsicóticos típicos ou atípicos, e quando associada a outros distúrbios mentais, como nas fobias específicas, transtornos de personalidade, problemas situacionais as psicoterapias também configuram uma opção (DAVIDS & BUNK, 2006; FALKAI et al., 2006).

Considerando a complexidade, a severidade, o intenso sofrimento e os inúmeros prejuízos que a EQZ acarreta nos diversos aspectos da vida de seus portadores é importante acolher e minimizar o sofrimento dos indivíduos diagnosticados com este transtorno. O tratamento psicossocial procura resgatar a autonomia, a individualidade e

a capacidade de socialização e resgatar a autonomia, a individualidade e a capacidade de socialização e relacionamento dessas pessoas, através de oficinas terapêuticas que misturam arte, leitura, trabalhos manuais, música, dança, teatro, atividades físicas, reflexões e debates sobre a doença. A estratégia abordada deve ser individualizada, levando-se em consideração o potencial e limitações de cada um. O treinamento de habilidades específicas ou o aprendizado de um ofício também pode e deve ser estimulado, visando uma atividade produtiva ou mesmo um trabalho no futuro (OLIVEIRA; FACINA; JÚNIOR, 2012; GOMES, 2015).

2.3 – TOXOPLASMOSE

2.3.1 – O *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii é um protozoário pertencente ao filo *Apicomplexa* e possui ciclo de vida facultativamente heteroxeno, infecta todas as espécies de animais homeotérmicos, incluindo mamíferos e aves (SILVA et al., 2006; NEVES, 2011). *T. gondii* tem um ciclo de vida heteroxeno (Figura 3) em que gatos e outros felídeos são hospedeiros definitivos, aves e mamíferos são hospedeiros intermediários. Os taquizoítos são encontrados em fluídos corporais durante infecção aguda, bradizoítos encontrados encistados em tecidos corporais durante a infecção crônica e os oocistos nas fezes de felídeos (CARRUTHERS & SUZUKI, 2007).

Depois de eliminados nas fezes de felídeos, o oocisto pode permanecer viável na terra ou em áreas úmidas e após passar por esporogonia se torna infectante. De forma que após a ingestão de carne mal cozida, água, leite e vegetais contaminados os hospedeiros intermediários se infectam. Ao entrar em contato com o epitélio gastrointestinal, os oocistos liberam os taquizoítos, que por sua vez tem acesso aos sistemas sanguíneo e linfático, e devido ao tropismo esses taquizoítos se instalam nos músculos e sistema nervoso do hospedeiro intermediário, com o encistamento tecidual o taquizoíto passa a ser bradizoíto. É importante ressaltar que os felídeos podem se contaminar ao ingerir presas (aves e roedores) contaminadas com *T.gondii*, ou ao ingerir oocistos esporulados, e quanto aos seres humanos, esses podem se contaminar também por meio vertical (toxoplasmose congênita) ou por meio de transfusões sanguíneas e acidentes laboratoriais (CARRADA-BRAVO, 2005; TÓRTORA et al, 2007; DUBEY, 2010).

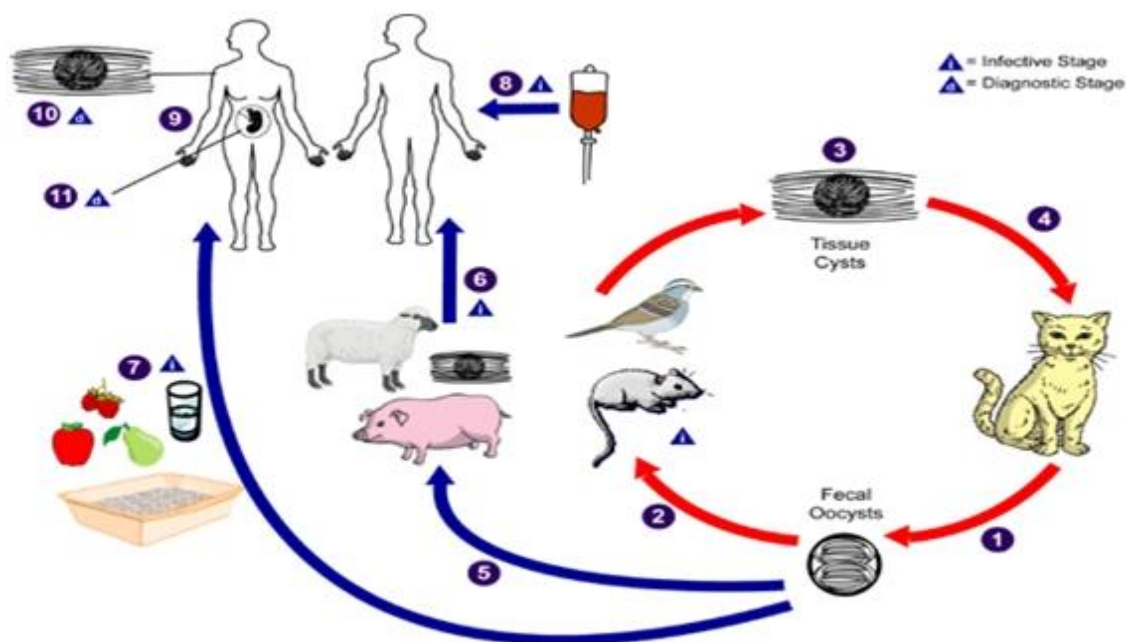


Figura 3 - Ciclo Biológico do *Toxoplasma gondii*. Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention* (2015). Oocisto sendo liberado nas fezes de felídeos (1) e o ser humano, outros mamíferos e aves, se infectam ingerindo oocisto maduro (2), ou taquizoítos. Taquizoítos na circulação sanguínea e linfática na fase crônica, cistos com bradizoítos nos tecidos (3). Gatos se infectam ao ingerir hospedeiros intermediários com cistos nos tecidos (4). Gatos podem ainda se contaminar ingerindo oocistos esporulados (5). Seres humanos sendo infectados (6 – ingestão de carne contaminada, 7 – ingestão de vegetais e água contaminados, 8 – transfusão sanguínea e 9 transmissão vertical). O diagnóstico de ser feito por sorologia ou biópsia tecidual (10) e DNA amniótico por técnicas moleculares (11).

2.3.3 – Toxoplasmose e resposta imune

Em uma semana após o encistamento do *T. gondii* tem-se uma resposta imune inata e aumento da imunidade adquirida específica, incluindo a imunidade humoral (GANGNEUX & DARDE, 2012). Todos os isotipos são produzidos por células B estimuladas: IgG, IgM, IgA e IgE, que bloqueiam a invasão celular, lisam o parasito, ativam as vias do complemento e a atividade catalítica das células *natural killers* e TCD8, ou ainda a fagocitose (PETERSEN et al., 2006).

Os anticorpos do tipo IgM são detectados para verificar a presença de infecção recente enquanto que a detecção de IgG indica infecção pregressa. No diagnóstico sorológico, as imunoglobulinas da classe IgM, específicos, são geralmente os primeiros anticorpos a serem detectados. Já os anticorpos IgG aparecem mais tarde, elevam-se bastante durante a fase aguda e, depois, diminuem gradualmente até títulos baixos, que persistem, na maioria dos casos, ao longo da vida do indivíduo (DETANICA & BASSO, 2006).

A produção de imunoglobulinas da classe IgM aparecem inicialmente seguida de IgG, após a infecção do hospedeiro. As imunoglobulinas da classe IgG podem ser detectadas pelas reações sorológicas dentro de oito a 12 dias após a infecção pelo *T. gondii* e a produção de IgM geralmente é de curta duração. A pesquisa de IgM em recém-nascidos é utilizada para o diagnóstico de toxoplasmose congênita, pois, não atravessa a placenta e quando presente no soro indica a produção pelo próprio feto, em resposta a uma infecção pelo *T. gondii* (NEVES, 2011).

Embora tenha sido encontrada uma associação entre IgG contra *T. gondii* e EQZ, observou-se que há uma heterogeneidade considerável entre estudos na área e debate acerca da natureza dessa associação, se a infecção por *T. gondii* interfere na doença e ou se a gravidade da infecção é relevante para a EQZ (SELTEN & KAHN, 2002). Em um estudo conduzido por Torrey e Yolken (2007) foi constatado que mães com anticorpos para *T. gondii* no final da gestação, mesmo que a infecção não fosse necessariamente recente, tiveram um risco aumentado de dar à luz a filhos que mais tarde foram diagnosticados com um transtorno do espectro esquizofrênico, e que os recém-nascidos que têm anticorpos contra *T. gondii* têm um risco aumentado de diagnóstico de EQZ mais tarde.

2.3.4 – Epidemiologia da toxoplasmose

A prevalência da infecção pelo *T. gondii* em humanos é alta, sendo que pesquisas demonstraram estimativas de infecção crônica em indivíduos adultos variando de 10% a 90%, um terço da população adulta dos Estados Unidos e mais de 85% dos franceses apresentam sorologia positiva para a toxoplasmose. E ainda, a prevalência é significativamente alta na América Latina, já que foram detectados índices de 51% a 72% (TENTER *et al.*, 2000). No Brasil, a infecção pelo *T. gondii* está amplamente prevalente em humanos: 50% das crianças e 80% das mulheres em idade fértil têm anticorpos para esse protozoário (DUBEY *et al.*, 2012).

2.3.2 – Toxoplasmose e esquizofrenia

T. gondii é capaz de infectar diferentes tipos de células nucleadas da maioria dos animais de sangue quente. Os mecanismos subjacentes a esse tropismo não são muito bem elucidados, entretanto estudos observaram que o parasito é capaz de infectar

uma célula usando receptor de membrana e a maquinaria celular associada, inserindo seu próprio receptor na membrana plasmática do hospedeiro ou fazendo múltiplas ligações (CARRUTHERS & BOOTHROYD, 2007).

Os bradizoítos do *T. gondii* são capazes de inibir a apoptose celular, para que possam persistir nas células hospedeiras por longos períodos de tempo e à medida que os cistos crescem, a célula hospedeira degenera e pode se romper, libertando os bradizoítos. O encistamento do *T. gondii* foi observado em quase todas as regiões do cérebro, entretanto o tropismo específico para algumas áreas do cérebro permanece controverso na literatura. *T. gondii* infecta facilmente neurônios e astrócitos, ao passo que células microgliais ativadas, restringem de forma eficiente o crescimento do parasito e podem funcionar como inibidores importantes da disseminação do *T. gondii* no SNC. Essas células também induzem a produção de várias citocinas que promovem ou reprimem as respostas inflamatórias. As lesões ocorridas no cérebro, em decorrência da instalação do cisto e resposta pró-inflamatória, podem se manifestar como sintomas comportamentais interferindo nas funções cerebrais na região que circunda a lesão através de efeitos de massa ou secreções paracrinas (CARRUTHERS & SUZUKI, 2007; CARRUTHERS & BOOTHROYD, 2007; VYAS et al. 2007; HERMES et al. 2008; BERENREITEROVÁ et al. 2011).

A Toxoplasmose latente com a típica presença de bradizoítos lentamente dividindo em cistos nos tecido foi considerada assintomática durante um longo período de tempo, entretanto, o efeito da infecção pelo *Toxoplasma* pode diferir de indivíduo para indivíduo, dependendo de fatores individuais como a predisposição genética, o estado do sistema imune, a dose, a virulência do parasito no cérebro infectado, idade e a parte do cérebro afetado (TORREY; YOLKEN, 2003).

Estudos têm demonstrado que a forma latente da doença no cérebro traz mudanças específicas na personalidade humana e comportamento, consequentemente, aumentando o risco de acidentes, suicídio, tumores cerebrais, EQZ, epilepsia, e possivelmente também outras condições, incluindo várias doenças cardíacas, aborto e hidrocefalia (FUSCO ET AL, 2007; FLEGR, 2013; TAVASSOLI ET AL, 2013). Clinicamente a neurotoxoplasmose se manifesta por ataxia, alterações sensoriais, letargia e coma. Já as anormalidades focais incluem convulsões, hemiparesia, tremor cerebelar, paralisia dos nervos cranianos, diplopia, cefaléia e febre que acomete 50% dos pacientes. (BARSOTTI & MORAES, 2005).

Além disso, estudos apontam que *T. gondii* poderia causar EQZ por afetar neurotransmissores especialmente de DA, em indivíduos infectados, o que poderia levar a alterações de personalidade, sintomas psicóticos, e, em alguns casos, perturbações psiquiátricas e neurológicas (GASKELL *et al.*, 2009; HAMIDINEJAT *et al.*, 2010; PRANDOVSKY *et al.* 2011, KHADEM VATAN *et al.*, 2013). Acredita-se que a vulnerabilidade do SNC seja decorrente da resposta imune menos efetiva nesse local, em relação a outros órgãos já que a barreira hematocefálica dificulta o acesso de células imunes, e em menor proporção o tropismo do parasito por esse sítio (CIMERMAN; CIMERMAN, 2001).

2.5-ENSAIO COMETA E GENOTOXICIDADE

Genotoxicidade consiste na capacidade de um agente químico, físico ou biológico em provocar dano ao DNA, causando alteração na estrutura físico-química do DNA, como adutos de DNA, quebra de fita simples e quebra de fita dupla que pode levar a malignidades (SEUKER *et al.*, 2014; DE FLORA *et al.*, 2007; BOLOGNESI & CIRILLO, 2014).

Diversos testes citogenéticos são utilizados para avaliar os efeitos genotóxicos, biomarcadores de exposição que podem ser usados para confirmar e avaliar a exposição individual ou de um grupo a um agente com potencial genotóxico. Os mais utilizados são aqueles que também detectam eventos mutagênicos, como: alterações moleculares (pontuais ou gênicas), pequenas deleções, recombinações mitóticas ou alterações cromossômicas detectáveis ao microscópio, que possuam baixo custo e simplicidade, micronúcleos e o ensaio cometa, sendo este último utilizado para avaliar lesões ao DNA (SILVA & FONSECA, 2003; MORO *et al.*, 2013; MAJER *et al.*, 2001; AMORIN, 2003).

A teoria da integridade do DNA e a capacidade genotóxica dos antipsicóticos usados no tratamento, devem ser considerados ao avaliar indivíduos diagnosticados com EQZ pelo ensaio cometa. Uma vez que os antipsicóticos típicos e atípicos são indicados como possível causa para toxicidade hematológica, e porque foi possível observar que em indivíduos diagnosticados com EQZ há uma incapacidade hereditária para reparar lesões no DNA quando há uma exposição contínua a agentes prejudiciais ao DNA, o que leva a degeneração neuronal. Ressalta-se a importância em considerar esses fatores, pois é necessária uma identificação precoce do dano provocado ao DNA, que talvez

tardiamente possa evoluir para um dano pré-carcinogênico (MAZAIRA, 2008; MUENCH & HAMER, 2010).

Segundo Maluf e colaboradores (2011), o ensaio cometa é utilizado para a avaliação do dano de DNA em diversas áreas de aplicação, que incluem: biomonitoramento, em uma grande variedade de espécies e em sistemas *in vitro* e *in vivo*; avaliação do dano ao DNA e do estresse oxidativo em relação a inúmeras doenças, assim como a avaliação da proteção pela atuação de antioxidantes; genética toxicológica (*in vitro* e *in vivo*, em células humanas, de outros animais e de plantas); monitoramento ecológico e toxicologia aquática; uso como ferramenta na investigação do dano e do reparo ao DNA em diferentes tipos celulares, em resposta a inúmeros agentes genotóxicos (MALUF, et al, 2011).

Por meio do teste de ensaio cometa é possível observar lesões genômicas, que, após serem processadas pelo aparato enzimático celular, podem iniciar o processo de reparo ou darem origem a mutações e danos cromossômicos, como quebras, dicêntricos e micronúcleos. As lesões genômicas detectadas fornecem informações importantes sobre a cinética e o tipo de lesão que ocorrem previamente a diversos tipos de desfechos relacionados a danos celulares e, conseqüentemente, à saúde dos seres que as sofrem. Sendo assim, o ensaio cometa tem amplas aplicações na toxicologia genética tais como: em teste de genotoxicidade *in vitro*, *in vivo*; no biomonitoramento ambiental e no monitoramento populacional humano (RIBEIRO et al, 2003).

Desde o seu desenvolvimento inicial, o ensaio foi modificado para torná-lo adequado para avaliar diferentes tipos de dano ao DNA em diferentes tipos de células (COLLINS2004; SPEIT &HARTMANN 2005). O ensaio é bem estabelecido, simples, versátil, visual, rápido e uma ferramenta sensível, usada extensivamente para avaliar danos ao DNA e reparo de DNA em populações de células individuais (OLIVE & BANATH, 2006).

3 – OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO GERAL

Avaliar se há maior dano genotóxico, a relação desse dano com a toxoplasmose e a frequência de toxoplasmose em indivíduos diagnosticados com EQZ.

3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil sociodemográfico dos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia participantes do estudo e compará-los a um grupo controle;
- Avaliar a soropositividade de IgG e IgM anti – *T. gondii* em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, mediante ensaio imunoenzimático ELISA e compará-los a um grupo controle;
- Verificar a associação entre o dano genotóxico e a infecção por *T. gondii* nos indivíduos estudados usando o ensaio cometa.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS

Nesse estudo é um desenho foram avaliados—indivíduos previamente diagnosticados com EQZ internos no momento da coleta no Hospital Espírita Eurípedes Barsanulfo localizado no município de Goiânia, Goiás, Brasil. Além desse grupo, foi avaliado um grupo de indivíduos sem histórico de EQZ ou qualquer outro transtorno mental.

A todos os participantes foi garantida a participação voluntária mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A), e aplicado um questionário, e a partir desse foi feita a caracterização socioeconômica de todos os participantes (Apêndice C). Todos os indivíduos que apresentaram alguma alteração nos exames sorológicos tiveram seus exames encaminhados para a equipe médica. Dessa forma os participantes tiveram assegurados a integralidade da assistência, com direito às orientações pertinentes a seu caso e acompanhamento especializado.

A pesquisa foi conduzida em conformidade com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, com vistas ao cumprimento dos aspectos éticos e legais necessários para a pesquisa envolvendo seres humanos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas sob parecer de nº 1.154.009 da Universidade de Rio Verde (UNIRV) com o número de referência 1.154.009 (Anexo A).

4.2 – COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Foram coletadas amostras de 10mL de sangue via punção venosa, adicionando 5mL de sangue em tubo com anticoagulante *Ácido Etileno Diamino Tetracético*- EDTA e 5mL de amostras em tubo sem anticoagulante, para obtenção de soro. O soro foi armazenado a 4°C.

4.3 – ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)

Foi realizado a pesquisa de anticorpos *IgG* e *IgM* anti-*Toxoplasma gondii*, através de ensaio imunoenzimático – ensaio de imunoabsorção enzimática - ELISA, no soro de todos os indivíduos (seguindo as recomendações do fabricante do *Kit* SERION ELISA). Este teste baseia-se em reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio de reações enzimáticas para detecção anticorpos nestas amostras. Todos os exames de ELISA para pesquisa dos anticorpos foram realizados no Laboratório de Estudos da

Relação Parasito Hospedeiro do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

4.4 – ENSAIO COMETA

O ensaio cometa foi conduzido de acordo com o protocolo de Singh (1988) com modificações, realizado no mesmo dia da coleta do material biológico. Para a realização do ensaio cometa, as lâminas foram preparadas com uma pré- cobertura de agarose “*Normal Melting*” a 1,5%. 15 μ L de sangue foi embebido em 120 μ L de agarose “*Low Melting Point*” a 0,5%, a qual estava em banho maria a 40°C. Essa mistura foi colocada em lâmina de pré-cobertura de agarose e coberta com uma lamínula. Com a solidificação do material as lamínulas foram retiradas e as lâminas foram imersas em solução de lise por 24 horas. Após, as lâminas foram retiradas da solução de lise e colocadas em uma cuba horizontal de eletroforese, incubadas em tampão alcalino por 30 minutos. A corrida eletroforética foi realizada por 25 minutos, a 30 volts e 250 ampere. A neutralização foi feita com uma solução Tampão Tris a 0,4 M (pH 7,5) por três vezes, durante 5 minutos. A fixação foi feita com etanol absoluto por 10 minutos e o DNA foi corado com 100 μ L da solução de *SYBR Green*. As lâminas foram analisadas sob microscopia de epifluorescência, utilizando um conjunto de filtros de excitação 515-560 nm, para fluorescência verde. Foram analisadas duas lâminas para cada indivíduo e foram contadas, ao todo, 100 células por indivíduo, as quais foram avaliadas com o auxílio do programa “Comet Imager” versão 2.2 (Figura 4). Para a análise dos nucleóides três parâmetros relacionados a danos genômicos foram selecionados: comprimento da cauda (CC), porcentagem de DNA na cauda, momento da cauda de Olive (MCO).

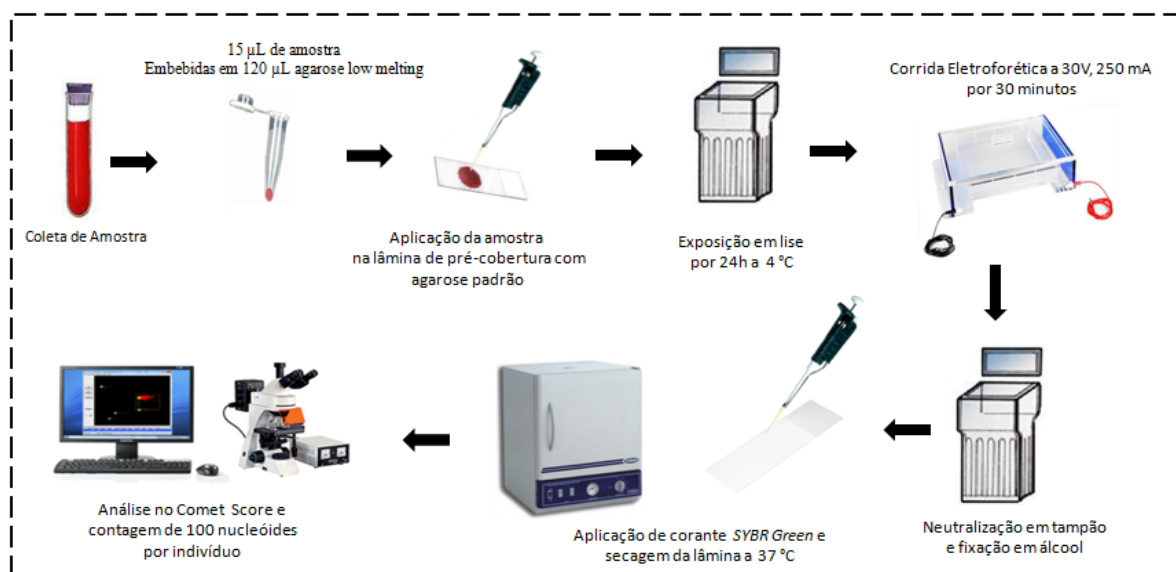


Figura 4 – Representação esquemática do ensaio cometa conforme protocolo adaptado de Singh, 1988.

4.5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparar os grupos caso e controle quanto à idade, estilo de vida, uso de medicamentos e frequência de anticorpos IgG e IgM, para a detecção do *Toxoplasma gondii*, foi realizado o teste do χ^2 . Previamente às análises foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) a fim de se verificar a normalidade dos dados. As variáveis qualitativas paramétricas foram expressas em média $\pm$ desvio padrão (DP). Visando a comparação entre os danos ao DNA nos grupos caso e controle, foi realizado o teste t de *Student*. Finalmente, para analisar se o sexo, frequência de anticorpos IgG, a presença de doenças preexistentes, o tabagismo e o etilismo poderiam influenciar no incremento do dano genotóxico, nos indivíduos com EQZ, foram realizados o teste *t de Student* e análise de variância (ANOVA). Todos os testes foram conduzidos com nível de significância de $p < 0,05$ e com a utilização do pacote estatístico *Statistical Package of Social Science* (SPSS, 22.0).

5 – RESULTADOS

Os grupos em estudo foram constituídos por 69 indivíduos diagnosticados com EQZ (grupo caso) e 45 indivíduos que não possuem EQZ ou qualquer transtorno mental (grupo controle), sendo que as médias de idade e tabagismo apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). O grupo caso foi constituído por indivíduos com idades entre 18 e 68 anos e idade média de 42,20 anos ($n = 69$). O grupo controle foi constituído por indivíduos com idades entre 20 e 66 anos e idade média de 37,18 anos ($n = 45$). Os dados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica dos grupos caso e controle.

Perfil do grupo	Grupos n (%)		Total	p*
	Caso (n=69)	Controle (n=45)		
Idade	42,20±12,96	37,18±11,58	40,22±12,63	0,03
Sexo				
Feminino	31 (44,9)	25 (55,6)	56 (49,1)	0,27
Masculino	38 (55,1)	20 (44,4)	58 (50,9)	
Doença				
Não	57 (82,6)	42 (93,3)	99 (86,8)	0,09
Sim	12 (17,4)	3 (6,7)	15 (13,2)	
Tabagismo				
Fumante	32 (64,0)	9 (20,0)	41 (36,0)	0,02
Ex fumante	8 (11,6)	2 (4,4)	10 (8,8)	
Nunca fumou	9 (36,0)	34 (75,6)	63 (55,3)	
Bebida Alcoólica				
Não	53(76,8)	28 (62,2)	81 (71,1)	0,09
Sim	16 (23,2)	17 (37,8)	33 (28,9)	
Medicamento para toxoplasmose				
Não	68 (98,6)	44 (97,8)	112 (98,2)	0,75
Sim	1 (1,4)	1 (2,2)	2 (1,8)	

*Teste do Qui-quadrado. Os dados foram expressos em Média ± Desvio Padrão.

A confirmação e comparação dos resultados dos testes sorológicos para IgG e IgM obtidos pelo método ELISA estão apresentados na Tabela 2. Como esperado, os pacientes diagnosticados com EQZ apresentaram valores de soropositividade maiores que o grupo controle ($p < 0,01$).

Tabela 2–Média e desvio padrão de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* IgG e IgM nos grupos caso e controle.

Perfil do grupo	Grupos n (%)		Total	P*
	Caso (n=69)	Controle (n=45)		
IgG				
Não	17 (24,6)	26 (57,8)	43 (37,7)	<0,01
Sim	52 (75,4)	19 (42,2)	71 (62,3)	
IgM				
Não	64 (92,8)	41 (91,1)	105 (92,1)	0,75
Sim	5 (7,2)	4 (8,9)	9 (7,9)	

*Teste do Qui-quadrado. Os dados foram expressos em Média $\pm$ Desvio Padrão.

A avaliação dos danos ao DNA, calculados pelos parâmetros: comprimento da cauda (CC), momento da cauda de Olive (MCO) e porcentagem de DNA na cauda (%DNA) está representada na Tabela 3. Os resultados obtidos, analisando a média $\pm$ DP (desvio padrão), mostraram maior dano genotóxico no grupo caso em relação ao grupo controle quando analisado o parâmetro comprimento da cauda (CC) ($p < 0,05$).

Em relação ao parâmetro comprimento da cauda (CC) foram obtidas os resultados de $14,23 \pm 10,16$ para o grupo caso e $12,77 \pm 7,02$ para o grupo controle. Os resultados obtidos para o parâmetro momento da cauda de Olive (MCO) foram $2,62 \pm 4,18$ no grupo caso e $1,58 \pm 0,99$ no grupo controle. Quanto ao parâmetro porcentagem de DNA na cauda (%DNA) os resultados obtidos foram $14,23 \pm 10,16$ para o grupo caso e $12,77 \pm 7,02$ para o grupo controle.

Tabela 3 – Valores médios $\pm$ desvio padrão dos parâmetros do ensaio cometa para os grupos casos e controle.

Parâmetros do ensaio cometa	Grupos		p*
	Caso (n=69)	Controle (n=45)	
CC	$10,75 \pm 9,31$	$8,18 \pm 3,60$	0,04
MCO	$2,62 \pm 4,18$	$1,58 \pm 0,99$	0,36
% DNA	$14,23 \pm 10,16$	$12,77 \pm 7,02$	0,05

*Teste t de Student

A análise quanto a associação entre o dano genotóxico do grupo caso com o sexo, IgG, doença, tabagismo e bebida alcoólica apresentou valores de $p > 0,05$. O sexo feminino e a soronegatividade para anticorpos IgG apresentaram maiores valores de dano genômico para os três parâmetros analisados (CC, COM e %DNA) quando comparados ao sexo masculino e soropositividade para anticorpos IgG (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultado da correlação dos parâmetros do ensaio cometa entre o sexo, IgG, doença, hábito tabagista e consumo de bebida alcoólica para o grupo caso.

	CC	% DNA	MCO
Sexo*	$p = 0,07$	$p = 0,45$	$p = 0,06$
Feminino	$8,68 \pm 5,03$	$13,22 \pm 9,64$	$1,66 \pm 1,37$
Masculino	$12,43 \pm 11,50$	$15,06 \pm 10,62$	$3,39 \pm 5,41$
IgG*	$p = 0,73$	$p = 0,96$	$p = 0,38$
Não	$11,40 \pm 8,86$	$14,35 \pm 12,43$	$3,75 \pm 6,77$
Sim	$10,53 \pm 9,52$	$14,20 \pm 9,44$	$2,24 \pm 2,90$
Doença*	$p = 0,70$	$p = 0,87$	$p = 0,18$
Não	$10,89 \pm 9,97$	$14,32 \pm 10,38$	$1,99 \pm 1,94$
Sim	$10,09 \pm 5,37$	$13,81 \pm 9,47$	$5,60 \pm 8,79$
Tabagismo**	$p = 0,99$	$p = 0,32$	$p = 0,57$
Fumante	$10,69 \pm 7,14$	$12,69 \pm 9,01$	$3,18 \pm 5,69$
Ex fumante	$10,97 \pm 7,86$	$18,63 \pm 11,72$	$2,45 \pm 2,21$
Nunca fumou	$10,75 \pm 11,77$	$14,73 \pm 10,86$	$2,04 \pm 2,18$
Bebida Alcoólica*	$p = 0,90$	$p = 0,77$	$p = 0,76$
Não	$10,81 \pm 9,74$	$14,43 \pm 10,66$	$2,53 \pm 4,16$
Sim	$10,53 \pm 7,99$	$13,60 \pm 8,58$	$2,91 \pm 4,38$

*Teste *t de Student*; **ANOVA

6 – DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que não possui diferença significativa entre o número de homens e mulheres diagnosticados com EQZ, o que é similar ao que foi descrito por Silva e colaboradores (2016). Entretanto estudos demonstram que a EQZ é mais prevalente em homens (DALERY & D'AMATO, 2001; SADOCK & SADOCK, 2008; ABP, 2014). Vale ainda ressaltar que há diferenças nos sintomas entre homens e mulheres. Homens diagnosticados com EQZ apresentam mais sintomas negativos e maior severidade clínica sintomática que mulheres, principalmente quanto ao comportamento anti-social, abuso de substâncias e incongruência. As mulheres diagnosticadas com EQZ apresentam geralmente mais características do distúrbio de personalidade e sintomas depressivos (RIETSCHEL et al., 2015).

Não foi possível observar significância em relação ao consumo de bebida alcoólica nesse estudo, o mesmo foi encontrado no estudo de Rabin e colaboradores (2017), entretanto o mais descrito na literatura são os relatos de abuso de álcool por indivíduos diagnosticados com EQZ (FREITAS et al. 2005; LEVEY et al, 2014).

Quanto ao tabagismo, foi possível observar que os indivíduos diagnosticados com EQZ faziam maior consumo em relação ao grupo controle. O que condiz com o achado nos estudos de Hérran e colaboradores (2000) e Dickerson e colaboradores (2016). Isso acontece devido às chances de um indivíduo ser portador de EQZ e usar substâncias de abuso serem maiores que no restante da população e a motivação para deixar de fumar ser baixa (APA, 2008; MACKOWICK et al, 2012). Fumar pode afetar o sistema dopaminérgico mesolímbico, ocasionando o aumentando da liberação de DA para o córtex pré-frontal e, assim, aliviando sintomas parciais e negativos, o que explicaria, em certa medida, os níveis de tabagismo de pacientes com EQZ. Além disso, pode interferir na responsividade ao tratamento e aumentar a ocorrência de surtos, tentativas de suicídio e internações (MALBERGIER & OLIVEIRA, 2005; LAVIN, 2010; AUBIN et al, 2012).

Nesse estudo as médias encontradas para o grupo caso e controle quanto à pré-existência de doenças (exceto EQZ) não foram estatisticamente significativas ($p=0,09$). Contudo estudos apontam que além dos prejuízos psicossociais, os portadores de EQZ também apresenta alta prevalência de doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, câncer, obesidade, dislipidemia, tolerância à glicose reduzida e alta prevalência de diabetes do tipo 2 (DE LEON & DIAZ, 2005; DE HERT et al., 2009; FINUCANE et al.,

2011; AUBIN et al 2012; MARTYNIKHIN et al., 2013; MANU et al., 2015; VANCAMPFORT et al., 2013; 2015).

No presente estudo os pacientes diagnosticados com EQZ apresentaram maior soropositividade que o grupo controle ($p < 0,01$). O que corrobora com outros estudos (WANG ET AL, 2006; HINZE ET AL, 2007; NIEBUHR ET AL, 2008; ALVARADO ET AL, 2011; TORREY ET AL, 2012).

T. gondii pode causar uma alteração dominante do ciclo celular e uma regulação adversa do crescimento celular e apoptose. Existem estudos que também mostraram que esses parasitos são capazes de modular as vias de modulação na sinalização de p53, ribossomos, aminoácidos do metabolismo e orientação axônica (HUÂN et al, 2017). Além disso, que o estresse oxidativo conferido ao DNA desses indivíduos com EQZ podem ser causados devido ao dano em resposta à inflamação provocada pelo *T. gondii*, já que a resposta pró-inflamatória induz a alteração da disponibilidade de citocinas neurotrópicas, induzindo apoptose neuronal e dano glial (HINZE et al, 2007).

Não há relatos de estudos realizados com humanos demonstrando a relação entre *T. gondii* e o dano genotóxico conferido ao DNA, entretanto em um estudo realizado com camundongos infectados pelo *T. gondii*, controlando as condições nutritivas (um grupo condicionado a uma dieta normal e um grupo sob restrição alimentar, tratados com sulfonamida) foi possível observar que a infecção por *T. gondii* e a dieta restrita provocaram dano ao DNA os camundongos (RIBEIRO ET AL, 2004). Nesse estudo foi possível observar uma diferença significativa do dano provocado ao DNA de indivíduos com EQZ com relação ao parâmetro CC. O que corresponde ao estudo de Muraleedharan e colaboradores (2015) que ao usar a técnica de ensaio de cometa, puderam observar que o nível de dano provocado ao DNA dos indivíduos avaliados foi significativamente maior nos indivíduos com EQZ, se em comparação com controles. No estudo de Altunas e colaboradores (2000) e Ranjekar e colaboradores (2003) observou-se que, paralelamente ao aumento do dano ao DNA, os pacientes com EQZ também apresentaram a diminuição das defesas antioxidantes, como um menor nível de glutathione peroxidase, sendo essa diminuição considerada um fator contribuinte para anormalidades estruturais do cérebro encontradas na EQZ.

Um maior estresse oxidativo neuronal causa efeitos deletérios na transdução de sinais, plasticidade estrutural e na resiliência celular, principalmente por levar à oxidação nas proteínas de membranas e nos genes (MAHADIK et al., 2001). O estresse

oxidativo pode levar a múltiplas formas de dano ao DNA, incluindo modificações de bases, deleções, rearranjos cromossômicos e até rupturas de filamentos de DNA (VALKO et al., 2004). Também pode ser induzido por drogas, que é implicado como um mecanismo de toxicidade em vários tecidos e sistemas de órgãos, incluindo fígado, rim, orelha e sistemas cardiovascular e nervoso. Medicamentos bem caracterizados associados a eventos adversos aos quais pode contribuir para o estresse oxidativo, incluindo exemplos de terapias contra o câncer, anti-inflamatórios não esteroidais, agentes anti-retrovirais, antipsicóticos e analgésicos (DAMIAN et al., 2012).

Freitas e colaboradores (2005) afirmaram que mesmo uma fraca exposição ao tabaco e álcool isoladamente pode produzir genotoxicidade e que essa condição pode ser aumentada quando ocorrer combinação dos dois fatores. Arboleda-Moreno e colaboradores (2004) estudaram a genotoxicidade por exposição a tabagismo em jovens da Colômbia. Para tal, avaliaram a frequência de aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue periférico de 32 jovens tabagistas e 32 jovens não tabagistas, com idade entre 19 e 29 anos. Os autores verificaram que a frequência de aberrações cromossômicas foi significativamente maior nos jovens tabagistas ($6,02 \pm 0,52$) do que em não tabagistas ($3,04 \pm 0,50$) e confirmaram a presença de uma associação entre tabagismo e genotoxicidade.

Assim, os resultados do presente estudo demonstram dano genotóxico significativo e a prevalência de toxoplasmose em indivíduos diagnosticados com EQZ. Entretanto não exclui a possibilidade do tabagismo e o estresse oxidativo exercerem alguma influência nos danos genotóxicos provocados ao DNA desses indivíduos, visto que a combinação desses fatores contribui para o aumento desse dano.

7 – CONCLUSÃO

Pode-se concluir por meio das análises realizadas nesse estudo que:

- Há maior prevalência de toxoplasmose nos indivíduos diagnosticados com EQZ;
- A maior presença de anticorpos IgG e maior ausência de IgM, sugere infecção crônica entre os indivíduos diagnosticados com EQZ;
- Um maior dano genotóxico foi observado no grupo de indivíduos com EQZ em relação ao grupo controle;
- O dano genotóxico do grupo de indivíduos diagnosticados com EQZ mostrou associação com o uso de tabaco, entretanto não mostrou relação com a quantidade de álcool consumida por esses indivíduos;
- Foram poucos os estudos encontrados na literatura que avaliaram a relação entre a genotoxicidade em indivíduos diagnosticados com EQZ e toxoplasmose. Acreditamos que maiores investigações sejam necessárias na população citada para elucidar a participação da toxoplasmose na etiologia da esquizofrenia e sua relação com o dano genotóxico identificado nesses indivíduos.

8 – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAM, S.L.; BOUTEILLER, J.M.; HU, E.Y.; AMBERT, N.; GREGET, R.; BISCHOFF, S.; BAUDRY, M.; BERGER, T.W. **Synaptic efficacy as a function of ionotropic receptor distribution: a computational study.** PLoS One 10:e0140333, 2015.

ALVARADO, E.C.; ESTRADA, M.S.; LIESENFELD O. ***Toxoplasma gondii* infection in workers occupationally exposed to unwashed raw fruits and vegetables: a case control seroprevalence study.** Parasit Vectors.2011;4:235.

ALTUNTAS, I.; AKSOY, H.; COSKUN, I.; CAYKOYLU, A.; AKCAY, F. **Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients.** Clin Chem Lab Med. 2000;38:1277–1281.

AMORIN, L.C.A. **Os Biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais.** Rev Brasil Epidemiol., v. 6, p. 158–170, 2003.

APA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 5th Edition: DSM-5. 5. American Psychiatric Publishing; Arlington, VA: 2013.

ARARIPE NETO, A.G. DE A.; BRESSAN, R.A.; BUSATTO FILHO, G. **Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais.** Revista de Psiquiatria Clínica, v. 34, n. 2, p. 198-203, 2007.

ARBOLEDA-MORENO, Y. et al. **Genotoxicidad por exposición a cigarrillos en fumadores jóvenes en Colombia.** Revista Panamericana de Salud Publica, v. 15, n. 6, p. 367-372, 2004.

Associação Brasileira de Psiquiatria. **ABP esclarece: esquizofrenia.** Disponível em: <<http://www.abp.org.br/portal/abp-esclarece-esquizofrenia/>> Acesso em: 28 de fevereiro de 2018.

AUBIN, H.J.; ROLLEMA, H.; SVERSON T.H.; WINTERER, G. **Smoking, quitting, and psychiatry disease: a review.** Neurosci. Bioheav.Rev.2012; 36 (1): 271-84.

AVELINO MM, CAMPOS JD, CASTRO AM 2003.**Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion.**Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 108:19–24.

BAINS, J.S.; SHAW ,C.A. **Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death.** Brain Res. Brain Res. Rev 1997;25:335–58.

BARSOITI1,V & MORAES, A T2005. **Neurotoxoplasmose como primeira manifestação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida;** Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, vol.7, n.2. p. 20 – 22.

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

BOLOGNESI, C.; CIRILLO, S. **Genotoxicity biomarkers in aquatic bioindicator.** Current Zoology 60: 273–284, 2014.

BRITAIN NCC FOR MH. Great. **Schizophrenia: the NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care.** London: Royal College of Psychiatrists; 2010.3.

BRAUNS, S.; GOLLUB, R.L.; ROFFMAN, J.L.; YENDIK, A.; HO, B.C.; WASSINK, T.H.; HEINZ, A.; EHRLICH, S. **DISC1 is associated with cortical thickness and neural efficiency.** Neuroimage 57:1591–1600, 2011.

BUCKMAN, T.D.; KLING, A.S.; EIDUSON, S.; SUTPHIN, M.S.; STEINBERG, A. **Glutathione peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia.** Biol Psychiatry. 1987;22:1349–1356.

BUONANNO, A.; FISCHBACH, G.D. **Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system.** Current Opinion in Neurobiology 11, 287–296.

CAMARGO, L.M.; COLLURA, V.; RAIN, J.C.; MIZUGUCHI, K.; HERMIAKOB, H.; KERRIEN, S., et al. **Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia.** Mol Psychiatry. 2007;12:74–86.

CARRADA, B.T. **Toxoplasmosis: Parasitosis reemergente del nuevo milenio.** Revista Mexicana Patología Clínica; 52(3): 151-162, 2005.

CARRUTHERS, V.B.; SUZUKI, Y. **Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain.** Schizophr Bull 33:745–751, 2007.

CARRUTHERS, V.; BOOTHROYD, J. C. **Pulling together: an integrated model of *Toxoplasma* cell invasion.** Curr. Opin. Microbiol. 10:83–89, 2007.

Centers for disease control and prevention. **Parasites - Toxoplasmosis (*Toxoplasma* infection).** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>>. Acesso em 01 de março de 2018.

CHONG, V.Z.; THOMPSON, M.; BELTAIFA, S.; WEBSTER, M.J.; LAW, A.J.; WEICKERT, C.S. **Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients.** Schizophr. Res. 100, 270–280, 2008.

CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. **Parasitologia humana e seus fundamentos gerais.** Editor Atheneu. Vol. 2. São Paulo, 2001.

COLLINS, A.R. **The Comet assay for DNA damage and repair principles, applications, and imitations.** Mol Biotechnol. 26:249–260, 2004.

COYLE, J.T.; PUTTFARKEN, P. **Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders.** Science 1993;262: 689-95.

DADHEECH, G.; MISHRA, S.; GAUTAM, S.; SHARMA, P. **Evaluation of antioxidant deficit inschizophrenia.** Indian J Psychiatry 2008;50:16e20.

DAHOUN, T.; TROSSBACH, S.V.; BRANDON, N.J.; KORTH, C.; HOWES, O.D. **The impact of Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) on the dopaminergic system: a systematic review.** Transl Psychiatry. 2017 Jan; 7(1): e1015.

DALERY, J.; D'AMATO, T. **A esquizofrenia: investigações atuais e perspectivas.** Climepsi. Lisboa, 2001.

DE FLORA, S.; IZZOTTI, A. **Mutagenesis and Cardiovascular diseases: molecular mechanisms, risk factors, and protective factors.** Mut. Res., 621, 2007, 5-17. 2.

DE HERT, M.; DEKKER, J.M.; WOOD, D.; KAHL, K.G.; HOLT, R.I.G.; MÖLLER, H.-J. **Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European psychiatric association (EPA).** Eur. Psychiatry 24, 412–424, 2009.

DE LEON J.; DIAZ F. J. **A meta-analysis of worldwide studies demonstrates na association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors.** Schizophrenia research. 76: 135 - 157, 2005.

DETANICO, L.; BASSO, R.M.C. **Toxoplasmose: perfil sorológico de mulheres em idade fértil e gestantes.** RBAC. 2006;38(1):15-8.

DIAS, A. M., RODRIGUEZ A.L., 2010. **Esquizofrenia, genética, epigênese, ambiente: uma revisão sistemática das hipóteses etiológicas unificadas e do perfil genética; e um novo algoritmo para o tratamento dos achados principais.** Avances en Psicología Latinoamericana,[S.l.], v. 28, n.1, p. 29-41, oct. 2010. ISSN 2145-4515.

DICKERSON, F.; ADAMOS, M. B.; KATSAFANAS, E. et al. **The association among smoking, HSV-1 exposure, and cognitive functioning in schizophrenia, bipolar disorder, and non-psychiatric controls.** Schizophrenia Research. 176. 566-571, 2016.

DOMINGUES, I.A.R.C. **Obesidade, fator de risco cardiovascular e qualidade de vida em doentes esquizofrênicos institucionalizados no Centro Hospitalar Conde de Ferreira.** Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto, 2008.

DRINGEN, R. **Metabolism and functions of glutathione in brain.** Prog. Neurobiol 2000;62:649–71.

DWORK, A.J.; MANCEVSKI, B.; ROSOKLIJA, G. **White matter and cognitive function in schizophrenia**. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 10 (4), 513–536, 2007.

DUBEY, J. **Toxoplasmosis of animals and humans**. Segunda edicion Maryland, 319 p. 2010.

DUBEY, J. P.; LAGO, E. G.; GENNARI, S. M., SU, C., JONES, J. L. **Review Article. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology**. *Parasitology*, Cambridge, v. 139, n. 11, 1375–1424, 2012.

ELSHEIKHA, H.M.; BÜSSELBERG, D.; ZHU, X.Q. **The known and missing links between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia**. *Metab Brain Dis* 31:749–759, 2016. doi: 10.1007/s11011-016-9822-1.

ELKIS, H. **Contribuição para o estudo da estrutura psicopatológica multifatorial da esquizofrenia**. São Paulo: USP; 1996.

EYKELENBOOM, J.E.; BRIGGS, G.J.; BRADSHAW, N.J.; SOARES, D.C.; OGAWA, F.; CHRISTIE, S.; MALAVASI, E.L.; MAKEDONPOULOU, P.; MACKIE, S.; MALLOY, M.P.; WEAR, M.A.; BLACKBURN, E.A.; BRAMHAM, J.; MCINTOSH, A.M.; BLACKWOOD, D.H.; MUIR, W.J.; PORTEOUS, D.J.; MILLAR, J.K. **A t(1;11) translocation linked to schizophrenia and affective disorders gives rise to aberrant chimeric DISC1 transcripts that encode structurally altered, deleterious mitochondrial proteins**. *Hum Mol Genet.* 2012; 21:3374–3386. [PubMed: 22547224]

FALKAI, P.; WOBROCK, T.; LIEBERMAN, J. et al. **Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia Parte 1: tratamento agudo**. *Rev. psiquiatr. clín.* vol.33 suppl.1 São Paulo 2006.

FARRELL, M.; HOWES, S.; BEBBINGTON, P.; BRUGHA, T.; JENKINS, R.; LEWIS, G.; MARSDEN, J.; TAYLOR, C.; & HELTZER, H. **Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity: results of a national household survey**. *British Journal of Psychiatry*, 179: 432–437, 2001.

FENDRI, C.; MECHRI, A.; KHIARI, G.; OTHMAN, A.; KERKENI, A.; GAHA, L. **Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review**. *L'Encéphale* 2006;32: 244e52.

FERRÉ, S. **Adenosine A2A – dopamine D2 receptor – receptor heteromers**. *Targets for neuro-psychiatric disorders. Parkinsonism and Related Disorders* (10): 265–271, 2004.

HARRISON, P.J.; LAW, A.J. **Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology**. *Biol Psychiatry*. 2006;60(2):32–40.

FIELDS, R.D. **Myelination: an overlooked mechanism of synaptic plasticity?** *Neuroscientist* 11, 528–531, 2008.

FINUCANE, M.M.; STEVENS, G.A.; COWAN, M.J.; et al. **National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants.** Lancet 377, 557–567, 2011.

FLEGR, J., PREISS, M., KLOSE, J., HAVLICEK, J., VITAKOVA, M., KODYM, P. **Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*** Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? Biol Psychol 2003, 63(3):253-268.

FLEGR J. **How and why *Toxoplasma* makes us crazy.** Trends Parasitol 2013;29:156–63.

FLEGR, J.; ZITKOVA, S.; KODYM, P.; FRYNTA, D. **Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*.** Parasitology. 1996;113 (Pt 1):49–54.

FLORESCO, S.B.; WEST, A.R.; ASH, B.; MOORE, H.; GRACE, A.A. **Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission.** Nat Neurosci 6:968-973, 2003.

FREITA, V.S. et al. **Efeitos genotóxicos de fatores considerados de risco para o câncer bucal.** Revista Baiana de Saúde Pública, v. 29, n. 2, p. 189-199, 2005.

FUSCO, G.; RINALDI, L.; GUARINO, A.; PROROGA, Y.T.R.; et al. ***Toxoplasma gondii* in sheep from Campania region (Italy).** Veterinary Parasitology 149:271–274, 2007.

GANAPATHY, S.; MURALEEDHARAN, A.; SATHIDEVI, P.S.; CHAND, P.; RAJKUMAR, R.P. **CometQ: An automated tool for the detection and quantification of DNA damage using comet assay image analysis.** Computer methods and programs in biomedicine 133. 2016; 143–154.

GANGNEUX F. R.; DARDE M.L. **Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis.** Clin Microbiol Rev 2012;25:264–96.

GASKELL, E.A., SMITH, J.E., PINNEY, J.W., et al., 2009. **A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*.** PLoS One 4 (3), e4801.

GRAY, J.A.; ROTH, B.L. **The pipeline and future of drug development in schizophrenia.** Molecular Psychiatry (2007) 12, 904–922. © 2007 Nature Publishing Group.

GUILARTE, T.R.; M. OPLER. AND M. PLETNIKOV, **Is lead exposure in early life an environmental risk factor for Schizophrenia?** Neurobiological connections and testable hypotheses. Neurotoxicology, 2012.

GOLAN, D. E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

HAKAK, Y., WALKER J.R.; LI C., et al. **Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:4746–4751.

HALONEN, S.K.; LYMAN, W.D.; CHIU, F.C. **Growth and development of *Toxoplasma gondii* in human neurons and astrocytes.** J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55: 1150-6.

HAMIDINEJAT, H.; GHORBANPOOR, M.; HOSSEINI, H.; ALAVI, S.M.; NABAVI, L.; JALALI, M.H. *et al.* ***Toxoplasma gondii* infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia.** Int J Infect Dis. 2010;14(11):e978–8.

HARRISON, P.J.; WEINBERGER, D.R. **Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence.** Mol Psychiatry 2005; 10: 40–68; image 45.

HATTORI, T.; SHIMIZU, S.; KOYAMA, Y.; EMOTO, H.; MATSUMOTO, Y.; KUMAMOTO, N.; YAMADA, K.; TAKAMURA, H.; MATSUZAKI, S.; KATAYAMA, T.; TOHYAMA, M.; ITO, A. **DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia-1) regulates differentiation of oligodendrocytes.** PLoS One 9 (2), e88506, 2014.

HERMES, G.; AJIOKA, J.W.; KELLY, K.A.; et al. **Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection.** Journal of Neuroinflammation. 2008; 5:48.

HERRÁN , A.; SANTIAGO , A.; SANDOYA, M.; FERNÁNDEZ , M.J.; DÍEZMANRIQUE, J.F.; VÁZQUEZ-BARQUERO, J.L. – **Determinants of smoking behaviour in outpatients with schizophrenia.** Schizophr Res 41: 373-81, 2000.

HINZE, S.D.; DAUBENER, W.; EGGERT, L.; ERDAG, S.; STOLTENBERG, R.; WILMS, S. **A controlled prospective study of *Toxoplasma gondii* infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence.** Schizophr Bull.2007;33(3):782-8.

HINZE, S.D.; EGGERT L., et al. **A controlled prospective study of *Toxoplasma gondii* infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence.** Schizophr Bull 2007;33:782–8.

HOMSON, P.A.; PARLA, J.S.; MCRAE, A.F.; KRAMER, M.; et al. **708 common and 2010 rare DISC1 locus variants identified in 1542 subjects: analysis for association with psychiatric disorder and cognitive traits.** Mol Psychiatry 19:668–675. 2014.

HUÂN M. N. et al. ***Toxoplasma* Modulates Signature Pathways of Human Epilepsy, Neurodegeneration & Cancer.** Nature Scientific Report, 2017. DOI:10.1038/s41598-017-10675-6.

INPRFM – Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de La Fuente Muñiz. **La teoría del glutamato em la esquizofrenia.** Información Clínica. Vo 26. No 1. México, 2015.

JAARO-PELED, H. **Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models.** Prog Brain Res. 2009;179:75-86.

KANTROWITZ J.T.; EPSTEIN, M.L.; LEE, M.; LEHRFELD, N.; NOLAN, K.A.; SHOPE, C.; PETKOVA, E.; SILIPO, G.J. AVITT, D.C. **Improvement in mismatch negativity generation during D-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms.** Schizophr Res. doi:10.1016/j.schres.2017.02.027, 2017.

KAPUR, S. **Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia.** Am J Psychiatry 2003; 160: 13-23.

KAPUR, S. **How antipsychotics become anti-“psychotic” – from dopamine to salience to psychosis.** Trends Pharmacol Sci 2004; 25: 402-6.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica.** AMGH Editora LTDA, vl 12. Porto Alegre, 2014.

KAWAZOE, U. *Toxoplasma gondii* In: NEVES, D. P. **Parasitologia Humana.** 10. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p. 147-156.

KEDLER, K. **The genetics of schizophrenia: a current perspective,** New York, 1987, pp. 705–713.

KHADEM VATAN, S.; KHAJEDDIN, N.; SAKI, J.; IZADI-MAZIDI, S. **Effect of toxoplasmosis on personality profiles of Iranian men and women.** S Afr J Sci. 2013;109(1-2):1–4.

KNICKMEYER, R.C.; WANG, J.; ZHU, H.; GENG, X.; WOOLSON, S.; HAMER, R.M.; KONNEKER, T.; LIN, W.; STYNER, M.; GILMORE, J.H. **Common variants in psychiatric risk genes predict brain structure at birth.** Cereb Cortex 24:1230–1246, 2014.

KIRKPATRICK, B.; MESSIAS, N.C.; CONLEY, R.R.; ROBERTS, R.C. **Interstitial cells of the white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in deficient and nondeficient schizophrenia.** J Nerv Ment Dis 191:563–567, 2003.

KOCHUNOV, P.; GLAHN, D.C.; ROWLAND, L.M.; OLVERA, R.L.; WINKLER, A.; YANG, Y.H.; SAMPATH, H.; CARPENTER, W.T.; DUGGIRALA, R.; CURRAN, J.; BLANGERO, J.; HONG, L.E. **Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression.** Biol. Psychiatry 73, 482–491, 2013.

LALLY, J.; MACCABE, J.H. **Antipsychotic medication in schizophrenia: a review.** Br Med Bull. 2015;114:169–79.4.

LAMMEL, S.; HETZEL, A.; HÄCKEL, O.; JONES, I.; LISS, B.; ROEPER, J. **Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system.** Neuron, 57(5), 760-773, 2008.

LARA, D.R., ABREU, P.B.. **Esquizofrenia**: In: Kapczinski F., Quevedo J., Izquierdo I (eds). *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, 2000; pp. 109-117.

LAVIN, M.R.; SIRIS, S.G.; MASON, S.E. **Qual é a importância clínica do tabagismo na esquizofrenia?** *Am J Addict* 2010; 5 (3): 189-208.

LEVEY, D.F.; NICULESCU, H.L.; FRANK, J.; et al. **Genetic risk prediction and neurobiological understanding of alcoholism**. *Translational Psychiatry* (2014) 4, e391; doi:10.1038/tp.2014.29;

LIN, C.; LANE, H.; TSAI, G. E. **Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia**. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Apr. 2011.

LODGE, D.J.; GRACE, A.A. **Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia**. *Trends Pharmacol Sci* 32:507-513, 2011.

MACKOWICK, K.M.; HEISHMAN, S.J.; WEHRING, H.J.; LIU, F.; MCMAHON, R.P.; KELLY, D.L. **Illicit drug use in heavy smokers with and without schizophrenia**. *Schizophr Res.* 2012; 139(1-3):194-200.

MAGALDI, C.; ELKIS, H.; PATTOLI, D.; QUEIROZ, J. C.; COSCINA, A. L.; FERREIRA, J. M. **Surto de toxoplasmose em um seminário de Bragança Paulista (Estado de São Paulo)**. Aspectos clínicos, sorológicos e epidemiológicos. *Revista de Saúde Pública/Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo* 1: 141-171, 1967.

MAHADIK, S.P.; MUKHERJEE, S. **Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review**. *Schizophr. Res.*, 1996, 19(1), 1-17.

MAHADIK, S.P.; EVANS, D.; LAL, H. **Oxidative stress and role of antioxidante and ômega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia**. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*. 2001; 25(3): 463-93.

MAHADIK, S.P; PILLAI, A.; JOSHI, S.; FOSTER, A. **Prevention of oxidative stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome by adjunctive use of a combination of antioxidants and omega-3 fatty acids in schizophrenia**. *Int. Rev. Psychiatry*. 2006;1(2):119–131

MAJER, B.J.; LAKY, B.; KNASMÜLLER, S.; KASSIE, F. **Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials**. *Mutat. Res.*, v. 489, p. 147-172, 2001.

MALBERGIER, A; OLIVEIRA, H. P. J. **Dependência de tabaco e comorbidade psiquiátrica**. *Rev. Psiq. Clin.* 32 (5): 276 - 282, 2005.

MANU, P.; DIMA, L.; SHULMAN, M.; VANCAMPFORT, D.; DE HERT, M.; CORRELL, C.U. **Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management.** Acta Psychiatr. Scand. 132, 97–108, 2015.

MARTYNIKHIN, I.; TANYANSKIY, D.; ROTAR, O.; et al. **Risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: comparative study with population of bank employees in Russia.** Arch. Psychiatry Psychother. 15, 15–20, 2013.

MAURITZ, M.; MEIJEL, B.V. **Loss and grief in patients with schizophrenia: on living in another world.** Arch Psychiatr Nurs 2009;23(3):251-60.

MAZAIRA, S. **Haematological adverse effects caused by psychiatric drugs.** Vertex 19: 378–386, 2008.

MCGRATH, J.A.; NESTADT, G.; LIANG, K.Y.; LASSETER, V.K.; WOLYNIEC, P.S.; FALLIN, M.D. et al. **Five latent factors underlying schizophrenia: analysis and relationship to illnesses in relatives.** Schizophr Bull 2004;30(4):855-73.

MCGRATH, J., SAHA, S., CHANT, D., WELHAM, J., 2008. **Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality.** Epidemiol. Rev. 30, 67–76. <http://dx.doi.org/10.1093/epirev/mxn001>.

MCQUILLEN, P.S.; FERRIERO, D.M. **Selective vulnerability in the developing central nervous system.** Pediatr. Neurol 2004;30:227–35.

MEI, L.; XIONG, W.C. **Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia.** Nat Rev Neurosci 9: 437–452, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de atenção básica.** Tiragem: 1ª edição – 2013, Distrito Federal.

MONTOYA, J.G.; LIESENFELD, O. **Toxoplasmosis.** Lancet 2004;363:1965–76.

MORO, A.M.; CHARÃO, M.F.; BRUCKER, N.; DURGANTE, J.; BAIERLE, M.; BUBOLS, G. et al. **Genotoxicity and oxidative stress in gasoline station attendants.** Mutat Res. 2013; 754(1-2):63-70.

MORTENSEN, P.B.; NORGAARD-PEDERSEN, B.; WALTOFT, B.L.; SORENSEN, T.L.; HOUGAARD, D.; YOLKEN, R.H. **Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia.** Schizophr Bull 2007, 33:741-744. 3.

MOSTAID, M.D.; LLOYD, D.; LIBERG, B. et al. **Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era.** Neuroscience and Biobehavioral Reviews 68 (2016) 387–409.

MUENCH, J.; **Adverse effects of antipsychotic medications.** American Family Physician 81: 617–622, 2010.

MULLER, N. **Inflammation and the glutamate system in schizophrenia: implications for therapeutic targets and drug development.** Expert Opin Ther Targets. 2008;12(12):1497-507.

MURALEEDHARAN, A.; MENON, V.; RAJKUMAR, R.P.; CHAND, P. **Assessment of DNA damage and repair efficiency in drug naive schizophrenia using comet assay.** J Psychiatr Res. 2015;68:47–53.

NCBI, 2016. **NRG1 neuregulin 1 [*Homo sapiens* (human)]**. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3084>> Acesso em: 26/09/2017.

NETO, A.G.A.A.; BRESSAN, R.A.; FILHO, G.B. **Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais.** Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 198-203, 2007.

NEVES, D. P. **Parasitologia Dinâmica.** Capítulo 25. pág. 177, 188. São Paulo: Editora Atheneu, 2011.

NIEBUHR, D.W.; MILLIKAN, A.M.; COWAN, D.N.; YOLKEN, R.; LI, Y.; WEBER, N.S. **Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel.** Am J Psychiatry. 2008;165(1):99-106.

NOISEUX, S.; RICARD, N. Recovery as perceived by people with schizophrenia, family members and health professionals: a grounded theory. Int J Nurs Stud 2008;45:1148-62.

OLIVE, P.L.; BANATH, J.P. **The Comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells.** Nature Protocols. 1:23–29, 2006.

OLIVEIRA, R.M.; FACINA, P.C.B.R.; JÚNIOR, A.C.S. **A realidade do viver com esquizofrenia.** Rev Bras Enferm, Brasília 2012 mar-abr; 65(2): 309-16.

Organização Mundial da Saúde. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde – CID-10.** 8.ed. São Paulo: Edusp; 2000.

PÁDUA, A.C.; GAMA, C.S.; LOBATO, M. I.; ABREU, P.B. **ESQUIZOFRENIA: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico.** Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.343.

PAZVANTOGLU, O.; SELEK, S.; OKAY, I.T. **Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile.** Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63:693-700.

PETERSEN, E.; EDVINSSON, B.; LUNDGREN, B.; BENFIELD, T.; EVENGARD, B. **Diagnosis of pulmonary infection with *Toxoplasma gondii* in immunocompromised HIV-positive patients by real-time PCR.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:401–4.

PRANDOVSKY, E.; GASKELL, E.; MARTIN, H.; DUBEY, J.P.; WEBSTER, J.P.; MCCONKEY, G.A. **The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism.** PLoS One. 2011;6(9).

PULL, C. **Diagnóstico da esquizofrenia: uma revisão.** In M. Maj & N. Sartorius (Orgs.), *Esquizofrenia* (pp. 13-70). Porto Alegre: Artmed. 2005.

RABIN, R.A.; DERMODY, S.S.; GEORGE, T.P **Changes in dependent patients with schizophrenia versus non-psychiatric 3controls during 28-days of cannabis abstinence.** Drug and Alcohol Dependence 185 (2018) 181–188.

RAMOS, M.C.R; Hübner, C.V.K. **Esquizofrenia.** Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 6, n. 1, p. 1 - 4, 2004.

RANG, H., DALE, M., RITTER, J., FLOWER R., HENDERSON, G. **Farmacologia.** 7a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RANJEKAR, P.K.; HINGE, A.; HEGDE, M.V.; GHATE, M.; KALE, A.; SITASAWAD, S.; WAGH, U.V.; DEBSIKDAR, V.B.; MAHADIK, S.P. **Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients.** Psychiatry Res. 2003;121:109–122.

RAPOPORT, J.L.; ADDINGTON, A.M.; FRANGOU, S.; PSYCH, M.R. **The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005.** Mol Psychiatry 2005; 10: 434–449.

REMINGTON, J.S.; KLEIN, J.O. **Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.** 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006.

RIBEIRO, L.R.; SALVADORI, D.M.F.; MARQUES, E.E. **Mutagênese Ambiental.** 1. ed. Canoas: ULBRA; 2003.

RIETSCHER, L.; LAMBERT, M.; KAROW, A.; et al. **Clinical high risk for psychosis: gender differences in symptoms and social functioning.** Early Interv Psychiatry. 2015 Mar 24.

ROBBINS, J. **Hypersensitivity to DNA damaging agents in primary degeneration of excitable tissue,** New York, 1983, pp. 671–700.

ROUGEMONT, M.K.Q.; CASTAGNÉ, V. **New model of glutathione deficit during development: Effect on lipid peroxidation in the rat brain.** J. Neurosci. Res 2002;70:774–83.

RUDOLPH, U., MOHLER, H. (2004). **Analysis of GABAA receptor function and dis- section of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 44, 475–498.

SADOCK, B. SADOCK, V. **Manual conciso de psiquiatria clínica**. Editora Artmed, 2°.ed. Porto Alegre, 2008.

SAITO, A.; TANIGUCHI, Y.; RANNALS, M.D. et al. **Early postnatal GABAA receptor modulation reverses deficits in neuronal maturation in a conditional neurodevelopmental mouse model of DISC1**. Mol Psychiatry 2016;21:1449-1459.

SCHIFANI, C.; HAFIZI, S.; SILVA, T.; WATTS, J.J.; KHAN, M.S. **Using molecular imaging to understand early schizophrenia – related psychosis neurochemistry: a review of human studies**. International Review of Psychiatry. Vol.29, 2017. 555-666.

SELTEN, J.P. KAHN, R.S. **Schizophrenia after prenatal exposure to *Toxoplasma gondii*?** Clin Infect Dis 2002;35:633-634.

SEUKEP, A.J.; NOUMEDEM, J.A.K.; DORIANE, DJEUSSI, D.E.; KUETE, V. **Genotoxicity and teratogenicity of African Medicinal Plants**. elsevier. 235-275, 2014.

SILVA, J.; FONSECA, M. B. **Estudos toxicológicos no ambiente e na saúde humana**. In: SILVA, J.; ERDTMANN, B.; HENRIQUES, J. A. P. **Genética Toxicológica**. Porto Alegre: Alcance, 2003.

SILVA, P. **Farmacologia**. Editora Guanabara Koogan. 8ed. Rio de Janeiro, 2010.

SILVA, R.C.B. **Esquizofrenia: uma revisão**. Psicol. USP vol. 17 no.4 São Paulo, 2006.

SILVA, A.M.; SANTOS, C.A.; MIRON, F.M et al. **Esquizofrenia: uma revisão bibliográfica**. Revista UNILUS. v. 13, n.30, São Paulo, 2016.

SILVEIRA, R.D. **Psicanálise e psiquiatria nos inícios do século XX: a apropriação do conceito de esquizofrenia no trabalho de Hermelino Lopes Rodrigues**. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental, v. 12, n.3, p. 582-596, 2009.

SMITH, K.R.; KITTLER, J.T. **The cell biology of synaptic inhibition in health and disease**. Curr Opin Neurobiol 2010;20:550-556.

SPEIT, G.; HARTMANN, A. **The Comet assay: a sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage**. Methods Mol Biol. 291:85–95, 2005.

SOUZA et al. **Esquizofrenia**. III Simpósio de Assistência Farmacêutica. São Camilo, 2015.

SOUZA, L.A.; COUTINHO, E.S.F. **Fatores associados à qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia**. Rev Bras Psiquiatr 2006;28(1):50-8.

STEINTHORSDDOTTIR, V., STEFANSSON, H., GHOSH, S., BIRGISDOTTIR, B., BJORNSDOTTIR, S., FASQUEL, A.C., OLAFSSON, O., STEFANSSON, K., GULCHER, J.R., 2004. **Multiple novel transcription initiation sites for NRG1**. Gene 342, 97–105.

TAVASSOLI, M.; GHORBANZADEHGHAN, M.; ESMAELLNEJAD, B. **Detection of *Toxoplasma gondii* in sheep and goats blood samples by PCR-RFLP in Urmia.** Veterinary Research Forum 4:43–47, 2013.

TENTER, A.M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L.M. ***Toxoplasma gondii*: from animals to humans.** International Journal for Parasitology, Oxford, v. 30, n. 12-13, p. 1217-1258, 2000.

TORREY, E.F.; YOLKENT, R.H. ***Toxoplasma gondii* and Schizophrenia.** Emerging Infectious Diseases. Vo 9. No 11, 2003

TORREY, E.F.; BARTKP, J.J.; YOLKEN, R.H. ***Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update.** Schizophrenia Bulletin. Vol 38 no. 3 pp. 642-647, 2012.

TÓRTORA, G.; FUNKE, B.; CASE, C. **Introducción a la Microbiología.** Novena Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, pp 125, 2007.

TSAL, M.C.; LIOU, C.W.; LIN, T.K.; LIN, I.M.; HUANG, T.L. **Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia: the effect of antipsychotic drugs.** Psychiatry Res 2013; 209: 284-290.

VANCAMPFORT, D.; WAMPERS, M.; MITCHELL, A.J.; et al. **A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls.** World Psychiatry 12, 240–250, 2013.

VANCAMPFORT, D.; STUBBS, B. MITCHELL, A.J.; et al. **Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.** World Psychiatry 14, 339–347, 2015.

VALKO, M. et al. **Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.** Chemico-biological interactions. 2006; 160(1): 1-40.

VIEHOVER, A.; MILLER, R.H.; PARK, S.K.; FISCHBACH, G.; VARTANIAN, T. **Neuregulin: An oligodendrocyte growth factor absent in active multiple sclerosis lesions.** Dev. Neurosci. 2001; 23:377–386.

VOJDANI, A.; GHONEUM, M.; CHOPPA, P. **Minimizing cancer risk using molecular techniques: a review.** Toxicology and Industrial Health 13: 589–626, 1997.

VYAS, A.; KIM, S.K.; GIACOMINI, N.; et al. **Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2007; 104:6442–6447.

YERABHAM, A.S.K.; MAS, P.J.; DECKER, C.; et al. **A structural organization for the Disrupted in Schizophrenia 1 protein, identified by high-throughput screening, reveals distinctly folded regions, which are bisected by mental illness-related mutations.** J. Biol. Chem. 292: 6468, 2017.

YOLKEN, R.H.; DICKERSON, F.B.; TORREY E.F. **Toxoplasma and schizophrenia.** Parasite Immunol 2009;31:706e15.

WANG, H.L.; WANG, G.H.; LI, Q.Y.; SHU, C.; JIANG, M.S.; GUO, Y. **Prevalence of Toxoplasma infection in first-episode schizophrenia and comparison between Toxoplasma-seropositive and Toxoplasma-seronegative schizophrenia.** Acta Psychiatr Scand. 2006;114(1):40-8.

WEI, J.; GRAZIANE, N.M.; GU ,Z.; YAN, Z. **DISC1 Protein regulates gamma-aminobutyric acid, type A (GABAA) receptor trafficking and inhibitory synaptic transmission in cortical neurons.** J Biol Chem 2015;290:27680-27687.

WEN, Z.; CHEN, J.; KHAN, R.A.W.; SONG, Z. et al. **Genetic Association Between NRG1 and Schizophrenia, Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder in Han Chinese Population.** Am J Med Genet Part B, 2016. 171B:468–478.

WHO. **Schizophrenia and public health;** 1998.

ZAPATA et al. **Manejo integral del paciente con esquizofrenia: más allá de los psicofármacos.** Revista Colombiana. Colômbia, 2015.

ZHU, S. **Psychosis may be associated with toxoplasmosis.** Med Hypotheses 2009;73:799–801.

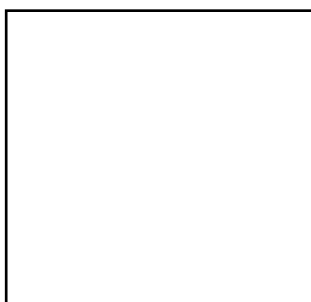
APÊNDICE**APÊNDICE A - CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA NESTA PESQUISA**

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Esquizofrenia E Toxoplasmose: Polimorfismo Dos Genes Nrg-1 E Disc1, Prevalência E Gravidade”, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelos Responsáveis sobre a pesquisa, dos procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento/assistência/tratamento. Serão garantidos o sigilo e privacidade de meus dados pessoais.

Aparecida de Goiânia, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante ou (Responsável)

Juliana Boaventura Avelar
Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo IPTSP-UFG



Impressão do dedo polegar
caso a pessoa não saiba assinar

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar, como voluntário, de uma pesquisa. Meu nome é Juliana Boaventura Avelar, sou a pesquisadora responsável, docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia.

Após ler com atenção esse documento e ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine em todas as folhas e ao final deste documento, que está em duas vias e também será assinada por mim, pesquisadora, em todas as folhas. Uma delas é sua e a outra ficará comigo, arquivada em uma pasta com suas informações sobre a pesquisa, em conformidade com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Em caso de dúvida **sobre a pesquisa**, você poderá entrar em contato comigo, Juliana Boaventura Avelar, pesquisadora responsável, no telefone: (62) 8118-0764 ou com os outros pesquisadores: Renata Ferreira de Oliveira (062) 8122-2001, Helen Hana Fernandes Tavares (062) 8125-6446, Thays Millena Alves Pedroso (62) 992472399. Em casos de dúvidas **sobre os seus direitos** como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Rio Verde, no telefone: (64) 3621-5485, no endereço: Rua Augusta Bastos, 883, Ed. Sis-rio, 2º andar, sala 10, Centro – Rio Verde – GO, CEP: 75901-030.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA

O título desse projeto é “Esquizofrenia E Toxoplasmose: Polimorfismo Dos Genes Nrg-1 E Disc1, Prevalência E Gravidade”. O objetivo de sua participação nessa pesquisa é que vamos fazer uma avaliação no seu sangue e verificar a soropositividade do *Toxoplasma gondii* em pacientes diagnosticados com doenças mentais.

Se você concordar em participar dessa pesquisa, depois de ler atentamente e assinar este termo de consentimento, você responderá a um questionário aplicado por mim com perguntas sobre sua idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, hábitos de vida, motivo do abandono do tratamento e outras informações sobre seu estado de saúde.

Os prováveis riscos que podem ocorrer quanto à coleta sanguínea está relacionada a compressão inadequada do local da punção venosa após a retirada da agulha pelo (a) participante com posterior formação de inchaço, pela saída de sangue ou ainda lipotímia (queda de pressão), fatos consequentes da coleta sanguínea.

O risco de natureza física, psicológica, moral ou social decorrente da sua participação nessa pesquisa é mínimo, somente o desconforto em relação ao tempo dedicado a responder ao questionário. Essa pesquisa não oferecerá benefícios diretos a você, mas contribuirá para melhor direcionamento do tratamento de pessoas que são tratadas por problemas mentais e que tem a Toxoplasmose.

Como voluntário você tem a liberdade de recusar-se a participar do estudo ou de retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo aos seus interesses e ao atendimento nos serviços da rede pública municipal de saúde. Garantimos a você participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma;

De acordo com a legislação vigente para pesquisa (Resolução CONEP 466/12), não pode ocorrer nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação voluntária e você não terá nenhuma despesa ou custo para participar do estudo.

Todas as informações obtidas por meio dos questionários serão utilizadas para fins dessa pesquisa e para publicações em revistas científicas e congressos. O seu nome em nenhum momento será divulgado e ninguém saberá sobre sua participação na pesquisa.

Garantimos a você que todo o seu material biológico (sangue) será utilizado somente para essa pesquisa.

Juliana Boaventura Avelar

Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo IPTSP-UFG

Docente da Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia

APÊNDICE C - QUESTIONÁRIOS

1 - Questionário aplicado para indivíduos do grupo controle



UniRV
Faculdade de Medicina de Rio Verde
Campus Aparecida de Goiânia



“ SOROPREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI- *TOXOPLASMA GONDII* EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ESQUIZOFRENIA: HÁ ASSOCIAÇÃO COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS?”

Cidade: _____ Nome _____ da _____ UBS: _____
 _____ data: ____/____/____
 Nome _____ do _____ entrevistador: _____

Nº de IDENTIFICAÇÃO (NI): 1__1__1__1__1__1__1__1__1

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ ESTADO CIVIL: () 1. Casada(o) () 2. solteira(o) () 3. amasiada(o) () 4. divorciada(o)

RUA: _____ nº _____ BAIRRO: _____

CIDADE: _____ TELEFONE: (__1__) 1__1__1__1__1__1 -
 1__1__1__1__1

RESIDÊNCIA: () 1. zona urbana () 2. zona rural

SEXO: () MASCULINO (...) FEMININO

SE FOR MULHER----- NUMERO DE GESTACOES _____ NUMERO DE ABORTOS: _____

GRAU DE INSTRUCAO:

- () 1. Fundamental completo (1a a 8a serie) () 2. Fundamental incompleto
 () 3. Médio completo (1a ao 3a colegial) () 4. Médio incompleto
 () 5. Superior completo () 6. Superior incompleto

RENDIA FAMILIAR MENSAL? R\$ _____ **QUAL O Nº DE PESSOAS NA CASA:**

TRABALHA FORA? () 1. sim () 2. não

Qual a atividade? _____

SANEAMENTO

Qual a origem da água de consumo? () 1. rede publica () 2. poço () 3. mina () 4. rio/córrego

Qual o destino do esgoto? () 1. rede publica () 2. fossa () 3. céu aberto () 4. rio/córregos

Qual o destino do lixo de sua casa? () 1. coleta publica () 2. terreno baldio () 3. quintal () 4. Queima

Possui horta em casa? () 1. sim () 2. não

E você que prepara os alimentos? () 1. sim () 2. não () 3. as vezes

ANIMAIS

Possui gatos? () 1. sim () 2. Não

Quantos gatos possui? () 1. um gato () 2. dois gatos () 3. mais que dois gatos

Possui gato com ate um ano de idade () 1. sim () 2. não

O gato sai de casa/apartamento: () 1. sim () 2. não

O gato e alimentado com carnes cruas ou mal passadas? () 1. sim () 2. não

Não tem gato, mas aparecem outros gatos, de fora, no quintal? () 1. sim () 2. Não

Possui cão? () 1. sim () 2. Não

O cão fica solto na rua? () 1. sim () 2. Não

HABITOS DE COMPORTAMENTO

Você mexe com areia/ terra? () 1. sim () 2. Não

Você tem habito de pescar/nadar? () 1.rios () 2.lagos/lagoas () 3.represas/açudes ()
4. não

Você come carne? () 1. sim () 2. não

Come carne crua ou mal passada? () 1. sim () 2. não

Qual o tipo de carne do item anterior? () 1 boi () 2. porco () 3. carneiro () 4. Frango

Você come quibe cru: () 1. sim () 2. Não

Você come churrasco mal passado? () 1. sim () 2. Não

Após cortar a carne como limpa a tabua para depois cortar uma verdura? () 1. lava com
água () 2. lava com água e sabão () 3. não lava

Você come frutas? () 1. freqüente () 2. ocasional () 3. Não

Você come verduras e legumes crus? () 1. frequente () 2. ocasional () 3. não

Você toma leite do sitio: () 1. sim () 2. Não Ferve este leite: () 1. sim () 2.
Não

Qual a origem deste leite? () 1. vaca () 2. Cabra Você come queijo fresco? ()
1. sim () 2. não

Você com linguiça (artesanal ou caipira)? () 1. sim () 2. Não

Já teve alguma doença por vermes? () 1. sim () 2. Não

Já teve verme de porco (solitária)? () 1. sim () 2. Não

VOCÊ SABE O QUE É A TOXOPLASMOSE (DOENÇA DO GATO)?

() 1 SIM

() 2 NÃO

2 – Questionário aplicado para indivíduos diagnosticados com esquizofrenia e para os indivíduos que não são diagnosticados com esquizofrenia

Identificação:			
Data de Nascimento:	Idade:	Peso:	Altura:
Endereço:			
Telefone: ()		Celular: ()	
Estado Civil: Solteiro () Casado () Viúvo () Separado ()			
Escolaridade: Fundamental () Médio () Superior () Técnico ()			
Profissão:			

ESTILO DE VIDA

1 – Possui alguma doença? _____

2 – Faz uso de medicamentos? _____

3 – Tem ou já teve câncer? _____

Quimioterapia: _____ N° de sessões: _____ Radioterapia: _____ N°: _____

4 – Possui algum defeito de nascimento/desordem genética hereditária? _____

5 – Histórico familiar de: Diabetes () Alergia () Hipertensão () Câncer () Aborto ()

Alterações congênitas () Outros: _____

6 – Você e/ou conjugue possui(em) dificuldade para engravidar? _____

7 – Possui filhos? Quantos? Algum apresenta problemas de saúde? Quais? _____

8 – Teve algum filho com nascimento prematuro? _____

9 – Fuma ou já fumou em média 1 cigarro/charuto/cachimbo diariamente pelo menos 1 ano? () sim () não. Se sim quantos por dia? _____

10 – Parou de fumar? Tem quanto tempo? _____

11 – Faz consumo de bebida alcoólica? Com que frequência na semana? Quantidade de copos e garrafas? _____

12 – Ex-etilista? Fazia consumo com que frequência? _____

13 – Pratica exercício físico? Com que frequência? _____

14 – Possui dependência química? Se sim, quais? _____

15 – Possui histórico de dependência química na família? _____

16 – Fez alguma ressonância magnética/tomografia recentemente? _____

17 – Já tomou algum medicamento para toxoplasmose? Se sim, qual? _____

ANEXO

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

FUNDAÇÃO DO ENSINO SUPERIOR DE RIO VERDE - FESURV - UNIVERSIDADE DE													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP													
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA													
Título da Pesquisa: SOROPREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI- TOXOPLASMA GONDII EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ESQUIZOFRENIA: HÁ ASSOCIAÇÃO COM POLIMORFISMOS GENÉTICOS?													
Pesquisador: Juliana Boaventura Avelar													
Área Temática:													
Versão: 2													
CAAE: 45981415.5.0000.5077													
Instituição Proponente: FESURV - Universidade de Rio Verde													
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio													
DADOS DO PARECER													
Número do Parecer: 1.154.009													
Data da Relatoria: 10/07/2015													
Apresentação do Projeto: Toxoplasma gondii é um protozoário de distribuição mundial, com alta prevalência sorológica, podendo atingir em média 70% dos brasileiros e em países como Estados Unidos em média 22,5% de uma população maior de 12 anos. O ser humano pode adquirir a infecção por meio de ingestão de alimentos contaminados com cistos ou oocistos, transfusão sanguínea, transplante de órgãos e transmissão congênita. O diagnóstico sorológico da toxoplasmose é baseado na detecção de anticorpos anti-T. gondii. Estudos que demonstram o envolvimento da infecção congênita de T. gondii na etiologia da esquizofrenia e relatam a detecção de elevados níveis de IgG anti- T. gondii em pacientes com primeira manifestação de esquizofrenia. Há um aumento de três a cinco vezes da incidência de infecção por T. gondii em pacientes psiquiátricos internados do que em pessoas que não apresentem transtornos mentais, sugerindo que alguns sintomas psiquiátricos podem ser causados por essa infecção. Nosso objetivo é avaliar a soropositividade do T. gondii em pacientes diagnosticados com esquizofrenia e associar com polimorfismos dos genes NRG-1, COMT e DISC-1.													
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: R. Augusta Bastos, nº 883 - Ed Sis Rio 2º andar</td> <td>CEP: 75.901-030</td> </tr> <tr> <td>Bairro: sala 10 Centro</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>UF: GO</td> <td>Município: RIO VERDE</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (62)3620-2361</td> <td>Fax: (62)3620-2201</td> <td>E-mail: cep@univ.edu.br</td> </tr> </table>		Endereço: R. Augusta Bastos, nº 883 - Ed Sis Rio 2º andar		CEP: 75.901-030	Bairro: sala 10 Centro			UF: GO	Município: RIO VERDE		Telefone: (62)3620-2361	Fax: (62)3620-2201	E-mail: cep@univ.edu.br
Endereço: R. Augusta Bastos, nº 883 - Ed Sis Rio 2º andar		CEP: 75.901-030											
Bairro: sala 10 Centro													
UF: GO	Município: RIO VERDE												
Telefone: (62)3620-2361	Fax: (62)3620-2201	E-mail: cep@univ.edu.br											

FUNDAÇÃO DO ENSINO
SUPERIOR DE RIO VERDE -
FESURV - UNIVERSIDADE DE



Continuação do Parecer: 1.154.009

Para o diagnóstico sorológico será realizada a técnica de ELISA para pesquisa de anticorpos anti- *T. gondii* IgM e IgG. Serão utilizadas as técnicas do teste do micronúcleo e o ensaio cometa para avaliar os possíveis danos no DNA. As amostras de DNA serão obtidas a partir de linfócitos de sangue periférico para realização da PCR em tempo real com o SYBR® Green PCR Master Mix.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Neste projeto, pretende-se avaliar a soropositividade do *Toxoplasma gondii* em pacientes diagnosticados com esquizofrenia. Nesse sentido, o projeto de pesquisa pretende estabelecer canais de cooperação e intercâmbio entre grupos e centros de pesquisas nacionais e internacionais com atuação nas linhas de investigação do referido projeto.

Objetivo Secundário:

Realizar sorologia (Elisa) para *Toxoplasma* (IgG e IgM) em pacientes esquizofrênicos; Verificar a porcentagem de pacientes esquizofrênicos com toxoplasmose positivo; Avaliar a função comportamental/cognitiva desses pacientes esquizofrênicos comparando os resultados entre os pacientes com toxoplasmose negativa e os com toxoplasmose positivo. Avaliar a soropositividade do *Toxoplasma gondii* em pacientes diagnosticados com esquizofrenia e associar com polimorfismos dos genes *NRG-1* (Neuregulina 1 do Inglês Neuregulin 1), *COMT* (cat ecolumina O-metil transferase do Inglês Catecol- O- Metiltransferase) e *DISC-1* (Gene que codifica a proteína Disrupted In Schizophrenia do Inglês Disrupted In Schizophrenia 1); Verificar a associação entre danos genotóxicos e mutagênicos ocasionados pelos medicamentos utilizados nos tratamentos da esquizofrenia e da infecção por *T. gondii* nos indivíduos estudados. Analisar se há perfis de susceptibilidade para o desenvolvimento de esquizofrenia em pacientes com *T. gondii*;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

os riscos e benefícios foram explicitados a contento.

Endereço: R. Augusta Bastos, nº 883 - Ed São Rio 2º andar
Bairro: sala 10 Centro CEP: 75.901-030
UF: GO Município: RIO VERDE
Telefone: (62)3620-2361 Fax: (62)3620-2201 E-mail: cep@univ.edu.br

FUNDAÇÃO DO ENSINO
SUPERIOR DE RIO VERDE -
FESURV - UNIVERSIDADE DE



Continuação do Parecer: 1.154.009

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

a pesquisa é relevante sob ponto de vista científico e de integração entre instituições de ensino e pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO VERDE, 20 de Julho de 2015

Assinado por:

maria de fatima rodrigues da silva
(Coordenador)

Endereço: R. Augusta Bastos, nº 883 - Ed São Rio 2º andar
Bairro: sala 10 Centro CEP: 75.901-030
UF: GO Município: RIO VERDE
Telefone: (62)3620-2361 Fax: (62)3620-2201 E-mail: cep@univ.edu.br