



**A associação entre infecção crônica por
Toxoplasma gondii e transtorno depressivo no
terceiro trimestre de gestação determina
mudanças no balanço de citocinas pró-
inflamatórias e anti-inflamatórias**

Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas

Departamento de Clínica Médica – Psiquiatria

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Doutorando: Ms Ricardo José Victal de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Mineo

Co-orientadora: Profa Dra Angélica Lemos Debs Diniz

Uberlândia – MG

2019

RICARDO JOSÉ VICTAL DE CARVALHO

A associação entre infecção crônica por *Toxoplasma gondii* e transtorno depressivo no terceiro trimestre de gestação determina mudanças no balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Mineo

Co-orientadora: Profª. Dra. Angélica Lemos
Debs Diniz

UBERLÂNDIA – MG

2019

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

C331 Carvalho, Ricardo José Victal de, 1969-
2019 Associação entre infecção por toxoplasma gondii e transtorno depressivo no terceiro trimestre de gestação determina mudanças no balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias [recurso eletrônico] / Ricardo José Victal de Carvalho. - 2019.

Orientador: Prof Dr José Roberto Mineo.

Coorientadora: Profa Dra Angélica Lemos Debs Diniz.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2019.2501>

Inclui bibliografia.

1. Imunologia. I. Mineo, Prof Dr José Roberto, 1953-, (Orient.). II. Diniz, Profa Dra Angélica Lemos Debs, 1966-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. IV. Título.

CDU: 612.017

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicada
 Av. Amazonas, s/n, Bloco 4C, Sala 4C218 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8672 - www.imunoparasito.ufu.br - coipa@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Defesa de:	Tese de Doutorado número 126 do PPIPA				
Data:	cinco de dezembro de dois mil e dezenove	Hora de início:	14 h 05 min	Hora de encerramento:	16h 49 min
Matrícula do Discente:	11613IPA009				
Nome do Discente:	Ricardo José Victal de Carvalho				
Título do Trabalho:	Associação entre infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> e transtorno depressivo na gestação determina mudanças no balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias				
Área de concentração:	Imunologia e Parasitologia Aplicadas				
Linha de pesquisa:	Métodos Diagnósticos em Doenças Infecciosas e Parasitárias				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Diagnóstico, soroprevalência e controle da infecção por <i>toxoplasma gondii</i> e <i>neospira caninum</i>				

Reuniu-se no bloco 2B Sala 2B216 Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, por conferência web e presencialmente, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, assim composta: Breno Satler de Oliveira Diniz - Universidade de Toronto (conferência web); Érico de Castro e Costa - Instituto Rene Rachou – FIOCRUZ-Minas Gerais (conferência web); Márcia Aires Rodrigues de Freitas - FAMED/UFU; Jair Pereira da Cunha Junior - ICBIM/UFU e José Roberto Mineo - ICBIM/UFU orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Sr. José Roberto Mineo, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a) agradeceu a presença do público, e concedeu ao discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **José Roberto Mineo, Presidente**, em 05/12/2019, às 16:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jair Pereira da Cunha Junior, Professor(a) do Magistério Superior**, em 05/12/2019, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Professor(a) do Magistério Superior**, em 05/12/2019, às 16:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Erico de Castro e Costa, Usuário Externo**, em 05/12/2019, às 16:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Breno Diniz, Usuário Externo**, em 05/12/2019, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1715536** e o código CRC **0C89D0DC**.

Dedico
essa tese à todas as pessoas que fizeram
parte dessa obra, minha família, amigos,
colegas de trabalho, conhecidos próximos ou distantes,
às carentes pacientes que atendemos,
todos a quem meus olhos ou meu pensamento alcançam,
e também aqueles que quando em vez me esqueço,
mas que com certeza estão perto do coração...

Agradecimentos

A Deus pela oportunidade

À Jesus Cristo, Maria e São José pelo carinho

Aos meus pais Célio e Elcy pelo exemplo

Aos meus irmãos Daniela, Fabiana, Luciano, Célio, Paula, João e Ana pela bondade

Aos meus filhos, Diogo, Heitor, Pedro e Maria pela felicidade

À minha mulher Bruna pelo amor

Aos meus familiares presentes em corpo e em alma pela proteção

À Universidade Federal de Uberlândia pela docência

Ao meu orientador Prof Dr José Roberto Mineo pela confiança

À minha co-orientadora Profª Dra Angélica Lemos Debs Diniz pela doçura

Aos professores do Programa de Doutorado pelo ensino

Aos amigos do projeto Profª. Dra Carolina, Ms Tamires, Ms Heber, Ms Lucas, Ms Jaqueline, Aluna Danielly, Residentes de psiquiatria Luan, Talyene e Alírio, pela fundamental colaboração

Aos funcionários dos laboratórios da UFU pelo imprescindível apoio

Ao Prof Dr Ernesto Taketomi pela introdução

Ao Prof Dr Érico Castro pela competência

Ao Prof Dr Breno Satler pelo estímulo

À Profª Dra Márcia Aires pelo dinamismo

Ao Prof Jair Júnior pelo brilhantismo

Aos amigos pela amizade

A mim mesmo pela lição

... que Deus continue nos dando oportunidades!

RESUMO

O transtorno depressivo na gestação é frequente (10-15% em algumas estatísticas) e associado a complicações obstétricas como cuidados inadequados no prenatal, abuso de drogas psicoativas, retardo no crescimento intrauterino, entre outras. Na tentativa de melhor entender os aspectos biológicos dos transtornos mentais, indo um pouco além da clássica teoria dos neurotransmissores, o próximo passo seria a procura de agentes patológicos (patógenos), bem como os aspectos imunológicos associados aos sintomas psicopatológicos. *Toxoplasma gondii* vem sendo associado a alguns transtornos mentais na população geral, e especificamente depressão e ansiedade na gestação. O transtorno depressivo na gestação está associado a alterações no padrão de alguns marcadores imunológico, como as citocinas. O objetivo do trabalho foi investigar a relação entre transtorno depressivo, sorologia positiva para toxoplasmose crônica e a resposta imunológica de citocinas (TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1, IL-6, IL-8, IL-10 e MIF) em 79 gestantes sem diagnóstico de outros transtornos mentais, sem complicações obstétricas ou clínicas, (idade 18-40 anos) no terceiro trimestre da gestação. As gestantes responderam à escala EPDS (Eddinburg Postnatal Depression Scale) durante as consultas de prenatal de rotina, e amostras de sangue foram selecionadas durante as coletas de sangue laboratorial, na rotina do prenatal. Testes Elisa foram utilizados para medidas das citocinas. Como resultados encontramos que, gestantes no terceiro trimestre de gestação, com diagnóstico de transtorno depressivo mostraram padrão de resposta de citocinas diferente (títulos maiores de IL-10, TNF α , TGF β -1 e menores de IL-8) em relação às não deprimidas. Comparando gestantes com sorologia positiva para toxoplasmose crônica, elas mostraram títulos maiores de IL-10 e IL-6, bem como títulos menores de IL-8, em relação àquelas com sorologia negativa. E na associação entre as duas condições clínicas (estar apresentando transtorno depressivo e sorologia positiva para toxoplasmose crônica), mostraram títulos maiores de IL-10, IL-6 e TNF- α ; títulos menores de IL-8 e o que não havia se apresentado nas outras situações, níveis menores de MIF. Concluimos que, na associação entre os três eventos, gestantes no terceiro trimestre de gestação, que apresentam diagnóstico de toxoplasmose crônica e de transtorno depressivo, o padrão de resposta imunomodulatória mostra mudanças significativas nos níveis de citocinas. Porém, tais alterações não seriam suficientes para exacerbar o transtorno depressivo durante a gestação.

Palavras chave: gestação, transtorno depressivo, *Toxoplasma gondii*, citocinas

ABSTRACT

Depressive disorder in pregnancy is frequent (10-15% in some statistics) and associated with some adverse pregnancy outcomes, like inadequate prenatal care, drug abuse, fetal growth restriction, and others. In the way to better understand the biology of mental disorders, besides the neurotransmitter's theories, the next step is to find biological agents (pathogens) as well as immunologic markers associated to psychopathologic symptoms. *Toxoplasma gondii* has been associated with some mental disorders in general population, and depressive disorder and anxiety in pregnancy. Depressive disorder in pregnancy is associated to some immunologic marker changes, like cytokines. We aim to investigate the relation of depressive disorder, positive serology to chronic toxoplasmosis and the cytokine immunologic response (TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1, IL-6, IL-8, IL-10 and MIF) in 79 pregnant women (age 18-40 years) in the third trimester of uncomplicated pregnancy. They answered the EPDS SCALE (Eddinburg Postnatal Depression Scale) during their routine prenatal consults, and blood sample was collected during their routine prenatal periodic exams. Elisa was used to the cytokine levels measurement. The results show that, comparing to pregnant women without depression, pregnant women in the third trimester of gestation, with depressive disorder, shows diferente cytokine response (higher titles of IL-10, TNF- α , TGF- β 1 and smaller titles of IL-8). Compared to pregnant women without positive serology to chronic *T. gondii*, pregnant women with positive serology shows higher titles of IL-10 and IL-6 and smaller titles of IL-8. In the association of the two clinical situations we found higher titles of IL-10, IL-6 and TNF- α ; and smaller titles of IL-8 and specifically MIF. Than, we concluded that, in the association of the tree events, pregnant women in the third trimester of pregnancy, with chronic toxoplasmosis and with depressive disorder diagnosis, the pattern of immunomodulatory immune responses shows expressive changes in the citokynes levels. However, these alterations wouldn't be sufficient to exacerbate the depression during the pregnancy

Key words: pregnancy, depressive disorder, *Toxoplasma gondii*, cytokines

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELA 1 - DD+ (positividade para Transtorno Depressivo); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo); Tg+ (IgG + para *T. gondii*); Tg- (IgG – para *T. gondii*); SD (desvio padrão); p (probabilidade de significância).

TABELA 2 - Análise do balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias comparadas entre si, com os escores de EPDS e com os índices ELISA.

Figura 1 - DD+ (positividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg+ (sorologia IgG positiva para *T. gondii*); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg- (sorologia IgG negativa para *T. gondii*) A: índice ELISA para detecção de IgG para *T. gondii* dos 4 grupos; B: escala EPDS para diagnóstico de Transtorno depressivo dos 4 grupos; C: índice ELISA de acordo com a pontuação na escala EPDS.

Figura 2 - Tg+ (sorologia IgG positiva para *T. gondii*); Tg- (sorologia IgG negativa para *T. gondii*); A – índices ELISA de MIF de pacientes Tg+ e Tg-; B- índice ELISA de IL-10 de pacientes Tg+ e Tg-; C- índice ELISA de IFN- γ de pacientes Tg+ e Tg-; D- índices ELISA de TNF- α de pacientes Tg+ e Tg-; índices ELISA de IL-8 de pacientes Tg+ e Tg-; índices ELISA de IL-6 de pacientes Tg+ e Tg-; índices ELISA de TGF β -1 de pacientes Tg+ e Tg-; H- dosagem de citocinas (IL-6, IL-8 e IL-10) de acordo com o índice ELISA; I –alterações de citocinas associadas aos grupos Tg+.

Figura 3 - DD+ (positividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); A- níveis de MIF nos grupos DD+ e DD-; B- níveis de IL-10 nos grupos DD+ e DD-; C- níveis de IFN- γ nos grupos DD+ e DD-; D- níveis de TNF- α nos grupos DD+ e DD-; E- níveis de IL-8 nos grupos DD+ e DD-; F- níveis de IL-6 nos grupos DD+ e DD-; G- níveis de TGF β -1 nos grupos DD+ e DD-; H- dosagem de citocinas de acordo com o escore da escala EPDS; I- alterações de citocinas presentes nos grupos DD+.

Figura 4 - DD+ (positividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg+ (sorologia IgG positiva para *T. gondii*); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg- (sorologia IgG negativa para *T. gondii*); A- níveis de MIF nos quatro grupos; B- níveis de IL-10 nos quatro grupos; C- níveis de IFN- γ nos quatro grupos; D- níveis de TNF- α nos quatro grupos; E- níveis de IL-8 nos quatro grupos; F- níveis de IL-6 nos quatro grupos; G- níveis de TGF β -1 nos quatro grupos.

Figura 5 - Sumário dos principais resultados obtidos no presente estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

CID 10 – CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS VERSÃO 10

IgG – IMUNOGLOBULINA G

IgM – IMUNOGLOBULINA M

ELISA – ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO

IL-6 – INTERLEUCINA 6

IL-8 – INTERLEUCINA 8

IL-10 – INTERLEUCINA 10

IL-12 – INTERLEUCINA 12

IL-27-INTERLEUCINA 27

IFN- γ – INTERFERON GAMA

TNF- α – FATOR DE NECROSE TUMORA ALFA

IFN- β 1- – INTERFERON BETA-1

MIF – FATOR DE INIBIÇÃO DA MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGOS

NO – ÓXIDO NÍTRICO

Th1-LINFÓCITO T HELPER 1

Th2-LINFÓCITO T HELPER 2

NKs – LINFÓCITOS NATURAL KILLER

PCR – PROTEÍNA C REATIVA

TCD4 – LINFÓCITO TCD4

TCD8 – LINFÓCITO TCD8

MHC – COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

IDO – ENZIMA INDOLAMINA 2,3- DIOXIGENASE

RNA_m-RNA MENSAGEIRO

MCP-1/CCL2-PROTEÍNA QUIMIOTRATIVA DE MONÓCITOS

IL-8/CXCL8-INTERLEUCINA 8

IL-4-INTERLEUCINA 4

IL-2R-RECEPTOR DE IL-2

C-C LIGAND 2-QUIMIOCINA LIGANTE 2

IL-18-INTERLEUCINA 18

IL-1 β -INTERLEUCINA 1 BETA

IL-5-INTERLEUCINA 5

CCL3-QUIMIOCINA LIGANTE 3

EPDS – ESCALA DE DEPRESSÃO PÓS PARTO DE EDINBURGO

Tg+ – SOROLOGIA IgG POSITIVA PARA *Toxoplasma gondii*

Tg - – SOROLOGIA IgG NEGATIVA PARA *Toxoplasma gondii*

DD+ – POSITIVIDADE NA ESCALA EPDS PARA DEPRESSÃO

DD - – NEGATIVIDADE NA ESCALA EPDS PARA DEPRESSÃO

ELISA-ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO

UFU-UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

pH-POTENCIAL HIDROGENIÔNICO

STAg-ANTÍGENO SOLÚVEL DE TOXOPLASMA

PBS-T-TAMPÃO FOSTATO SALINO

DO-DENSIDADE ÓPTICA

IE-ÍNDICE ELISA

CBA-CITOMETRIA DE FLUXO

pg/mL-PICOGRAMAS POR MILILÍTRO]

SD – DESVIO PADRÃO

p – PROBABILIDADE DE SIGNIFICÂNCIA

SUMÁRIO

1-Introdução.....	16
1.1-Transtornos mentais e transtorno depressivo	16
1.2-Transtornos mentais na mulher	18
1.3-Transtornos mentais na gestação.....	18
1.3.1-Transtorno depressivo na gestação.....	19
1.4- <i>Toxoplasma gondii</i> e Toxoplasmose	20
1.5-Toxoplasmose na gestação	21
1.6-Correlação entre infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> e transtornos mentais	23
1.6.1-Correlação entre infecção por <i>Toxoplasma gondii</i> e depressão na gestação	25
1.7-Adaptação da resposta imune na gestação.....	25
1.8-Citocinas associadas à infecção cerebral crônica por <i>Toxoplasma gondii</i>	27
1.9-Citocinas associadas aos transtornos depressivos.....	27
1.10-Citocinas associadas aos transtornos depressivos na gestação	29
2-Justificativa.....	29
3-Objetivos	31
3.1-Objetivo geral.....	32
3.2-Objetivos específicos.....	32
4-Pacientes, materiais e métodos	32
4.1-Aspectos éticos.....	32
4.2-Locais de realização do estudo	32
4.3-Grupo de gestantes	33
4.3.1-Critérios de exclusão	33
4.4-Procedimentos.....	33
4.4.1-Procedimentos ambulatoriais	33
4.4.2-Procedimentos laboratoriais.....	34
4.4.2.1-Ensaio imunoenzimático (ELISA)	35
4.4.2.1.1-ELISA indireto IgG	35
4.4.2.2-Dosagens de citocinas.....	36
4.4.2.3 – Conservação das amostras de soro.....	36
4.5-Apresentação dos dados e análise estatística	36
5-Resultados	38
5.1-Dados demográficos das gestantes.....	38

5.2-Characterização dos grupos e avaliação da associação entre diagnóstico de Transtorno depressivo pela escala EPDS e sorologia para <i>Toxoplasma gondii</i> por ELISA.....	39
5.3-Análise dos níveis de citocinas associados à positividade de IgG para <i>T. gondii</i>	40
5.4-Análise dos níveis de citocinas associados ao escore ≥ 11 na escala EPDS (DD+) ou ≤ 11 (DD-)	41
5.5-Análise dos níveis de citocinas na associação entre positividade na escala EPDS ≥ 11 (DD+) e sorologia positiva IgG para <i>T. gondii</i> (Tg+).....	42
5.6-Análise do balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias comparadas entre si, com os escores de EPDS e com os índices ELISA (Tabela 2)	43
6-Discussão	44
7-Limitações e vantagens	47
8-Conclusão	478
9-Anexos	499
9.1-Aprovação do CEP e Termo de consentimento livre e esclarecido	4949
9.2-Questionário demográfico	5050
9.3-Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS).....	5151
9.4-Validação da Escala de Depressão Pós-natal de Edinburgo (EPDS).....	544
10-Referências	56

1-Introdução

1.1-Transtornos mentais e transtorno depressivo

A Saúde Mental é um dos integrantes da definição de saúde e bem-estar da Constituição da Organização Mundial de Saúde (OMS): “saúde é um estado de completo bem estar físico, mental e social, e não somente ausência de doença”.

Com impacto não somente para a saúde mental, mas para a saúde como um todo, e sendo reconhecido como um problema de saúde pública, os transtornos mentais são afetados e afetam outras doenças como o câncer, doenças cardíacas, infecções pelo HIV e AIDS. Evidências apontam que o Transtorno Depressivo é um fator predisponente para várias doenças clínicas, como Infarto do Miocárdio e o Diabetes, e sendo esses, fatores que pioram o estado depressivo¹.

Segundo dados da OMS, indivíduos portadores de transtornos mentais apresentam altas taxas de adoecimento e mortalidade. Por exemplo, pessoas com Transtorno Depressivo ou Esquizofrenia têm de 40 a 60% a mais de chance de morrer precocemente do que a população geral. O suicídio, entendido na maioria das vezes como sendo consequente de um transtorno mental não diagnosticado e não tratado, é a segunda causa mais comum de morte entre jovens (15-29 anos) ao redor do mundo (OMS).

A depressão atualmente atinge mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades ao redor do mundo, sendo a doença mais incapacitante da atualidade².

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde em sua décima edição, designada pela sigla CID-10 - em inglês: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD*³ fornece códigos relativos à classificação de doenças e de uma grande variedade de sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para ferimentos ou doenças.

É a classificação de uso mundial, e em Psiquiatria encontramos os principais grupos de doenças:

F00-F09: Transtornos mentais orgânicos, incluindo os sintomáticos

F10-F19: Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas

F20-F29: Esquizofrenia, transtornos esquizotípico e delirantes

F30-F39: Transtornos de humor (afetivos)

F40-F49: Transtornos neuróticos, relacionados ao estresse ou somatoformes

F50-F59: Síndromes comportamentais associadas a distúrbios fisiológicos e fatores físicos

F60-F69: Transtornos de personalidade e de comportamento em adultos

F70-F79: Retardo mental

F80-F89: Transtornos do desenvolvimento psicológico

F90-F98: Transtornos emocionais e de comportamento com início ocorrendo habitualmente na infância e adolescência

F99: Transtorno mental não especificado

O grupo de interesse do nosso estudo foi:

F30-F39: especificamente: F32: Episódio depressivo

Os critérios diagnósticos presentes na CID10 para o transtorno são:

F32:

- humor deprimido
- perda de interesse e prazer
- energia reduzida levando a fadigabilidade aumentada e atividade diminuída
- cansaço marcante após esforços leves
- concentração e atenção reduzidas
- autoestima e autoconfiança reduzidas
- ideias de culpa e inutilidade
- visões desoladas e pessimistas do futuro
- ideias ou atos auto lesivos ou suicídio
- sono perturbado
- apetite diminuído

1.2-Transtornos mentais na mulher

Os transtornos mentais na mulher apresentam muitas características peculiares ao sexo feminino. Várias são as diferenças epidemiológicas, etiológicas, fatores de risco, de curso clínico e prognósticas, além da resposta terapêutica^{4,5}.

Algumas mulheres predispostas, nos períodos de oscilação hormonal fisiológica no ciclo de vida da mulher (menarca, período pré-menstrual, gestação, puerpério e climatério), apresentam risco aumentado para manifestação de sintomatologia psíquica⁶.

Estatisticamente, mulheres apresentam duas vezes mais chances do que os homens a desenvolver um Transtorno Depressivo durante a vida, existindo diferenças significativas em relação aos sintomas apresentados, mulheres apresentando maior predisposição ao desenvolvimento de depressão atípica (ganho de peso e sonolência excessiva), maior comorbidade com Transtornos Ansiosos, Transtornos Alimentares e queixas somáticas⁷.

Como fatores de risco para depressão são evidenciados baixa auto estima, alta tendência para vergonha e ruminação, altas taxas de fatores estressores interpessoais, eventos associados a qualquer tipo de violência, abuso sexual na infância, diferenças de gênero e discriminação⁷.

Mulheres com transtornos mentais são mais estigmatizadas, e menos propensas a participar de programas de saúde preventivos ante natais, perinatais e pós-natais (OMS).

1.3-Transtornos mentais na gestação

A gestação é um período de realização dos sonhos, encantos e beleza, no ciclo de vida da mulher. No entanto, uma parcela considerável dessas gestantes irá ser acometida por algum transtorno mental. O velho mito de que a gestação tenderia a proteger as mulheres dos transtornos mentais não é mais aceito. Estatísticas mostram que os transtornos mentais são muito prevalentes durante a gestação e puerpério.

Outro conceito importante é que a gestação, por si só, não aumentaria o risco para o aparecimento ou piora dos transtornos mentais pré-existentes⁸, e, portanto, alguns outros fatores estariam relacionados à piora dos sintomas gestacionais e puerperais.

Segundo dados da OMS, em países de baixa renda, uma em cada seis mulheres grávidas apresenta algum tipo de transtorno mental⁹. Violência física e emocional seriam fatores associados importantes para tais transtornos.

Os estudos sobre o conhecimento na condução dos casos, bem como nas indicações de uso ou não de medicações, mostram implicações no que diz respeito ao risco de recaídas, por exemplo, em pacientes cujas medicações são suspensas abruptamente, sem evidências suficientes, levando a riscos tanto obstétricos quanto neonatais. Gestantes com diagnóstico de Transtorno Bipolar do Humor têm um risco altíssimo (em torno de 70%) de apresentar ao menos um episódio de humor ao longo da gestação, sendo o risco maior naquelas que descontinuem o tratamento (85,5%), do que entre as que mantêm (37%)¹⁰.

Dados do Brasil, em 2014, apontaram que, em um serviço de atenção primária na região metropolitana de São Paulo, de 300 gestantes avaliadas, 76 tiveram um possível diagnóstico de transtorno mental (25,3%), 46 um diagnóstico de depressão/distímia (15,3%) e 58 um diagnóstico de ansiedade/transtorno de pânico (19,3%)¹¹.

Estudamos um dos mais prevalentes transtornos mentais na gestação:

1.3.1-Transtorno depressivo na gestação:

Na evolução histórica da psiquiatria, talvez o quadro primeiramente reconhecido e diagnosticado, e portanto, inicialmente mais estudado, foi a depressão puerperal. Posteriormente passou-se a dar mais atenção ao quadro da depressão na gestação, que pode estar presente em 10-15%¹²⁻¹³ das gestações (em países em desenvolvimento como o Brasil podendo chegar a 25%¹⁴⁻¹⁶). Seu diagnóstico pode ser dificultado, pois alguns sintomas depressivos somáticos fora do período gestacional se assemelham a alterações fisiológicas deste período como alteração do sono ou da fome, cansaço físico fácil, diminuição da libido, dores e desconfortos em diversos sistemas. São valorizados sintomas como humor deprimido, choro fácil, labilidade afetiva, irritabilidade, perda de interesse pelas atividades habituais, sentimentos de culpa e capacidade de concentração prejudicada¹⁷.

Inúmeros fatores de risco estariam associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos na gestação: ansiedade materna, evento de vida estressor, história de depressão prévia, precário suporte social, violência doméstica, gravidez não planejada, dificuldades financeiras, baixo nível educacional, ser muito jovem, precárias condições de moradia, pouca qualidade nos relacionamentos em geral, uso de tabaco ou álcool ou drogas ilícitas, passado obstétrico complicado, sendo os principais: Transtornos Ansiosos, eventos de vida negativos, pouco suporte social e dificuldades maritais¹⁸.

O Transtorno depressivo não tratado durante a gestação está correlacionado com complicações obstétricas como baixo ganho de peso pela gestante, baixa aderência ao pré-natal, aumento do uso de substâncias psicoativas e a prematuridade fetal¹⁹, recém nascido de baixo peso, retardo no crescimento intrauterino, risco do desenvolvimento de pré-eclâmpsia e aumento da probabilidade da necessidade de ser realizado um parto cesariana²⁰. A depressão na gestação é um dos principais fatores de risco para a depressão pós-parto²¹.

Durante a gestação, os hormônios progesterona, estradiol e testosterona aumentam seus níveis de maneira significativa, implicando em grande impacto para o humor (em algumas mulheres predispostas) e a resposta imunológica da gestante²².

Em relação à CID10, a mesma não traz uma classificação específica relacionada a transtornos mentais na gestação, portanto, é usada a mesma classificação universal para o Transtorno Depressivo (F32).

1.4-Toxoplasma gondii e toxoplasmose

Toxoplasma gondii é um protozoário intracelular obrigatório do filo Apicomplexa, de distribuição mundial, sendo o agente etiológico da patologia (zoonose) toxoplasmose. Estima-se que um terço da população mundial já foi infectada por este parasito²³, e estudos apontam de 10 a 90% de positividade em sorologias de algumas amostras populacionais²⁴.

No Brasil, a prevalência de anticorpos IgG na população geral varia, como exemplo, de 54% na região Centro-Oeste a 75% na região Norte²⁵.

Este parasito tem como hospedeiro definitivo os felídeos, em cujo epitélio intestinal ocorre o ciclo sexuado. O ciclo assexuado ocorre em um número significativo de animais de sangue quente, e que por isto são denominados hospedeiros intermediários, incluindo a espécie humana²⁶.

A infecção humana pelo parasito pode ocorrer através da ingestão de cistos presentes na carne não cozida adequadamente, através de oocistos presentes nas fezes de gatos (contaminação de alimentos ou água) ou pela forma transplacentária (congenita)²⁵.

De maneira geral, a toxoplasmose em adultos saudáveis é assintomática, mas nos casos de imunodepressões (AIDS, pacientes transplantados), ou na gestação (congenita), pode determinar o aparecimento de sintomas graves e comprometedores^{27,28}.

A infecção pelo parasito geralmente passa despercebida, mas poderia se assemelhar a uma gripe e causar febre, linfadenopatia, dor muscular, hepatoesplenomegalia, rash cutâneo, evoluindo com cura espontânea ou complicações em pacientes imunocomprometidos como lesões oculares, encefalite, coriorretinite, pneumonite e miocardite²⁹.

A toxoplasmose pode ser classificada em aguda, sub-aguda ou crônica (latente), de acordo com a presença dos anticorpos IgM e IgG³⁰.

Tanto a imunidade celular quanto a imunidade humoral têm importância crítica na resposta contra o parasito. Outros fatores como fator Rh, hormônios andrógenos e dopamina estão diretamente relacionados com a susceptibilidade ou resistência do hospedeiro^{31,32}.

As alterações hormonais ocorridas, em especial a alteração dos níveis de testosterona nas fêmeas infectadas, aumentam a susceptibilidade das mesmas à infecção³².

1.5-Toxoplasmose na gestação

A infecção da gestante pelo parasito, durante a gestação pode levar a várias e sérias complicações (toxoplasmose congênita) para o feto, como o óbito fetal, abortamento, retardo mental, epilepsia e cegueira^{33, 34}.

O parasito pode atingir o concepto por via transplacentária sendo os danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasito, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra. Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre da gestação, a ocorrência da transmissão vertical é menor que no terceiro trimestre, contudo a gravidade da doença no neonato é reconhecidamente maior³⁵.

As taxas de transmissão para o feto, em uma primeira infecção pelo *T. gondii* na gestação, em relação aos trimestres da gestação, são de 25%, 54% e 65%, respectivamente³⁶.

O risco de adquirir toxoplasmose durante a gestação correlaciona-se a três fatores principais: a prevalência na comunidade, o número de contatos com uma fonte de infecção e o número de mulheres susceptíveis na comunidade²⁶.

A transmissão para o feto ocorre predominantemente em mulheres que adquiriram a primeira infecção durante a gestação^{37,38}.

A infecção em mulheres imunocompetentes antes da gestação, conferiria imunidade para prevenir a transmissão do parasito para o feto³⁹.

No entanto, tal imunidade não protegeria totalmente contra consequências severas para o feto, tanto de uma reativação da forma latente da infecção em uma gestante imunocomprometida, quanto de uma reinfeção por uma cepa diferente de parasito^{40, 41}.

O diagnóstico da infecção materna é feito pelo perfil sorológico da doença, por anticorpos IgM e IgG. Como IgM pode ficar positivo por até 18 meses após uma infecção, utilizam-se os métodos de avidéz de anticorpos IgG, sendo a baixa avidéz (<30%) para infecções que ocorreram nas últimas 12 semanas e a alta avidéz (>60%) para aquelas ocorridas há mais de 12 semanas²⁶.

No Brasil, a prevalência de gestantes soropositivas para IgG anti-*T. gondii* no Rio de Janeiro é de 77,1%⁴², Pernambuco 69,4%⁴³, Rio Grande do Sul 74,5%⁴⁴, Bahia 64,9%⁴⁵ e Paraná 67%⁴⁶.

Um trabalho da Organização Mundial da Saúde⁴⁷ estimou que, a probabilidade de uma gestante soroconverter para IgM contra o parasito *T. gondii*, durante a gestação,

é em média de 19,9% (15,4 - 24,3%). E se acrescentarmos os aumentos dos níveis de IgG a essa soroconversão, as taxas chegariam a 28,1%.

Durante a gestação ocorre uma adaptação imunológica necessária para a tolerância aos aloantígenos paternos, permitindo a implantação placentária e o desenvolvimento dos tecidos fetais.

A placenta participa na transferência dos substratos para o feto, mas também na modulação de tal resposta imune adaptativa para a prevenção da rejeição fetal. Ela produz hormônios que alteram a fisiologia materna e formam uma barreira contra o sistema imune materno⁴⁸ e tem um importante papel protetor contra a transmissão materno fetal do parasito⁴⁹.

Mudanças hormonais como o aumento dos níveis de progesterona determinam inibição dos níveis de TNF- α , IL-12 e na produção macrofágica de NO, e aumento na produção de IL-10 por células dendríticas, regulando a resposta imune celular por Th1⁵⁰. Estradiol participa da resposta imune diminuindo a atividade de Nks, e a produção de IL-6⁵¹. Ele também aumenta a produção de intermediários reativos do oxigênio, inibe os níveis de TNF- α e a produção de IFN- γ ⁵².

Em nossa tese, trabalhamos com casos de toxoplasmose crônica na gestação, e não com casos de toxoplasmose aguda.

1.6-Correlação entre infecção por *Toxoplasma gondii* e transtornos mentais

Ainda não são claros os fatores etiológicos associados aos transtornos mentais. São associadas causas genéticas, psicológicas, ambientais, sociais, espirituais e também as biológicas. A pesquisa por fatores biológicos etiológicos é de grande interesse na área da saúde mental.

Os principais estudos acerca dos transtornos mentais trazem teorias que associam os transtornos mentais com os neurotransmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina. No entanto, o reconhecimento dos sintomas “seeking behavior”, que seriam os sintomas “depressivos” associados aos quadros clínicos condicionados geralmente por infecções agudas, bem como as repercussões no humor associadas aos usos de imunomoduladores (nas patologias hepáticas, por exemplo), sugerem a possibilidade da participação de outros componentes na fisiopatologia dos transtornos, como os aspectos infecciosos, inflamatórios e imunológicos.

Nos últimos 20 anos, estão sendo reconhecidas as associações entre infecções virais (Citomegalovirus, Herpes Virus), ou parasitos (toxoplasmose latente), e transtornos mentais, sendo alguns deles, entre vários outros:

- Esquizofrenia⁵³⁻⁵⁶
- Transtornos do humor⁵⁷
- Transtornos de personalidade⁵⁸
- Doença de Alzheimer⁵⁹
- Transtorno obsessivo-compulsivo⁶⁰
- Transtornos ansiosos⁶¹
- Transtorno depressivo⁶²⁻⁶⁴
- Distúrbios cognitivos⁶⁵⁻⁶⁸

A antiga percepção que o “estado dormente” do parasito, cistos em músculos e no cérebro, tenderia a não apresentar nenhum tipo de manifestação, vem sendo revista. Em biologia, a “teoria da manipulação”, mostra as mudanças de comportamento do rato (hospedeiro intermediário) infectado por *T. gondii* (perda do medo da urina do gato – “fatal attraction”; tempo prolongado de reação; maior movimentação motora) expondo-o ao gato (hospedeiro definitivo), na tentativa de fechamento do ciclo do parasito^{69,70}.

Existem várias hipóteses do papel do parasito associado a esses transtornos, podendo ser através da localização do cisto no tecido cerebral, a diminuição do funcionamento neuronal, determinação de apoptose, alterações proteicas neuronais ou a produção de dopamina^{71,72}.

Uma das hipóteses mais interessantes da explicação dos efeitos neuromoduladores do *T. gondii* está baseada na capacidade dos cistos do parasita em interferir no metabolismo da dopamina. O parasito possui genes que codificam a enzima tirosina hidroxilase, que participa na síntese da molécula de dopamina⁷³.

A quantidade de dopamina produzida em células infectadas é cerca de três vezes maior do que nas não infectadas⁷⁴, levando à hipótese do excesso de dopamina cerebral interferir em funções como locomoção, cognição, memória, humor e comportamento⁷⁵.

O parasito codifica também outra enzima, triptofano hidroxilase, que participa na síntese de serotonina. Ainda são controversas as alterações na produção da serotonina, pois os níveis de serotonina e ácido 5-hidroxiindolacético parecem não ser alterados em camundongos⁷⁶, e também os níveis de serotonina parecem estar diminuídos em humanos⁶⁴.

O mecanismo fisiopatológico no qual *T. gondii* determina mudanças no humor ainda não está claramente elucidado⁶⁴. Parece que nos casos de sintomas psicóticos, o possível mecanismo envolvido seja o efeito direto do parasito na função neuronal e na síntese de dopamina⁷⁷. Outro mecanismo proposto vem sendo o efeito colateral da resposta imune contra o parasita, tendo em vista os relatos da associação entre mudanças nos níveis de citocinas e transtornos de humor^{78,79}.

1.6.1-Correlação entre infecção por *Toxoplasma gondii* e depressão na gestação

Ainda são escassas as informações acerca desse tema. Num trabalho de Groer et al, 2011, que serviu de estímulo para essa tese, os autores evidenciaram a correlação entre a infecção crônica por *T. gondii* e Transtornos depressivo e ansiosos na gestação, principalmente nas gestantes com altos títulos de IgG⁶¹. O mesmo achado foi feito por Shiadeh em 2016, tanto na susceptibilidade, quanto na gravidade dos casos com toxoplasmose crônica. Porém ainda existem algumas controvérsias nesse tema⁸⁰.

1.7-Adaptação da resposta imune na gestação

Em 1952, Sir Peter Medawar⁸¹, um biólogo nascido no Brasil, propôs em um Simpósio da Sociedade de Biologia Experimental, o conceito da adaptação imune na gestação, sendo semelhante a um modelo “enxerto-hospedeiro” (visto em outras situações clínicas), como forma de proteção dos tecidos fetais “antigênicos” no organismo materno. Outra teoria até então vigente, seria a da mudança do padrão de resposta imune Th1 (imunidade celular) para Th2 (imunidade humoral), também no sentido de proteção fetal, ao longo de toda a gestação.

Recentemente, outra teoria vem sendo proposta: a adaptação imune na gestação acompanharia os trimestres de gestação, sendo um primeiro trimestre com um padrão inflamatório de resposta (associado à implantação do embrião), passando por um segundo trimestre com padrão anti-inflamatório (crescimento e desenvolvimento do feto), até chegar a um terceiro trimestre com padrão inflamatório novamente (promoção do trabalho de parto e parto)⁸².

As citocinas estudadas (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , TGF- β 1 e MIF), bem como vários outros componentes (imunológicos e hormonais), participam de toda essa

adaptação imune na gestação, e apresentam mudanças de padrões associados tanto ao quadro depressivo gestacional, bem como à presença do parasito *T. gondii*.

IL-6 é uma citocinas pró-inflamatória que induz linfócitos T, participa na síntese de proteína c reativa (PCR) e na diferenciação de células B. É altamente expressa nos tecidos deciduais, placenta, membranas fetais e líquido amniótico. Suas principais funções na gestação são implantação do embrião, e desenvolvimento da placenta, assim como adaptações imunes necessárias para a continuidade da gestação⁸³.

IL-8 é uma citocina pró-inflamatória produzida no tecido do colo uterino humano, e participa do esvaecimento e dilatação durante o trabalho de parto⁸⁴. Na adaptação fisiológica da gestação, os níveis de IL-8 mostram uma curva em U, apresentando-se com níveis elevados no primeiro trimestre, diminuição no segundo e então retornando a níveis aumentados ao final da gestação⁸⁵.

IL-10 é uma citocinas anti-inflamatória e imunossupressora importante na tolerância da interface materno-fetal⁸⁶. Níveis diminuídos de IL-10 estão associados a pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo e parto prematuro.

TNF- α é uma citocinas pró-inflamatória associada aos mecanismos inflamatórios da implantação do embrião, formação da placenta e desfecho da gestação. É secretada por células da imunidade inata, mas também por células da placenta. Um balanço entre TNF- α e IL-10 é fundamental para a manutenção da gestação⁸⁷.

MIF (macrophage migration inhibitory factor) é uma citocina pró-inflamatória clássica de ampla distribuição, promovendo imunidade inata e adaptativa por ativação de macrófagos e linfócitos T⁸⁸. É responsável pela inibição da migração randômica dos macrófagos durante resposta de hipersensibilidade tardia. Na mulher, participa da ovulação⁸⁹, ciclo menstrual⁹⁰, fase inicial da gestação⁹¹, é encontrada no ovário, tuba, no endométrio uterino⁹², expresso em tecidos de estágios pré-implantação e implantação embrionária^{90,91}, e presente em membranas fetais, líquido amniótico e placenta⁹³. Tem papel importante na ativação de macrófagos e monócitos no espaço intervilososo⁹⁴, porém parece não ser essencial para o estabelecimento e manutenção da gestação, pois fêmeas de camundongos MIF-/- são férteis e embriões têm desenvolvimento normal⁹⁵.

1.8-Citocinas associadas à infecção cerebral crônica por *Toxoplasma gondii*

Após a infestação aguda por *T. gondii* na forma de taquizoítos, a resposta imune bem como a adaptação fisiopatológica do parasito, levam ao desenvolvimento de formas bradizoítas, presentes em cistos que se localizam nos tecidos musculares, olhos e cérebro.

A resposta imune cerebral ao estágio crônico do parasito, no sentido de evitar sua replicação, envolve praticamente os mesmos mecanismos efetores da resposta ao estágio agudo da doença, celular tipo 1, com produção de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ pelas células da micróglia, linfócitos TCD4 e TCD8, bem como anti-inflamatórias como IL-10 e IL-27⁹⁶.

IFN- γ controla a replicação do parasita através da estimulação da degradação dos vacúolos parasitóforos, aumento da expressão de genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e apresentação de antígenos, bem como aumento da regulação de outros fatores antiparasitários, como as enzimas óxido nítrico sintetase e indolamina dioxigenase⁹⁶.

A resposta imune durante a infecção por *T. gondii* produz citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α , IFN- γ , MIF e IL-8, bloqueando o crescimento do parasito por estresse oxidativo⁹⁷⁻⁹⁹. Curiosamente, alterações dos níveis de citocinas como IL-6, TNF- α , IFN- γ , MIF, IL-17, TGF- β 1 e IL-8^{78,100-102} estão correlacionadas com transtornos mentais. Acerca dos transtornos de humor associados as doenças infecciosas, relatos sugerem que a resposta imune contra *T. gondii* pode desencadear sintomas depressivos através da modulação de serotonina⁶⁴. Existem relatos de que durante a infecção por *T. gondii*, a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 and TNF- α levaria à ativação de linfócitos Th cells o que resultaria na secreção de IFN- γ , induzindo a ativação de IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) e consequente depleção de triptofano, com redução dos níveis cerebrais de serotonina⁶⁴.

1.9-Citocinas associadas aos transtornos depressivos

Na década de 90, um pesquisador chamado Smith lançou dois papers: “The macrophage theory of depression”¹⁰³, e “The Immune System is a Key Factor in the

Etiology of Psychosocial Disease”¹⁰⁴, um dos inícios dos estudos da associação entre sintomas do humor e processos infecciosos e aspectos imunológicos.

Posteriormente, Maes et al.¹⁰⁵ sugeriram a participação das citocinas nos sintomas psíquicos.

Temporalmente citando, as revisões e seguimentos das pesquisas sobre citocinas nos transtornos depressivos mostram grande heterogeneidade nos modelos de estudos, e resultados encontrados:

-2010: Dowlatti et al metanalisaram 24 estudos com pacientes deprimidos e as evidências mostraram um aumento de TNF- α e IL-6 como único achado relevante¹⁰⁶.

-2015: Haapakoski et al metanalisaram 58 estudos com pacientes deprimidos, encontrando evidências de aumento de IL-6 e PCR como achado relevante¹⁰⁷.

-2016: Eyre et al realizaram metanálise de 15 estudos que analisaram ≥ 3 citocinas, e encontraram evidências de maiores concentrações de MCP-1/CCL2 e nenhuma diferença nas concentrações de IL-8/CXCL8¹⁰⁸

-2017: Pariante evidenciou aumento da expressão de RNAm de IL-1, IL-6, TNF- α e MIF, bem como a diminuição da expressão de RNAm para IL-4¹⁰⁹

-2017: Kohler et al, em uma metanálise de 82 estudos, encontrou evidência de aumento dos níveis de: IL-6, TNF- α , IL-10, soluble IL-2R, C-C ligand 2, IL-13, IL-18, IL-12, antagonista do receptor de IL-1, receptor solúvel de TNF- α ; e diminuição dos níveis de: IFN- γ . Não houve alteração significativa de: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, receptor solúvel de IL-6, IL-5, CCL-3, IL-17 e TGF- β 1¹¹⁰

-2018: Lamers et al em um estudo de corte e longitudinal de 6 anos, encontraram evidências de aumento de IL-6 (em mulheres, altos níveis em um corte inicial, como preditor de curso crônico do transtorno depressivo), mas não encontraram evidências de aumento de PCR¹¹¹

-2019: Chu et al, em um estudo de coorte, analisando crianças aos 9 anos de idade e aos 18 anos de idade, encontraram evidências de IL-6 associados a sintomas depressivos específicos, como variação do humor diurno, dificuldade de concentração, fadiga a alterações do padrão de sono. PCR não mostrou evidências consistentes associadas a sintomas específicos¹¹²

-2019: Huang et al, em um estudo longitudinal de 7 anos com gêmeos, encontrou evidências de associação bidirecional entre IL-6 e depressão: níveis elevados podem ser muito mais um fator de risco do que uma consequência do transtorno depressivo (principalmente em gêmeos homozigotos), enquanto com PCR seria o contrário, muito

mais um fator de risco do que uma consequência (principalmente para gêmeos dizigotos)¹¹³.

No Brasil, Miranda et al. relataram aumento dos níveis de IL-6 em pacientes com sintomas depressivos¹¹⁴.

1.10-Citocinas associadas aos transtornos depressivos na gestação

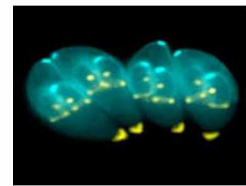
Ainda pouco se sabe sobre o papel das citocinas no transtorno depressivos na gestação. Assim como algumas evidências relatam o aumento de determinadas citocinas em pacientes com sintomas depressivos não relacionados à gestação, (aumento de IL-6 e TNF- α)¹⁰⁶ tal achado foi confirmado também em gestantes¹¹⁵. Tais citocinas mostram um aumento ao longo da gestação, e também no pós-parto⁸⁸, sendo a severidade dos sintomas associados a uma equivalência relativa com tal aumento¹¹⁵.

2-Justificativa

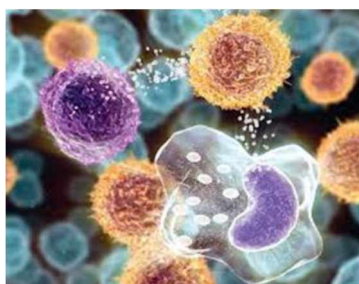
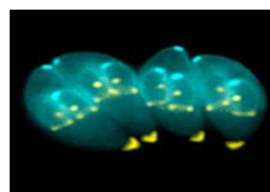
Justificou-se o desenvolvimento do presente projeto de pesquisa tendo em vista - a distribuição mundial do parasito sua alta prevalência (10 a 90%), a necessidade de aprofundamento no esclarecimento dos fatores etiológicos biológicos dos transtornos mentais, a incidência relativamente alta de transtornos mentais na gestação (10-15%), os esclarecimentos na tentativa de evitar as graves complicações decorrentes de tais transtornos para a gestante e o bebê e a necessidade de estudo e pesquisa na correlação entre *T. gondii* e a geração de sintomas psíquicos.

3-Hipóteses

3.1- O transtorno depressivo no terceiro trimestre de gestação está associado à infecção materna crônica por *Toxoplasma gondii*?



3.2- O transtorno depressivo no terceiro trimestre de gestação, associado à infecção materna crônica por *Toxoplasma gondii*, promove mudanças no balanço de citocinas?



3-Objetivos

3.1-Objetivo geral

Investigar a associação entre a infecção por *T. gondii* e transtornos mentais na gestação, buscando adquirir conhecimento acerca da identificação de fatores biológicos e etiológicos dos transtornos mentais na gestação

3.2-Objetivos específicos

3.2.1-Determinar a associação entre infecção crônica por *T. gondii* e o diagnóstico de Transtorno Depressivo nas gestantes

3.2.2-Determinar os possíveis mecanismos imunopatológicos e psicopatológicos associados à infecção crônica por *T. gondii* e ao Transtorno Depressivo na gestação

3.2.3-Determinar as possíveis associações entre dosagem de citocinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, MIF, TNF- α , IFN- γ , TGF β -1), diagnóstico de Transtorno Depressivo na gestação e infecção crônica por *T. gondii*

4-Pacientes, materiais e métodos

4.1-Aspectos éticos

O trabalho de pesquisa seguiu as normas do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Uberlândia (protocolo #CAAE 55483716.2.0000.5152), tendo sido submetido à Plataforma Brasil.

4.2-Locais de realização do estudo

O trabalho de seleção e coleta de dados foi realizado no Ambulatório de Pré-natal e puerpério, que é realizado no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do

Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período de 2016 a 2018.

Os exames laboratoriais e a análise estatística foram realizados no Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia.

4.3-Grupo de gestantes

As gestantes foram convidadas a participar do trabalho de pesquisa, seguindo as normas do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, e assinaram termo de consentimento (ANEXO 1). Fizeram parte do trabalho de pesquisa as que tinham idade maior de 18 anos ou menor de 41 anos e que concordaram em assinar o termo de consentimento. Durante suas consultas de rotina de pré-natal elas responderam a um questionário com informações demográficas, e a escala EPDS (procedimento rápido e simples, descrito abaixo) e o sangue utilizado para os exames da análise laboratorial da pesquisa foram amostras que sobravam posteriormente aos exames de rotina de pré-natal que as pacientes se submetem. Não houve para as pacientes, ônus financeiro de outros deslocamentos para o HC/UFU, nem necessidade de procedimento de coleta de sangue adicional. Não houve nenhum tipo de benefício financeiro por parte das pacientes que participarem da pesquisa.

4.3.1-Critérios de exclusão

Foram excluídas gestantes com idade menor de 18 anos ou maiores de 41 anos, que tinham diagnóstico de qualquer tipo de imunodeficiência, que tinham diagnóstico de gravidez de alto risco ou diagnóstico de algum outro transtorno mental, e que apresentasse sorologia para toxoplasmose aguda (IgM).

4.4-Procedimentos

4.4.1-Procedimentos ambulatoriais

Utilizamos um modelo de estudo de corte transversal, no período de 2016 a 2018, onde as gestantes que aceitaram participar do trabalho de pesquisa, e que assinaram o termo de consentimento, responderam a um questionário demográfico (ANEXO 2) e foram submetidas à aplicação de escala validada para diagnóstico de Transtorno Depressivo na gestação (total de 236 gestantes).

-Escala para rastreamento de Transtorno Depressivo na gestação e no puerpério:

EPDS: desenvolvida por Cox et. al. 1987¹¹⁶ (ANEXO 3), a uma escala é de auto aplicação e de fácil entendimento, sendo a mais utilizada em trabalhos de pesquisa mundialmente e respondida em média em 5 minutos. Validada para uso no puerpério no Brasil em 2007 por Santos et. al.¹¹⁷ (ANEXO 4), foi utilizada na gestação por Castro e Couto et. al. 2015¹¹⁸, sendo reconhecida como adequada quando utilizado um *cut off* maior ou igual a 11, tendo uma sensibilidade de 81,58% e uma especificidade de 73,33%.

A detecção de anticorpos anti-*T. gondii* (IgG+ ou IgG-, bem como a exclusão das IgM+) foi identificada através de checagem no prontuário físico das pacientes, em seus cartões de vacina físicos ou no Sistema Eletrônico do Hospital, bem como posteriormente confirmada nos exames laboratoriais da pesquisa.

Das 236 gestantes iniciais, foram utilizadas as sorologias de 79 gestantes, que foram divididas em quatro grupos, de acordo com a pontuação na escala EPDS, definindo diagnóstico de Transtorno depressivo (DD+ ou DD-), e de acordo com a positividade ou negatividade sorológica para Toxoplasmose crônica (IgG+, identificada como Tg+, ou IgG-, identificada como Tg-), e:

1-DD+ Tg+ (19 gestantes)

2-DD- Tg+ (20 gestantes)

3-DD+ Tg- (20 gestantes)

4-DD- Tg- (20 gestantes)

O calculo amostral foi realizado pela seguinte formula, $n = \frac{p(1-p)Z^2(a/2)/d^2}{}$, em que o p é a proporção esperada, Z é o intervalo de confiança e d é o erro desejado.

Se considerarmos dados de literatura que citam média de 15% de gestantes e puérperas com diagnóstico de transtorno depressivo, com um Z de 95% = 1,96 e o d de 0,05, o n necessário seria de 195 mulheres.

4.4.2-Procedimentos laboratoriais

As gestantes que aceitaram participar do trabalho de pesquisa e que assinaram o termo de consentimento foram submetidas à coleta de sangue para exames laboratoriais específicos da pesquisa, conjuntamente com os exames de rotina de pré-natal, durante a venipunção, com a utilização dos frascos específicos de coleta.

Para a facilidade das pacientes, o material foi colhido no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, local onde fazem seus exames de rotina do pré-natal, sendo imediatamente encaminhados e estocados, para a realização dos procedimentos laboratoriais no Laboratório de Imunoparasitologia da Universidade Federal de Uberlândia.

4.4.2.1-Ensaios imunoenzimáticos (ELISA)

Ensaios imunoenzimáticos (ELISA) foram realizados utilizando-se as amostras de soros das gestantes para a detecção de anticorpos, conforme descrito a seguir. Todos os ensaios sorológicos foram realizados no Laboratório de Imunoparasitologia da UFU.

4.4.2.1.1-ELISA indireto IgG

Ensaios ELISA indiretos foram realizados para a detecção de anticorpos IgG específicos a *T. gondii*, conforme descrito previamente¹¹⁹⁻¹²¹, com algumas modificações. Placas de microtitulação de poliestireno de alta afinidade (*Corning Laboratories Inc.*, New York, NY, EUA) foram sensibilizadas por 18 horas a 4°C com STAg (10 µg/mL), diluído em tampão carbonato-bicarbonato 0,06 M (pH 9,6). Após a incubação, as placas foram lavadas três vezes com PBS contendo 0,05% de Tween 20 (PBS-T) e bloqueadas com PBS-T contendo 5% de leite em pó desnatado (Molico, Nestlé, São Paulo, SP) (PBS-TM) por 1 hora à temperatura ambiente. Após lavagem por três vezes com PBS-T, as placas foram incubadas durante 1 hora a 37°C com amostras de soros das gestantes, diluídas na razão 4, a partir de 1:64 em PBS-TM. Após seis lavagens com PBS-T, as placas foram incubadas por 1 hora a 37°C com anticorpos de cabra anti-IgG humana conjugados com peroxidase (*Sigma-Aldrich Chemical Co.*, St. Louis, MO, EUA), diluídos a 1:2000. Após nova lavagem por seis vezes com PBS-T, as reações foram reveladas pela adição das soluções A e B (v/v) de solução reveladora contendo substrato enzimático H₂O₂ e o cromógeno 2,2'-azino-bis-3-etil-benzotiazolina

ácido sulfônico (*ABTS Peroxidase Substrate System*; KPL, Kirkegaard & Perry Laboratories Inc., Gaithersburg, Maryland, EUA). As densidades ópticas (DO) foram determinadas a 405 nm em leitora de microplacas (*Titertek Multiskan Plus spectrophotometer*, Flow Laboratories, McLean, EUA). Amostras de soros controles positivos e negativos foram incluídas em cada placa. O limite de positividade (*cut off*) da reação foi determinado pela média da DO das amostras de soros controles negativos, acrescidas de 3 desvios padrões. Os resultados foram expressos em índices de reatividade ELISA (IE), de acordo com a fórmula: $IE = DO_{amostra} / DO_{cut\ off}$, sendo que as amostras que obtiveram valores de $IE > 1,2$ foram consideradas positivas, para a exclusão de valores de reatividade próximos a $IE = 1,0$.

4.4.2.2-Dosagens de citocinas

Para verificar a produção das citocinas IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, MIF e TGF β -1 nas amostras de soros das pacientes, as quais foram armazenadas a -70°C até serem utilizadas pela técnica de mensuração por citometria de fluxo CBA (*cytometric bead array*TM – CBA, Th1/Th2/Th17 kit, BD Biosciences, San Jose, CA, EUA), de acordo com as instruções do fornecedor. As amostras foram analisadas no citômetro BDTM (FACS Canto II, BD Company, San Diego, CA, EUA) e os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o *software* especializado (FCAP Array – software version 3.0). As concentrações das citocinas foram determinadas por meio de comparação com uma curva padrão construída com concentrações conhecidas de citocinas humanas. Os limites de detecção para as citocinas foram de: 0,9 pg/mL (IFN- γ); 0,8 pg/mL (TNF- α); 16,8 pg/mL (IL-10); 0,03 pg/mL (IL-4); e 1,4 pg/mL (IL-6), IL-8, TGF β -1, MIF.

4.4.2.3 – Conservação das amostras de soro

As amostras foram armazenadas no laboratório de Imunoparasitologia da Universidade Federal de Uberlândia, em freezer a -20°C até o momento da publicação dos dados, sendo descartadas posteriormente.

4.5-Apresentação dos dados e análise estatística

A obtenção de gráficos contendo os resultados foi realizada por meio do aplicativo *GraphPad Prism* versão 6.0 (*GraphPad Software, Inc.*, San Diego, EUA). Os resultados dos ensaios imunoenzimáticos foram analisados pelos testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov *test*, Shapiro-Wilk *normality test* e D'Agostino & Pearson *omnibus normality test*). Caso os dados obtidos não seguissem uma distribuição normal, as diferenças entre as medianas dos níveis de anticorpos IgG, bem como das citocinas quantificadas nas amostras de soro das gestantes foram analisadas pelo teste não paramétrico pareado de Wilcoxon, enquanto as diferenças entre as porcentagens de amostras positivas para cada marcador quantificado foram determinadas pelo teste exato de Fischer. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5-Resultados

5.1-Dados demográficos das gestantes

TABELA 1 – DD+ (positividade para Transtorno Depressivo); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo); Tg+ (IgG + para *T. gondii*); Tg- (IgG – para *T. gondii*); SD (desvio padrão); p (probabilidade de significância)

Características demográficas	Grupo 1 DD+Tg+ (n = 19)	Grupo 2 DD-Tg+ (n= 20)	Grupo 3 DD+Tg- (n= 20)	Grupo 4 DD-Tg- (n= 20)	Valor de p
Idade materna em anos ± SD	31 ± 6.63	30 ± 5.88	27 ± 5.90	26 ± 5.31	0,0174
Idade gestacional em semanas ±SD	29 ± 8.10	31 ± 8.50	32 ± 7.15	32 ± 7.75	0,1571
Média do escore na escala EPDS ±SD	15.6 ± 2.9	4.5 ± 2.3	16.2 ± 5.5	5.8 ± 2.8	0,0001
Estado civil					
Casada/amasiada	14 (74%)	18 (90%)	10 (50%)	12 (60%)	0,0359
Solteira/separada/divorciada	5 (26%)	2 (10%)	10 (50%)	8 (40%)	
Formação escolar					
Básico / intermediário	9 (47%)	14 (70%)	15 (75%)	19 (95%)	0,0099
Graduação	10 (53%)	6 (30%)	5 (25%)	1 (5%)	
Ocupação					
Dona de casa	9 (47%)	7 (35%)	10 (50%)	6 (30%)	0,5387
Trabalhar fora de casa	10 (53%)	13 (65%)	10 (50%)	14 (70%)	
Renda média (salário mínimo)					
1-3 salários mínimos	7 (37%)	9 (45%)	10 (50%)	11 (55%)	0,7326
>3 salários mínimos	12 (63%)	11 (55%)	10 (50%)	9 (45%)	
Paridade					
Primípara	7 (37%)	7 (35%)	3 (15%)	15 (75%)	0,0009
Múltipara	12 (63%)	13 (65%)	17 (85%)	5 (25%)	
Tipo de parto anterior					
Cesareana	5 (42%)	5 (39%)	6 (35%)	3 (60%)	0,8246
Parto espontâneo	7 (58%)	8 (61%)	11 (65%)	2 (40%)	
Gravidez planejada					
Sim	5 (26%)	9 (45%)	5 (25%)	10 (50%)	0,2659
Não	14 (74%)	11 (55%)	15 (75%)	10 (50%)	
Doença crônica					
Sim	3 (16%)	4 (20%)	5 (25%)	6 (30%)	0,8036
Não	16 (84%)	16 (80%)	15 (75%)	14 (70%)	
Depressão previamente					
Sim	2 (10%)	1 (5%)	5 (25%)	0	0,0419
Não	17 (90%)	19 (95%)	15 (75%)	20 (100%)	
Consumo de bebida alcoólica					
Sim	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	0,9999
Não	18 (95%)	18 (90%)	18 (90%)	18 (90%)	
Tabagismo					
Sim	0	2 (10%)	3 (15%)	0	0,1514
Não	19 (100%)	18 (90%)	17 (85%)	20 (100%)	
Eventos de vida recente traumáticos					
Sim	6 (31%)	3 (15%)	10 (50%)	5 (25%)	0,1094
Não	13 (69%)	17 (85%)	10 (50%)	15 (75%)	

5.2- Caracterização dos grupos e avaliação da associação entre diagnóstico de transtorno depressivo pela escala EPDS e sorologia para *Toxoplasma gondii* por ELISA

Os grupos I, II, III e IV foram caracterizados pela escala EPDS, e pela sorologia para *T. gondii*. Os grupos I e II (Tg+) apresentaram índices ELISA de IgG para *T. gondii* estatisticamente maiores do que os grupos III e IV (Tg-) com $p < 0,0001$ (Fig 1A). E os grupos I e III (DD+) apresentaram pontuação na escala EPDS estatisticamente maior do que os grupos II e IV (DD-), com $p < 0,0001$ (Fig 1B).

Em nossos experimentos, o diagnóstico de Transtorno Depressivo (DD+) não esteve associado à sorologia positiva para toxoplasmose crônica (Tg+) – Fig 1 C

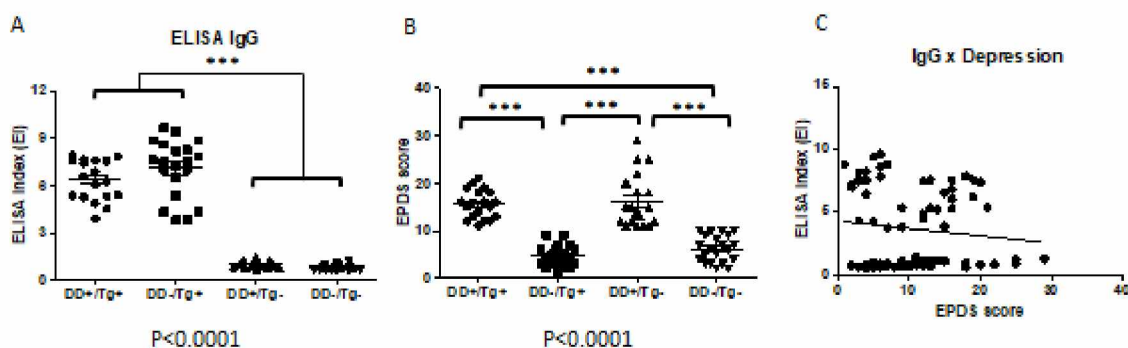


Fig 1- DD+ (positividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg+ (sorologia IgG positiva para *T. gondii*); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg- (sorologia IgG negativa para *T. gondii*) A: índice ELISA para detecção de IgG para *T. gondii*; B: escala EPDS para diagnóstico de Transtorno depressivo nos quatro grupos; C: índice ELISA de acordo com a pontuação na escala EPDS.

5.3-Análise dos níveis de citocinas associados à positividade de IgG para *T. gondii*

Quando analisados os níveis de citocinas, nosso experimento observou que a positividade sorológica para *T. gondii* (DD+Tg+ e DD-Tg+), independentemente da positividade na escala EPDS, esteve associada a níveis aumentados de IL-10 (Fig 2-B) e IL-6 (Fig 2-F), e níveis diminuídos de IL-8 (fig 2-E). Não observamos mudanças significativas nos níveis de MIF (Fig 2-A), IFN- γ (Fig 2-C), TNF- α (Fig 2-D) e TGF- β 1 (Fig 2-G). Não foi possível observar correlação entre os índices ELISA e as dosagens de citocinas (Fig.2-H).

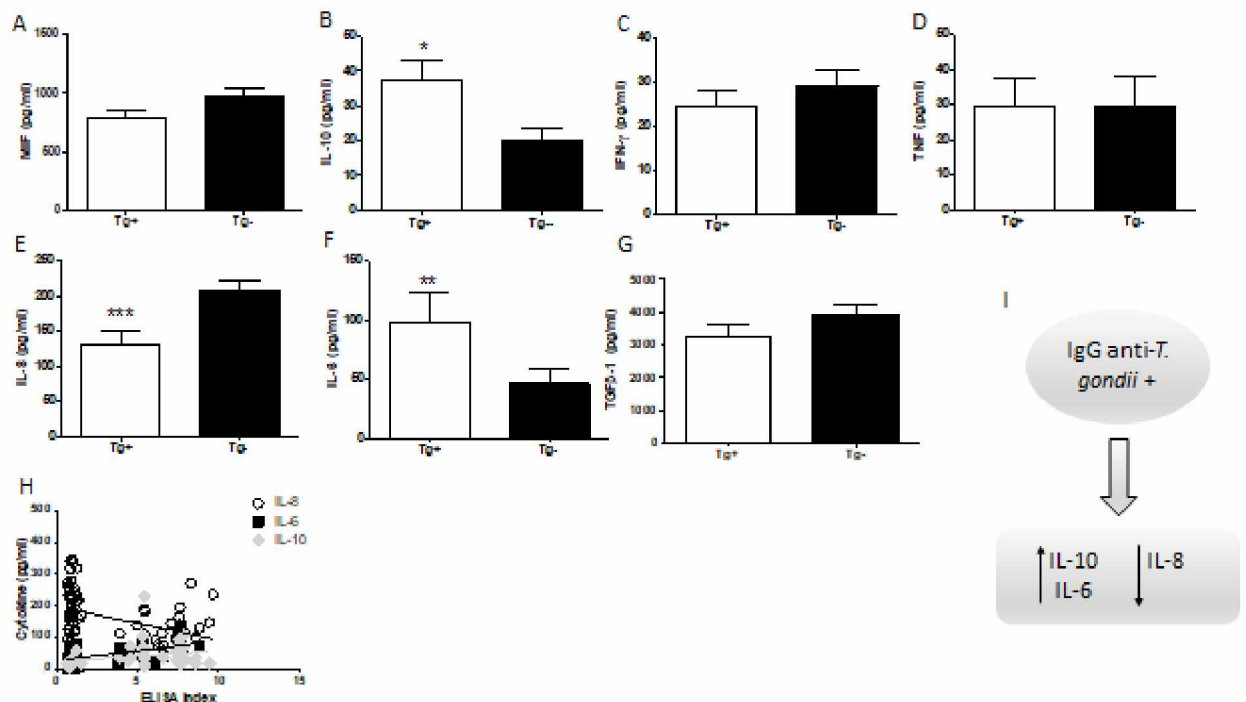


Fig 2 - Tg+ (sorologia IgG positiva para *T. gondii*); Tg- (sorologia IgG negativa para *T. gondii*); A – índices ELISA de MIF de pacientes Tg+ e Tg-; B- índice ELISA de IL-10 de pacientes Tg+ e Tg-; C- índice ELISA de IFN- γ de pacientes Tg+ e Tg-; D- índices ELISA de TNF- α de pacientes Tg+ e Tg-; índices ELISA de IL-8 de pacientes Tg+ e Tg-; índices ELISA de IL-6 de pacientes Tg+ e Tg-; índices ELISA de TGF β -1 de pacientes Tg+ e Tg-; H- dosagem de citocinas (IL-6, IL-8 e IL-10) de acordo com o índice ELISA; I –alterações de citocinas associadas aos grupos Tg+.

5.4-Análise dos níveis de citocinas associados ao escore ≥ 11 na escala EPDS (DD+) ou ≤ 11 (DD-)

A análise da associação entre pontuação ≥ 11 na escala EPDS (DD+) e os níveis de citocinas, independentemente da positividade ou negatividade da sorologia IgG para *T. gondii* (DD+Tg+ ou DD+Tg-), mostrou níveis aumentados de IL-10 (Fig 3-B), TNF- α (Fig 3-D) e TFG- β 1 (Fig 3-G), bem como níveis diminuídos de IL-8 (Fig 3-E). As demais citocinas analisadas não mostraram alterações significativas em seus níveis (MIF – Fig 3-A, IFN- γ , Fig 3-C e IL-6 Fig 3-F). Não foi possível observar correlação significativa entre correlação entre as dosagens de citocinas e os escores da escala EPDS (Fig.3-H).

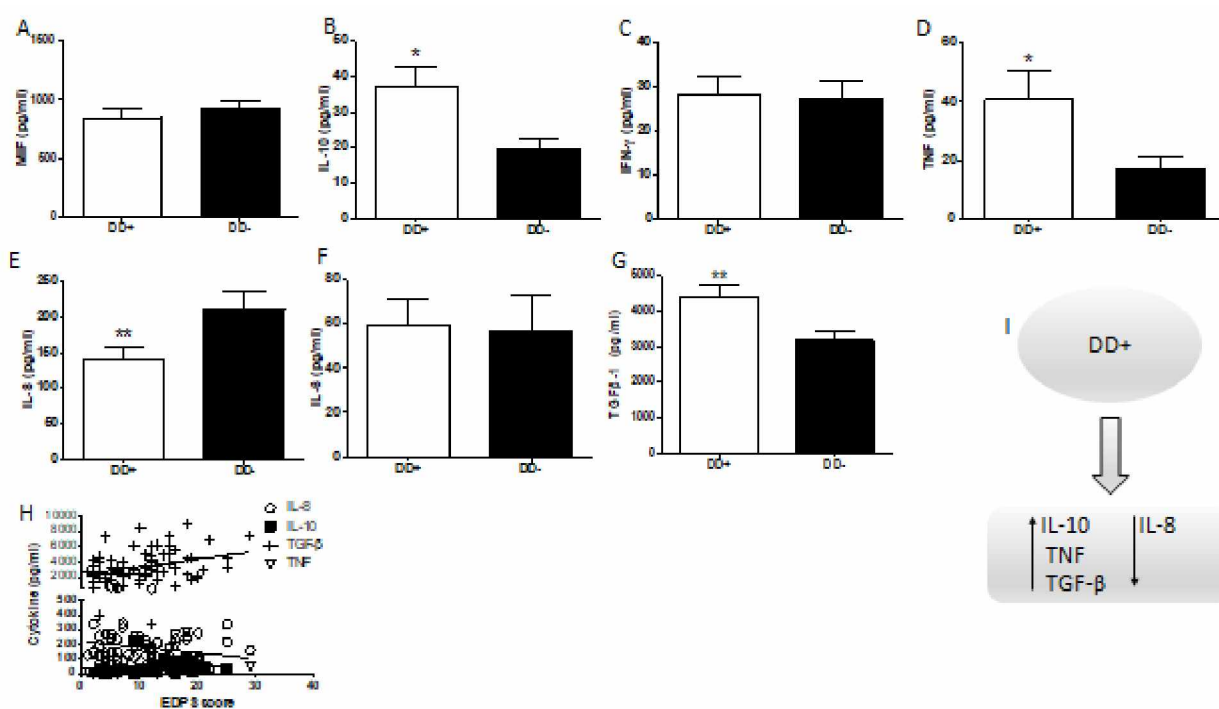


Fig. 3 - DD+ (positividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); A- níveis de MIF nos grupos DD+ e DD-; B- níveis de IL-10 nos grupos DD+ e DD-; C- níveis de IFN- γ nos grupos DD+ e DD-; D- níveis de TNF- α nos grupos DD+ e DD-; E- níveis de IL-8 nos grupos DD+ e DD-; F- níveis de IL-6 nos grupos DD+ e DD-; G- níveis de TGF β -1 nos grupos DD+ e DD-; H- correlação entre as dosagens de citocinas e os escores da escala EPDS; I- alterações de citocinas presentes nos grupos DD+.

5.5-Análise dos níveis de citocinas na associação entre positividade na escala EPDS ≥ 11 (DD+) e sorologia positiva IgG para *T. gondii* (Tg+)

Na avaliação da associação entre os dois eventos, ser positiva para Transtorno Depressivo pela escala EPDS, bem como ter sorologia positiva IgG para *T. gondii* (DD+ Tg+), as análises mostraram que os níveis de IL-10 (Fig 4-B), IL-6 (Fig 4-F) e TNF- α (Fig 4-D) permaneceram elevados, enquanto os níveis de IL-8 (Fig 4-E) permaneceram diminuídos. Notavelmente, os níveis de MIF (Fig 4-A), que ainda não haviam mostrado alteração, mostraram-se diminuídos em relação aos outros três grupos. Os níveis de IFN- γ (Fig 4-c) e de TGF β -1 (Fig 4-G) não mostraram alterações significativas.

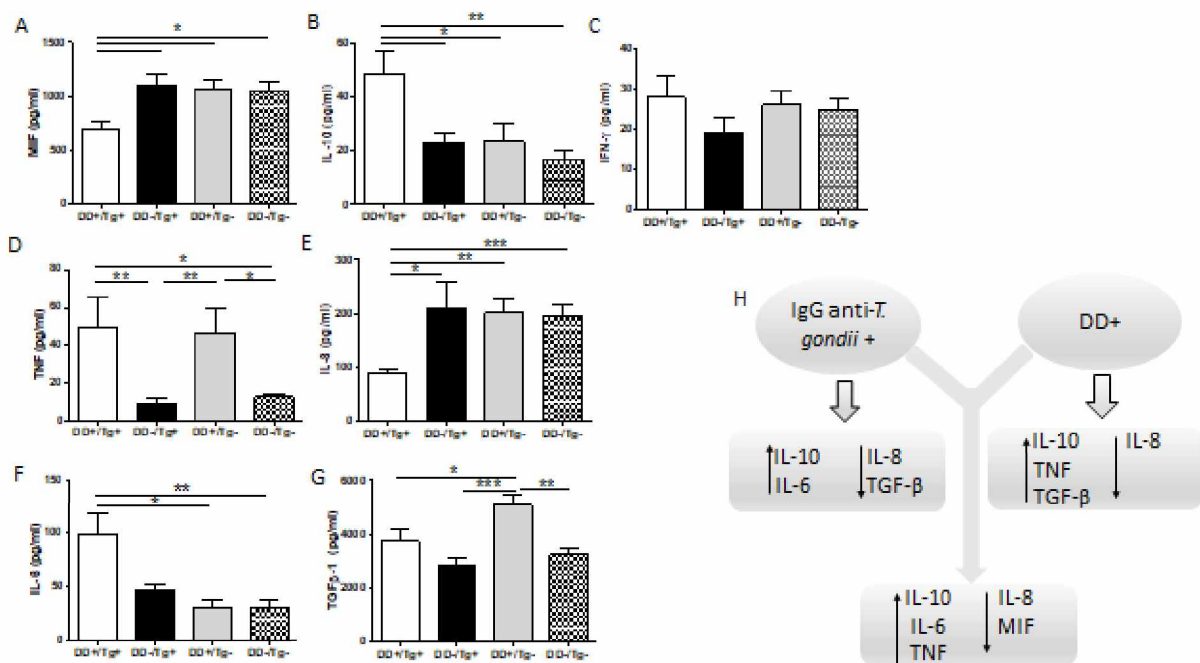


Fig. 4 - DD+ (positividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg+ (sorologia IgG positiva para *T. gondii*); DD- (negatividade para Transtorno Depressivo na escala EPDS); Tg- (sorologia IgG negativa para *T. gondii*); A- níveis de MIF nos quatro grupos; B- níveis de IL-10 nos quatro grupos; C- níveis de IFN- γ nos quatro grupos; D- níveis de TNF- α nos quatro grupos; E- níveis de IL-8 nos quatro grupos; F- níveis de IL-6 nos quatro grupos; G- níveis de TGF β -1 nos quatro grupos. H – variações nos níveis de citocinas associadas à associação entre os eventos DD+ e Tg+.

5.6-Análise do balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias comparadas entre si, com os escores de EPDS e com os índices ELISA (Tabela 2)

Os escores EPDS mostraram correlação positiva com os níveis de TGF- β 1, TNF- α e IL-10, e correlação negativa com os níveis de IL-8 ($p < 0,05$). Os escores de EPDS não mostraram correlação com os índices ELISA, e níveis de MIF e IL-6. Com relação aos índices ELISA, eles mostraram correlação negativa com os níveis de IL-8 e correlação positiva com os níveis de IL-6. Os níveis de TGF- β 1 mostraram correlação negativa com os níveis de IL-10, bem como os níveis de IL-8 mostraram correlação negativa com os níveis de IL-10 e IL-6. Por outro lado, MIF foi a única citocina que não mostrou correlação com nenhuma das outras citocinas, nem com os escores de EPDS e os índices ELISA.

TABELA 2 - Análise do balanço de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias comparadas entre si, com os escores de EPDS e com os índices ELISA.

Correlation coefficients (p values)	EPDS	ELISA Index	TGF- 1	TNF	IL-8	IL-10	MIF
EPDS							
ELISA Index	0.024 (0.828)						
TGF- 1	0.289 (0.012)	-0.126 (0.282)					
TNF	0.471 (0.002)	-0.052 (0.752)	0.223 (0.183)				
IL-8	-0.270 (0.023)	-0.244 (0.041)	-0.244 (0.052)	-0.116 (0.510)			
IL-10	0.377 (0.030)	0.343 (0.050)	-0.462 (0.010)	0.182 (0.468)	-0.401 (0.034)		
MIF	-0.232 (0.054)	-0.162 (0.174)	-0.119 (0.334)	-0.242 (0.154)	0.216 (0.088)	-0.162 (0.410)	
IL-6	0.347 (0.053)	0.407 (0.020)	0.097 (0.586)	0.012 (0.961)	-0.492 (0.009)	0.497 (0.070)	-0,341 (0.087)

6-Discussão

Toxoplasma gondii é um parasita que possui a habilidade de invadir o cérebro e promover importantes mudanças no comportamento de animais. A literatura já traz algumas evidências estabelecendo a correlação entre infecção por *T. gondii* e vários transtornos mentais, incluindo a depressão. No entanto, ainda existem muitas dúvidas e controversias, e pesquisas adicionais ainda necessitam ser desenvolvidas para firmar e confirmar essa associação, determinando não somente a associação entre sorologia para *T. gondii* nesses casos de transtornos mentais, mas também os marcadores biológicos associados aos processos inflamatórios cerebrais.

O principal objetivo desse estudo foi pesquisar os perfis pró-inflamatório e anti-inflamatório das citocinas associadas com transtorno depressivo, em gestantes de terceiro trimestre IgG soropositivas para *T. gondii*.

Uma das teorias mais aceitas acerca dos transtornos mentais é sua correlação com neurotransmissores, como dopamina, serotonina e noradrenalina. No entanto, o número de casos de pacientes que respondem mal ao tratamento com antidepressivos convencionais, levou ao levantamento de outras hipóteses associadas a essas falhas terapêuticas. Uma dessas hipóteses está tentando explicar como *T. gondii* pode estar associado com transtornos mentais, de maneira direta, pela alteração da função neuronal nos sítios infectados pelo parasito (que podem induzir apoptose, alterações na expressão de proteínas neuronais) ou na produção de dopamina e serotonina. Alternativamente, a presença de *T. gondii* no cérebro pode afetar, de maneira direta via neuroplasticidade, levando à neurodegeneração, e mudanças no balanço de neurotransmissores⁷¹. Portanto, os transtornos mentais podem ser resultado tanto da infecção por *T. gondii* (como consequência da localização no tecido cerebral), como da lesão induzida pela resposta imune ao parasito^{122,123}.

Outro possível mecanismo poderia ser os potenciais efeitos da infecção por *T. gondii* em vias endócrinas, como o aumento de auto-anticorpos anti peroxidase tireoidiana em gestantes¹²⁴. Existem relatos de que, mulheres que apresentam tais auto-anticorpos durante o pós-parto estão mais susceptíveis à depressão¹²⁵. Ademais, existem relatos interessantes de dois genes que codificam as enzimas tirosina e fenilalanina hidroxilases diante da infecção por *T. gondii* que levam à produção de L-DOPA, o precursor da dopamina, e que podem influenciar diretamente o comportamento no indivíduo infectado^{122,126}. Ainda existem controvérsias acerca dessa associação entre

infecção crônica por *T. gondii* e sintomas do humor, tendo em vista que algumas pesquisas não encontraram tal associação. Sugden et al. relataram que a soropositividade para *T. gondii* não esteve relacionada com depressão maior, em uma amostra de coorte desde o nascimento, numa população representativa na Nova Zelândia¹²⁷. Similarmente, uma metanálise de 50 estudos da associação de infecção por *T. gondii* comparados com controles sem infecção, nenhuma associação relacionada à seroprevalência de anticorpos IgG contra *T. gondii* e depressão maior foi encontrada⁵⁴. Num estudo de caso-controle, Alvarado-Esquivel não encontrou associação entre exposição a *T. gondii* e depressão em mulheres gestantes. E em outro realizado na cidade de Durango, no México, os pesquisadores também não encontraram evidências da associação entre sorologia para toxoplasmose crônica e depressão na gestação⁶².

Em nossa pesquisa, os dados não mostraram associação entre os níveis de soropositividade de anticorpos IgG para *T. gondii* e a pontuação para depressão na escala EPDS, nem correlação entre os níveis de IgG e a pontuação na escala. No entanto, quando pacientes com depressão foram comparadas com aquelas sem depressão, diferenças significativas foram observadas nas respostas de citocinas, com níveis aumentados de IL-10, TNF- α , TGF- β 1 e níveis diminuídos de IL-8.

Comparadas com pacientes soronegativas para *T. gondii*, pacientes com sorologia positiva mostraram níveis aumentados de IL-10 e IL-6, bem como níveis diminuídos de IL-8. E quando os níveis de citocinas de todos os grupos foram comparados, as pacientes soropositivas e com depressão foram o único grupo que apresentou níveis diminuídos de MIF, associados a níveis aumentados de IL-10, IL-6 e TNF- α , bem como níveis diminuídos de IL-8.

A positividade de IgG contra *T. gondii* em gestantes do terceiro trimestre pode se associar a: (1) contrariamente às evidências em mulheres no período fisiológico do terceiro trimestre gestacional, uma polarização das citocinas para um perfil anti-inflamatório; (2) contrariamente às evidências em gestantes com transtorno depressivo no terceiro trimestre de gestação, níveis diminuídos de MIF.

A adaptação imunológica fisiológica da gestação muda de acordo com os trimestres, passando de um primeiro trimestre com perfil pró-inflamatório para um segundo com perfil anti-inflamatório e posteriormente retornando no terceiro trimestre para um perfil pró-inflamatório. A produção placentária de citocinas (IL-1 β , TNF- α ,

LIF/IL-6, and IFN- γ) através de células do sistema immune (Mus – macrófagos uterinos, NKs – células natural killers, e DCs – células dendríticas), e de células não imunes, como células da decidua e trofoblásticas¹²⁸, durante o terceiro trimestre, pode colaborar com mudanças observadas no hipocampo, cortex pré-frontal e giro cingulado anterior, assim como na atividade neurondócrina do hipotálamo, hipófise e supra-renal. Esses eventos ocorrendo nos tecidos placentários podem levar a sintomas depressivos durante a gestação. A produção de citocinas pró-inflamatórias pode aumentar a resposta neuroendócrina em mulheres que apresentam transtorno depressivo durante a gestação¹²⁹.

O papel do TNF- α e do INF- γ em induzir sintomas depressivos é significativo. Essas citocinas estimulam a produção de indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), desencadeando a depleção de triptofano (Trp) na via da kinurenina, que resulta na redução da produção de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) no cérebro^{122,130}.

Analisando as mudanças que acompanham o transtorno depressivo, uma metanálise de 24 estudos de pacientes depressivos, identificou altas concentrações das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, comparados com pacientes controle¹⁰⁶. No Brasil, Miranda et al. encontraram níveis aumentados de IL-6 em pacientes com transtornos de humor¹³¹. Similarmente, sintomas depressivos durante a gestação estão associados a níveis maternos elevados de IL-6 e TNF- α ^{132,133}, que mostram um aumento ao longo da gestação a níveis significantes no pós-parto¹³².

MIF está associado à patobiologia da depressão. Várias investigações identificaram a expressão de MIF no tecido cerebral, em áreas diretamente associadas a sintomas comportamentais da depressão¹³⁴. Esta citocina pode estar associada a padrões de estilo de vida, como exercício físico, e a efeitos farmacológicos dos antidepressivos, onde está associada a neurogênese. Ela tem sido investigada como possível marcador biológico em pacientes com transtorno depressivo e outros transtornos de humor, onde apresenta-se em níveis diminuídos. No entanto, muitos aspectos ainda precisam ser investigados na sua associação com depressão, e futuros trabalhos irão esclarecer essa correlação entre os níveis de MIF cerebral e periféricos associados à depressão. Seria relevante a análise da relação entre fatores associados ou não às vias monoaminérgicas ou neuronais que mostram impacto na depressão¹³⁴.

Por outro lado, Pearce (2004) relatou que, comparado com gestantes não deprimidas, gestantes com diagnóstico de transtorno depressivo mostram níveis elevados de MIF¹³⁵. Considerando esse tema ainda em aberto, das propriedades pró-inflamatórias de MIF, e suas ligações com os desfechos da gestação, e dos efeitos de fatores psicossociais nos níveis de MIF durante a gestação, ainda são necessárias pesquisas, particularmente para evidenciar a dinâmica das mudanças dos níveis de MIF ao longo da gestação^{136, 137}.

Em relação aos achados em nosso estudo, quando da avaliação dos níveis de citocinas em pacientes apresentando a associação das duas situações clínicas, infecção crônica por *T. gondii* e transtorno depressivo (Grupo I), comparado com os demais grupos das pacientes (Grupos II, III e IV), encontramos que os níveis de MIF foram os mais baixos nesse grupo, associado a altos níveis de IL-10, TNF- α e IL-6, e baixos níveis também de IL-8.

Apesar de vários estudos relatarem a associação entre toxoplasmose latente e transtornos mentais, ainda seria difícil estabelecer uma relação causal direta da toxoplasmose crônica na patogênese dos transtornos psíquicos, sem a realização de experimentos de causa-efeito. De fato, a simples presença de *T. gondii* pode não ser um fator causal exclusivamente, mas poderia estar associada as consequências da resposta imune e mudanças hormonais (que poderiam interferir na severidade da doença), e também a dependência do tipo de sepa do parasito^{122, 123, 125}.

7-Limitações e vantagens

Como vantagens, reconhecemos o recurso de termos um ambulatório de pré-natal na instituição, um laboratório de análises clínicas do próprio hospital, o fato das gestantes não terem despesas ou esforços além dos necessários para consultas e exames do pré-natal e a facilidade de aplicação da escala EPDS (autoaplicativa e rápida). Acrescenta-se também o fato do objeto do presente estudo direcionar pesquisas para o tema da imunologia associada aos transtornos mentais.

Como limitações reconhecemos o número amostral de pacientes constituiu um fator limitante, devido à ocorrência de greve na instituição dificultando a coleta de amostras, além do fato de algumas pacientes realizaram os exames de rotina pré-natal fora da instituição, também dificultando a coleta de amostras.

8-Conclusão

A investigação de agentes patológicos associados aos transtornos mentais, bem como as mudanças imunológicas que os acompanham, vem se tornando fator marcante no entendimento das patologias psíquicas. Talvez a próxima onda que poderá esclarecer muitas dúvidas que ainda permeiam o sofrimento psíquico.

Nessa tese pudemos estudar a associação entre infecção crônica por *T. gondii* e transtorno depressivo em gestantes do terceiro trimestre, avaliando os fatores imunopatológicos associados aos fatores psicopatológicos, nas alterações de níveis de citocinas (IL-6, IL-8, IL-10, MIF, TNF- α , IFN- γ e TFF β -1).

Podemos concluir que, gestantes no terceiro trimestre de gestação, com diagnóstico de transtorno depressivo, e que apresentam toxoplasmose crônica, mostram mudanças significativas nos níveis de citocinas imunomodulatórias, como mostrado na Figura 5. No entanto, tais alterações não são suficientes para exacerbar o transtorno depressivo durante a gestação, mesmo considerando tais moléculas como componentes chave da resposta imune.

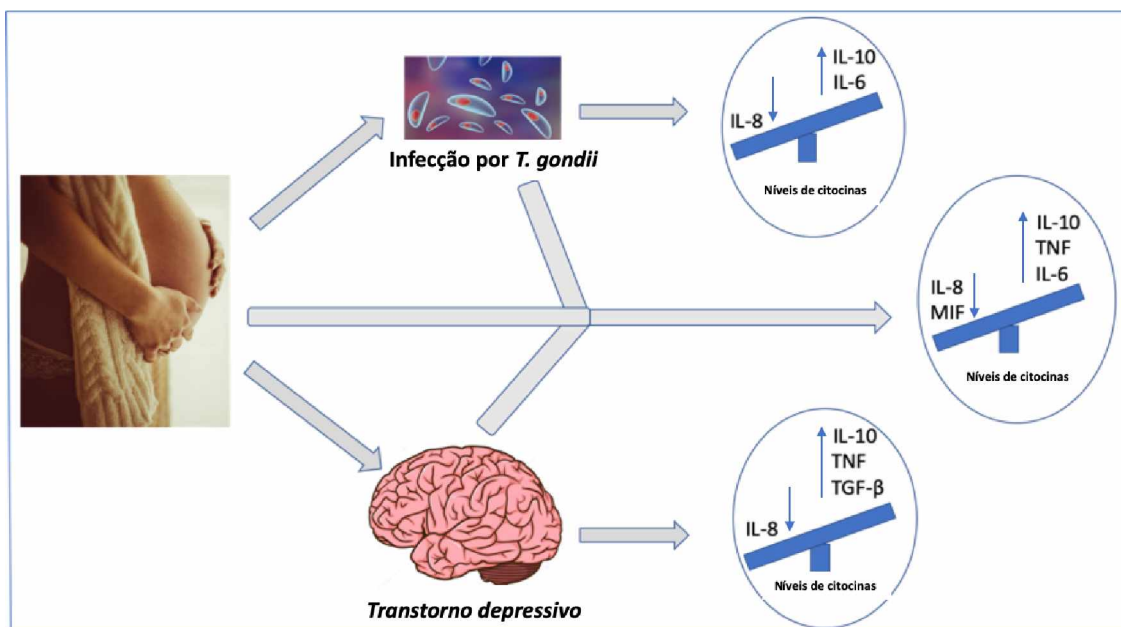


Figura 5. Sumário dos principais achados obtidos no presente estudo

9-Anexos

9.1- Aprovação do CEP e Termo de consentimento livre e esclarecido

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, recebendo o parecer número 1.585.351 e a identificação na Plataforma Brasil CAAE: 55483716.2.0000.5152.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidada a participar da pesquisa chamada “**Associação entre Transtorno Depressivo na gestação e no puerpério, e infecção por cepas atípicas de *Toxoplasma gondii***”, sob responsabilidade dos pesquisadores: Ricardo José Victal de Carvalho, José Roberto Mineo e Carolina Salomão Lopes. Nesta pesquisa estamos buscando entender qual a associação entre o parasito *Toxoplasma gondii* e o Transtorno Depressivo na gravidez e no pós-parto. Você irá responder a um questionário com perguntas sobre seu estado emocional (humor) e iremos colher mais um frasco de sangue, durante os seus exames de sangue de rotina trimestrais do pré-natal, no laboratório da UFU. O sangue será retirado mesmo durante o exame que terá que fazer, sabendo que a coleta deste material não trará riscos adicionais para sua saúde ou para a saúde de seu bebê. Esse material será encaminhado ao Laboratório de Imunologia da Universidade Federal de Uberlândia para realização da pesquisa. Você também permitirá que os pesquisadores tenham acesso à sua ficha médica para sabermos se você possui toxoplasmose e o seu tipo sanguíneo.

Em nenhum momento você será identificada, pois este termo, o questionário que irá responder, o material colhido (sangue), e seu prontuário com seus dados, serão codificados com um número, e somente os pesquisadores terão acesso a essa informação. Os resultados da pesquisa serão publicados e, ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar da pesquisa. A senhora é livre para parar de participar a qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhora ou seu bebê. Uma cópia deste Termo de consentimento livre e esclarecido ficará com a senhora.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa a senhora poderá entrar em contato com os pesquisadores:

-Ricardo José Victal de Carvalho, Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - Campus Umuarama – Telefone: 3218-2282

- José Roberto Mineo ou Carolina Salomão Lopes - Laboratório de Imunoparasitologia, Universidade Federal de Uberlândia – Campus Umuarama - Bloco 4C, Telefone: 3218-2195/ Fax: 3218-2333

Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, de de .

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura da participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador

9.2-Questionário demográfico

NOME:

IDADE:

ESCOLARIDADE: PRIMEIRO GRAU () SEGUNDO GRAU () SUPERIOR ()

ESTADO CIVIL: CASADA () SOLTEIRA () RELAÇÃO ESTÁVEL () NAMORADO ()

TRABALHA FORA DE CASA: NÃO () SIM ()

RENDIA FAMILIAR: ATÉ R\$ 1.000,00 () 1.000,00-3.000,0 () MAIOR QUE 3.000,00 ()

HABITAÇÃO: PRÓPRIA () ALUGADA () CEDIDA ()

CONDIÇÃO SÓCIO/FAMILIAR (MORA COM):

RELACIONAMENTO CONTURBADO/VIOLENCIA DOMÉSTICA: SIM () NÃO ()

GRAVIDEZ PLANEJADA: SIM () NÃO () GRAVIDEZ ACEITA: SIM () NÃO ()

NÚMERO DE VEZES QUE ENGRAVIDOU:

NÚMERO DE ABORTOS QUE TEVE:

NÚMERO PARTOS QUE TEVE:

TIPOS DE PARTOS:

TEM TPM (TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL): SIM () NÃO ()

TEM FAMILIARES COM PROBLEMAS PSIQUIÁTRICOS: SIM () NÃO ()

VOCÊ MESMA JÁ TEVE PROBLEMAS PSIQUIÁTRICOS ANTES: SIM () NÃO ()

TEM ALGUM PROBLEMA DE SAÚDE JÁ DIAGNOSTICADO/FAZ TRATAMENTO REGULAR: SIM ()
NÃO ()

FUMA CIGARRO COMUM: SIM () NÃO ()

USA BEBIDA ALCOÓLICA: SIM () NÃO ()

USA ALGUMA DROGA: SIM () NÃO ()

ACONTECEU ALGUMA COISA RUIM NA SUA VIDA RECENTEMENTE: SIM () NÃO ()

SABE (LEMBRA) O PRIMEIRO DIA DA ÚLTIMA MENSTRUÇÃO: NÃO () SIM/QUAL FOI:

SABE COM QUANTAS SEMANAS DE GESTAÇÃO ESTÁ HOJE: NÃO () SIM/QUANTAS:

SABE A DATA PROVÁVEL DO PARTO: NÃO () SIM/QUAL SERÁ:

9.3-Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)

Name: _____

Address: _____

Your Date of Birth: _____

Baby's Date of Birth: _____

Phone: _____

As you are pregnant or have recently had a baby, we would like to know how you are feeling. Please check the answer that comes closest to how you have felt **IN THE PAST 7 DAYS**, not just how you feel today. Here is an example, already completed.

I have felt happy:

Yes, all the time

Yes, most of the time This would mean: "I have felt happy most of the time" during the past week.

No, not very often Please complete the other questions in the same way.

No, not at all

In the past 7 days:

1. I have been able to laugh and see the funny side of things *6. Things have been getting on top of me

As much as I always could Yes, most of the time I haven't been able

Not quite so much now to cope at all

Definitely not so much now Yes, sometimes I haven't been coping as well

Not at all as usual

2. I have looked forward with enjoyment to things No, I have been coping as well as ever

As much as I ever did

Rather less than I used to *7 I have been so unhappy that I have had difficulty sleeping

Definitely less than I used to Yes, most of the time

Hardly at all Yes, sometimes

Not very often

*3. I have blamed myself unnecessarily when things No, not at all went wrong

Yes, most of the time *8 I have felt sad or miserable

Yes, some of the time Yes, most of the time

Not very often Yes, quite often

No, never Not very often

No, not at all

4. I have been anxious or worried for no good reason

No, not at all *9 I have been so unhappy that I have been crying

Hardly ever Yes, most of the time

Yes, sometimes Yes, quite often

Yes, very often Only occasionally

No, never

*5 I have felt scared or panicky for no very good reason
Yes, quite a lot *10 The thought of harming myself has occurred to me
Yes, sometimes Yes, quite often
No, not much Sometimes
No, not at all Hardly ever
Never

*6. Things have been getting on top of me
As much as I always could Yes, most of the time I haven't been able
Not quite so much now to cope at all
Definitely not so much now Yes, sometimes I haven't been coping as well
Not at all as usual

*7 I have been so unhappy that I have had difficulty sleeping
Definitely less than I used to Yes, most of the time
Hardly at all Yes, sometimes
Not very often

*8 I have felt sad or miserable
Yes, some of the time Yes, most of the time
Not very often Yes, quite often
No, never Not very often
No, not at all

*9 I have been so unhappy that I have been crying
Hardly ever Yes, most of the time
Yes, sometimes Yes, quite often
Yes, very often Only occasionally
No, never

*10 The thought of harming myself has occurred to me
Yes, sometimes Yes, quite often
No, not much Sometimes
No, not at all Hardly ever
Never

Administered/Reviewed by _____

Date _____

1 Source: Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item

Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* 150:782-786 .

2 Source: K. L. Wisner, B. L. Parry, C. M. Piontek, Postpartum Depression N Engl J Med vol. 347, No 3, July 18, 2002, 194-199

Users may reproduce the scale without further permission providing they respect copyright by quoting the names of the authors, the title and the source of the paper in all reproduced copies. No, most of the time I have coped quite well.

Edinburgh Postnatal Depression Scale 1 (EPDS)

Postpartum depression is the most common complication of childbearing. 2 The 10-question Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) is a valuable and efficient way of identifying patients at risk for “perinatal” depression. The EPDS is easy to administer and has proven to be an effective screening tool. Mothers who score above 13 are likely to be suffering from a depressive illness of varying severity. The EPDS score should not override clinical judgment. A careful clinical assessment should be carried out to confirm the diagnosis. The scale indicates how the mother has felt *during the previous week*. In doubtful cases it may be useful to repeat the tool after 2 weeks. The scale will not detect mothers with anxiety neuroses, phobias or personality disorders. Women with postpartum depression need not feel alone. They may find useful information on the web sites of the National Women’s Health Information Center <www.4women.gov> and from groups such as Postpartum Support International <www.chss.iup.edu/postpartum> and Depression after Delivery <www.depressionafterdelivery.com>.

SCORING

QUESTIONS 1, 2, & 4 (without an *)

Are scored 0, 1, 2 or 3 with top box scored as 0 and the bottom box scored as 3.

QUESTIONS 3, 5-10

(marked with an *)

Are reverse scored, with the top box scored as a 3 and the bottom box scored as 0.

Maximum score: 30

Possible Depression: 10 or greater

Always look at item 10 (suicidal thoughts)

Users may reproduce the scale without further permission, providing they respect copyright by quoting the

names of the authors, the title, and the source of the paper in all reproduced copies.

Instructions for using the Edinburgh Postnatal Depression Scale:

1. The mother is asked to check the response that comes closest to how she has been feeling

in the previous 7 days.

2. All the items must be completed.

3. Care should be taken to avoid the possibility of the mother discussing her answers with

others. (Answers come from the mother or pregnant woman.)

4. The mother should complete the scale herself, unless she has limited English or has difficulty with reading.

1 Source: Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item

Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* 150:782-786.

2 Source: K. L. Wisner, B. L. Parry, C. M. Piontek, Postpartum Depression N Engl J Med vol. 347, No 3, July 18, 2002,

194-199

9.4-Validação da Escala de Depressão Pós-natal de Edinburgo (EPDS) em uma amostra de mães da Coorte de Nascimento de Pelotas, 2004

Marque a resposta que melhor reflete como você tem se sentido nos últimos sete dias

1. Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas
 - ☐ Como eu sempre fiz
 - ☐ Não tanto quanto antes
 - ☐ Sem dúvida, menos que antes
 - ☐ De jeito nenhum
2. Eu tenho pensado no futuro com alegria
 - ☐ Sim, como de costume
 - ☐ Um pouco menos que de costume
 - ☐ Muito menos que de costume
 - ☐ Praticamente não
3. Eu tenho me culpado sem razão quando as coisas dão errado
 - ☐ Não, de jeito nenhum
 - ☐ Raramente
 - ☐ Sim, às vezes
 - ☐ Sim, muito freqüentemente
4. Eu tenho ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão
 - ☐ Sim, muito seguido
 - ☐ Sim, às vezes
 - ☐ De vez em quando
 - ☐ Não, de jeito nenhum
5. Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo
 - ☐ Sim, muito seguido
 - ☐ Sim, às vezes
 - ☐ Raramente
 - ☐ Não, de jeito nenhum
6. Eu tenho me sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia-a-dia
 - ☐ Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles
 - ☐ Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes
 - ☐ Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles
 - ☐ Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes
7. Eu tenho me sentido tão infeliz que eu tenho tido dificuldade de dormir
 - ☐ Sim, na maioria das vezes
 - ☐ Sim, algumas vezes
 - ☐ Raramente
 - ☐ Não, nenhuma vez

8. Eu tenho me sentido triste ou muito mal

- ☐ Sim, na maioria das vezes
- ☐ Sim, muitas vezes
- ☐ Raramente
- ☐ Não, de jeito nenhum

9. Eu tenho me sentido tão triste que tenho chorado

- ☐ Sim, a maior parte do tempo
- ☐ Sim, muitas vezes
- ☐ Só de vez em quando
- ☐ Não, nunca

10. Eu tenho pensado em fazer alguma coisa contra mim mesma.

- ☐ Sim, muitas vezes
- ☐ Às vezes
- ☐ Raramente
- ☐ Nunca

SANTOS, I.S. MATIJASEVICH, A.; TAVARES, B.F.; BARROS, A.J.; BOTELHO, I.P.; LAPOLLI, C., MAGALHÃES, P.V.; BARBOSA, A.P.; BARROS, F.C. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cad Saúde Pública**. Brasil, v.23, n.11, p. 2577-2588, Nov 2007.

10-Referências

- 1-WORLD Economic Forum, the Harvard School of Public Health. **The global economic burden of non-communicable diseases**. Geneva: World Economic Forum, 2011.
- 2-REDDY, M.S. Depression: the disorder and the burden. **Indian J Psychol Med**. Indian, v. 32, p. 1–2, 2010.
<https://doi.org/10.4103/0253-7176.70510>
- 3-Organização Mundial da Saúde. OMS. **CID-10 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. 10.ed.rev. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.
- 4-RENNÓ JUNIOR, J.; RIBEIRO, H.L. **Tratado de saúde mental da mulher**. São Paulo: Atheneu, 2012.
- 5-RIECHER-ROSSLER, A. Prospects for the classification of mental disorders in women. **Eur Psychiatry**, Holand, v. 25, n. 4, p. 189-196, 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.03.002>
- 6-LI, S.H.; GRAHAM, B. M. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. **Lancet Psychiatry**, United States, publicado online, nov 14, 2016.
- 7-BURT, V.K.; STEIN, K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. **J Clin Psychiatry**. United States, v.63, Suppl.7, p. 09-15, 2002.
- 8- BRUMMELTE, S.; GALEA, L.A. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, England, v.34, n.5, p. 766-776, Jun 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.09.006>

9-Bulletin of the World Health Organization 2012; 90: 139-149H.

<https://doi.org/10.2471/BLT.11.091850>

10-<https://womensmentalhealth.org/specialty-clinics/psychiatric-disorders-during-pregnancy/>

11-COSTA, D.A.; DE SOUZA, F.I.S.; PEDROSO, G.C.; STRUFALDI, M.W.L. Mental disorders in pregnancy and newborn conditions: longitudinal study with pregnant women attended in primary care. **Ciência & Saúde Coletiva**, Brasil, v. 23, n. 3, p. 691-700, 2018.

<https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.27772015>

12-FLYNN, H.A.; BLOW, F.C.; MARCUS, S.M. Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices. **Gen Hosp Psychiatry**, United States, v.28, n.4, p. 289-295, Jul-Aug 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.04.002>

13-GELAYE, B.; RONDON, M.B.; ARAYA, R.; WILLIAMS, M.A. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. **Lancet Psychiatry**, United States, v. 3, p. 973–982, 2016.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30284-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30284-X)

14-FISHER, J.; CABRAL DE MELLO, M.; PATEL, V.; RAHMAN, A.; TRAN, T.; HOLTON, S.; et al. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. **Bull World Health Organ**, Geneva, v. 90, p. 139G–149G, 2012.

<https://doi.org/10.2471/BLT.11.091850>

15-BIRATU, A.; HAILE, D. Prevalence of antenatal depression and associated factors among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. **Reprod Health**, United States, v. 12, p. 99, 2015.

<https://doi.org/10.1186/s12978-015-0092-x>

16-LIMA, M.D.O.P.; TSUNECIRO, M.A.; BONADIO, I.C.; MURATA, M. Depressive symptoms in pregnancy and associated factors: longitudinal study. **Acta Paul Enferm**, Brasil, v. 30, p.39–46, 2017.

<https://doi.org/10.1590/1982-0194201700007>

17-CAMACHO, R.S.; CANTINELLI, F.S.; RIBEIRO, C.S.; CANTILINO, A.; GONSALES, B.K.; BRAGUITTONI, E.; RENNÓ JUNIOR, J. Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento **Rev Psiqu Clin**, Brasil, v.33, n.2, p. 92-102, 2006.

<https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000200009>

18-From Medscape Medical News: Pregnancy Alone Is Not Linked With Increased Risk for Mental Disorders. Author: Marlene Busko CME Author: Laurie Barclay, MD.

19-MARCUS, S.M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences-Motherisk Update 2008. **Can J Clin Pharmacol**, Canada, v. 16, n. 1, p. 15-22, Jan, 2009.

20-GROTE, N.K.; BRIDGE, J.A.; GAVIN, A.R.; MELVILLE, J.L.; IYENGAR, S.; KATON, W.J. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. **Arch Gen Psychiatry**, United States, v. n. 67, p. 1012–1024, 2010.

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.111>

21-LANCASTER, C.A.; GOLD, K.J.; FLYNN, H.A.; YOO, H.; MARCUS, S.M.; DAVIS, M.M. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. **Am J Obstet Gynecol**, United States, v.202, n.1, p. 05-14, Jan 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.007>

22-FOREST, M. G. Pituitary gonadotropin and sex steroid secretion during the first two years of life. In: GRUMBACH, M. M; SIZONENKO, P. C.; AUBERT, M. L. **Control of the onset of puberty**, United States: Williams and Wilkins, Baltimore, Md; 1990.

23-EL-ON, J.; PEISER, J. Toxoplasma and toxoplasmosis. **Harefuah**, Israel, v.142, p. 48–55, 2003.

24-PAPPAS, G.; ROUSSOS, N.; FALAGAS, M.E. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. **Int J Parasitol**, England, v.39, p. 1385–1394, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>

25-FRENCKEL, J.K. Toxoplasmose. In: VERONESI R. **Tratado de infectologia**. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

26-SANTANA, R.M.; ANDRADE, F.M.; MORON, A.F. Infecções TORCH e gravidez. In: PRADO F.C.; RAMOS J.; RIBEIRO DO VALLE J. **Atualização Terapêutica**. 21ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003.

27-ROSTAMI, M.; ESKANDRI, E.; GAROOSI, Z.; MOHAJERI, N.; REZAIAN, M.; KESHHAVARZ, H. Serological study of *Toxoplasma gondii* infection using IFA method in renal transplant recipients. **Iranian Journal of Parasitology**, Iran, v.1, p. 31-38, 2006.

28-SITOE, S.P.; RAFAEL, B.; MEIRELES, L.R.; ANDRADE, H.F.; THOMPSON, R. Preliminary report of HIV and *Toxoplasma gondii*. Occurrence in pregnant women from Mozambique. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Brasil, v.52, n.6, p. 291-295, 2010.

<https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000600002>

29-MORON, A.F.; CARVALHO, F.H.C.; SANTANA, R.M. Toxoplasmose. In: SCHOR N. **Guia de obstetrícia**. São Paulo: Manole, 2003. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/disease.html>>.

30-DECOSTER, A.; DARCY, F. CAPRON, A. Recognition of *Toxoplasma gondii* excreted and secreted antigens by human sera from acquired and congenital

toxoplasmosis: identification of markers of acute and chronic infection. **Clinical and Experimental Immunology**, England, v.73, p. 376-382, 1988.

31-FLEGR, J.; PREISS, M.; KLOSE, J. Toxoplasmosis-associated difference in intelligence and personality in men depends on their rhesus blood group but not ABO blood group. **PLoS One**, United States, v.8, n.4, e61272, April, 2013.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061272>

32-FLEGR, J.; LINDOVÁ, J.; KODYM, J. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. **Parasitology**. England, v.135, n.04, p. 427-431, April, 2008.

<https://doi.org/10.1017/S0031182007004064>

33-JONES, J.L.; LOPEZ, A.; WILSON, M.; SCHULKIN, J.; GIBBS, R. Congenital toxoplasmosis: a review. **Obstet Gynecol Surv**, United States, v.56, n.5, p. 296-330, May 2001.

<https://doi.org/10.1097/00006254-200105000-00025>

34-JONES, J.; LOPEZ, A.; WILSON, M. Congenital toxoplasmosis. **Am Fam Physician**, United States, v.67, n.10, p. 2131-2138, May 2003.

35-KASPER, L.H. Infecção por toxoplasma. In: BRAUNWALD E.; FAUCI A.S.; KASPER D.L.; HAUSER S.L.; LONGO D.L.; JAMESON J.L. **Harrison Medicina Interna**. 15^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2002.

36-FREIJ, B.J.; SEVER, J.L. Toxoplasmosis. **Pediatr Rev**, United States, v.12, n.8, p. 227-236.

<https://doi.org/10.1542/pir.12-8-227>

37-OLARIU T.R.; REMINGTON J.S.; MCLEOD R.; ALAM A.; MONTROYA J.G. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic

findings in untreated infants. **Pediatr Infect Dis J**, United States, v.30, n.12, p. 1056-1061, Dec 2011.

<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182343096>

38-CARLIER, Y.; TRUYENS, C.; DELORON, P.; PEYRON, F. Congenital parasitic infections: a review. **Acta Trop**, Switzerland, v.21, n.2, p. 55-70, Feb 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.10.018>

39-BOJAR, I.; SZYMAŃSKA, J. Environmental exposure of pregnant women to infection with *Toxoplasma gondii*-state of the art. **Ann Agric Environ Med**, Poland, v.17, n.2, p. 209-214, Dec 2010.

40-SILVEIRA, C.; FERREIRA, R.; MUCCIOLI, C.; NUSSENBLATT, R.; BELFORT, R.J.R. Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier. **Am J Ophthalmol**, United States, v.136, n.2, p. 370-371, Aug 2003.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00191-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00191-0)

41-ELBEZ-RUBINSTEIN, A.; AJZENBERG, D.; DARDÉ, M.L.; COHEN, R.; DUMÈTRE, A.; YERA, H.; GONDON, E.; JANAUD, J.C.; THULLIEZ, P. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. **J Infect Dis**, United States, v.199, n.2, p. 280-285, Jan 2009.

<https://doi.org/10.1086/595793>

42- MEIRELLES FILHO, J. Toxoplasmose e gravidez: inquérito sorológico em gestantes e seus recém-nascidos na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **J Bras Ginecol.**, Brasil, v.95, n.9, p. 393-401, 1985.

43- NÓBREGA, M.C.; MAGALHÃES, V.; ALBUQUERQUE, Y.; MAGALHÃES, C.; ARCOVERDE, C. Toxoplasmose em gestantes e em seus recém-nascidos, atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **RBM Cad Ginecol Obstet**, Brasil, v.56, p. 23-29, 1999.

44- SPALDING, S.M.; AMENDOEIR, A M.R.R.; RIBEIRO, L.C.; SILVEIRA, C.; GARCIA, A.P.; CAMILLO-COURA, L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop**, Brasil, v.36, n.4, p. 483-491, 2003.

<https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000400009>

45-NASCIMENTO, I.L.O.; CARVALHO, S.; ASFORA, S.; FREIRE, S.M.; SIMÕES, J.M.; SCHAER, R.; et al. Estudo da prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas no Estado da Bahia. **Rev Cienc Med Biol.**, Brasil, v.1, n.1, p. 12-15, 2002.

<https://doi.org/10.9771/cmbio.v1i1.4057>

46-REICHE, E.M.V.; MORIMOTO, H.K.; FARIAS, G.N.; HISATSUGU, K.R.; GELLER, L.; GOMES, A.C.L.; et al. Prevalence of American trypanosomiasis, syphilis, toxoplasmosis, rubella, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus infection, assayed through serological tests among pregnant patients, from 1996 to 1998, at the Regional University Hospital Norte do Paraná. **Rev Soc Bras Med Trop.**, Brasil, v.33, n.6, p. 519-527, 2000.

<https://doi.org/10.1590/S0037-86822000000600002>

47-TORGERSON, P.R.; MASTROIACOVO, P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. **Bull World Health Organ**, Switzerland, v.91, p. 501–508, 2013.

<https://doi.org/10.2471/BLT.12.111732>

48-BLOIS, S.; TOMETTEN, M.; KANDIL, J.; HAGEN, E.; KLAPP, B.F.; MARGNI, R.A.; ARCK, P.C. Intercellular adhesion molecule-1/LFA-1 cross talk is a proximate mediator capable of disrupting immune integration and tolerance mechanism at the feto-maternal interface in murine pregnancies. **J Immunol**, United States, v.174, n.4, p. 1820-1829, Feb 2005.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.1820>

49- ROBERT-GANGNEUX, F.; MURAT, J.B.; FRICKER-HIDALGO, H.; BRENIER-PINCHART, M.P.; GANGNEUX, J.P.; PELLOUX, H. The placenta: a main role in

congenital toxoplasmosis? **Trends Parasitol**, England, v.27, n.12, p. 530-536, Dec 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.pt.2011.09.005>

50-YAROVINSKY, F. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. **Nat Rev Immunol**, England, v.14, n.2, p. 109-121, Feb 2014.

<https://doi.org/10.1038/nri3598>

51-AL-QADHI, B. N.; AL-WARID, H. S. Evaluation of Progesterone and Estrogen Hormonal Levels in Pregnant Women with Toxoplasmosis, **European Journal of Scientific Research**, United Kingdom, v. 91, n. 4, p. 515-519, December, 2012.

52-ROBERTS, C.W.; WALKER, W.; ALEXANDER, J. Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. **Clinical Microbiology Reviews**, United States, v.14, n.03, p. 476–488, July, 2001.

<https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.476-488.2001>

53-TORREY, E.F.; BARTKO J.J.; LUN Z.R.; YOLKEN, R.H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. **Schizophr. Bull**, Hungary, v.33, p. 729–736, 2007.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbl050>

54-SUTTERLAND, A.L.; FOND, G.; KUIN, A.; KOETER, M.W.J.; LUTTER, R.; VAN GOOL, T.; YOLKEN, R.; et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand**, Scandinavia, v. 132, p. 161–179, 2015.

<https://doi.org/10.1111/acps.12423>

55-ALVARADO-ESQUIVEL, C.; URBINA-ÁLVAREZ, J.D.; ESTRADA-MARTÍNEZ, S.; TORRES-CASTORENA, A.; MOLOTLA-DE-LEÓN, G.; LIESENFELD, O.; et al. *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: a case control

study in a low *Toxoplasma* seroprevalence Mexican population. **Parasitol Int**, Japan, v. 60, p.151–155, 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.parint.2010.12.003>

56-BURGDORF, K.S.; TRABJERG, B.B.; PEDERSEN, M.G.; NISSEN, J.; BANASIK, K.; PEDERSEN, O.B.; SØRENSEN, E.; NIELSEN, K.R.; LARSEN, M.H.; ERIKSTRUP, C.; BRUUN-RASMUSSEN, P.; WESTERGAARD, D.; THØRNER, L.W.; HJALGRIM, H.; PAARUP, H.M.; BRUNAK, S.; PEDERSEN, C.B.; TORREY, E.F.; WERGE, T.; MORTENSEN, P.B.; YOLKEN, R.H.; ULLUM, H. Large-scale study of *Toxoplasma* and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. **Brain Behav Immun**, United States, v. 79, p. 152-158, jul, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.01.026>

57-PEARCE, B.D.; KRUSZON-MORAN D.; JONES J.L. The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and mood disorders in the Third National Health and Nutrition Survey. **Biol Psychiatry**, United States, v.72, p. 290–295, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.003>

58-HINZE-SELCH, D.; DÄUBENER W.; ERDAG S.; WILMS S. The diagnosis of a personality disorder increases the likelihood for seropositivity to *Toxoplasma gondii* in psychiatric patients. **Folia Parasitol**, Czech Republic, v.57, p.129–135, 2010.

<https://doi.org/10.14411/fp.2010.016>

59-KUSBECL O.Y.; MIMAN O.; YAMAN M.; AKTEPE O.C.; YAZAR S. Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease? **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.**, United States, v.25, p.01–03, 2011.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181f73bc2>

60- MIMAN, O. MUTLU E.A.; OZCAN O.; ATAMBAY.M.; KARLIDAG.R.; UNAL S. Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive–compulsive disorder? **Psychiatry Res**, Ireland, v.177, p. 263–265, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.12.013>

61-GROER, M.W.; ROBERT, H.Y.; XIAO, J.C.; BECKSTEAD, J.W.; FUCHS,D.; MOHAPATRA, S.; SEYFANG, A.; POSTOLACHE, T.T. Prenatal depression and anxiety in *Toxoplasma gondii* positive women. **Am J Obstet Gynecol**, United States, v.204, n.5, p. 433-437, May 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.004>

62-ALVARADO-ESQUIVEL, C.; SANCHEZ-ANGUIANO, L.F.; HERNANDEZ-TINOCO, J.; BERUMEN-SEGOVIA, L.O.; TORRES-PRIETO, Y.E.; ESTRADA-MARTINEZ, S.; *et al.* *Toxoplasma gondii* infection and mixed anxiety and depressive disorder: a case-control seroprevalence study in Durango, Mexico. **J Clin Med Res**, Canada, v. 8, p. 519–523, 2016.

<https://doi.org/10.14740/jocmr2576w>

63-KAR, N.; MISRA, B. Toxoplasma seropositivity and depression: a case report. **BMC Psychiatry**, England, v. 4, p. 1, 2004.

<https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-1>

64-HSU, P.C.; GROER, M.; BECKIE, T. New findings: depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection. **J Am Assoc of Nurse Pract**, United States, v. 26, p. 629–637, 2014.

<https://doi.org/10.1002/2327-6924.12129>

65-GAJEWSKI, P.D.; FALKENSTEIN, M.; HENGSTLER, J.G.; GOLKA, K. *Toxoplasma gondii* impairs memory in infected seniors. **Brain Behav Immun**, United States, 36:193–199, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.019>

66-ALVARADO-ESQUIVEL, C.; LIESENFELD, O.; MÁRQUEZ-CONDE, J.A.; ESTRADA-MARTÍNEZ, S.; DUBEY, J.P. Seroepidemiology of infection with

Toxoplasma gondii in workers occupationally exposed to water, sewage, and soil in Durango, Mexico. **J Parasitol**, United States, v. 96, p. 847–850, 2010.

<https://doi.org/10.1645/GE-2453.1>

67-ALVARADO-ESQUIVEL, C.; CAMPILLO-RUIZ, F.; LIESENFELD, O. Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in migrant agricultural workers living in poverty in Durango, Mexico. **Parasit Vectors**, United States, v. 6, p.113, 2013.

<https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-113>

68-DUFFY, A.R.; BECKIE, T.M.; BRENNER, L.A.; BECKSTEAD, J.W.; SEYFANG, A.; POSTOLACHE, T.T.; *et al.* Relationship between *Toxoplasma gondii* and mood disturbance in women veterans. **Mil Med**, United States, v. 180, p. 621–625, 2015.

<https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00488>

69-GATKOWSKA, J.; WIECZOREK, M.; DZIADEK, B.; DZITKO, K.; DLUGONSKA, H. Behavioral changes in mice caused by *Toxoplasma gondii* invasion of brain. **Parasitol Res**, Germany, v. 111, p.53–58, 2012.

<https://doi.org/10.1007/s00436-011-2800-y>

70-FLEGR, J. Influence of latent *Toxoplasma* infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the *Toxoplasma*–human model in studying the manipulation hypothesis. **The Journal of Experimental Biology**, v. 216, p. 127-133, 2013.

<https://doi.org/10.1242/jeb.073635>

71-PARLOG, A.; SCHLÜTER, D.; DUNAY, I.R. *Toxoplasma gondii*-induced neuronal alterations. **Parasite Immunology**, United States, v.37, p. 159–170, 2015.

<https://doi.org/10.1111/pim.12157>

72-WANG, T.; ZHOU, J.; GAN, X.; WANG, H.; DING, X.; CHEN, L.; WANG, Y.; DU, J.; SHEN, J.; YU, L. *Toxoplasma gondii* induce apoptosis of neural stem cells via endoplasmic reticulum stress pathway. *Parasitology*, United States, v.141, n. 7, p. 988-995, June, 2014.

<https://doi.org/10.1017/S0031182014000183>

73-GASKELL, E.A.; SMITH, J.E.; PINNEY, J.W.; WESTHEAD, D.R.; MCCONKEY, G.A. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. **PLoS One**, United States, v.4: e4801, 2009.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>

74-PRANDOVSKY, E.; GASKELL, E.; MARTIN, H, et. al. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. **PLoS One**, United States, v.6: e23866, 2011.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>

75-MONEY, K.M.; STANWOOD, G.D. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. **Front Cell Neurosci**, Switzerland, v.7, p. 260, 2013.

<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00260>

76-STIBBS, H.H. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. **Ann Trop Med Parasitol**, England, v.79, p. 153–157, 1985.

<https://doi.org/10.1080/00034983.1985.11811902>

77-ZHU, S. Psychosis may be associated with toxoplasmosis. **Med Hypotheses**, United States, v. 73, p. 799–801, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.013>

78-AUDET, M.C.; MCQUAID, R.J.; MERALI, Z.; ANISMAN, H. Cytokine variations and mood disorders: influence of social stressors and social support. **Front Neurosci**, Switzerland, v. 8, p. 416, 2014.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00416>

79-DEL GRANDE, C.; GALLI, L.; SCHIAVI, E.; DELL'OSSO, L.; BRUSCHI, F. Is *Toxoplasma gondii* a trigger of bipolar disorder? **Pathogens**, Switzerland, v. 6:E3, 2017.

<https://doi.org/10.3390/pathogens6010003>

80- SHIADEH, M.N.; ROSTAMI, A.; PEARCE, B.D.; GHOLIPOURMALEKABADI, M.; NEWPORT, J.; DANESH, M.; MEHRAVAR, S.; SEYYEDTABAE, S.J. The correlation between *Toxoplasma gondii* infection and prenatal depression in pregnant women. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Germany, v. 35, p. 1829–1835, 2016.

<https://doi.org/10.1007/s10096-016-2734-5>

81-Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symposia of the Society of Experimental Biology, vol. 7, p. 320-38, 1952.

82-GIL MOR, G.; PAULOMI ALDO, P.; ALVERO, A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. **Nature reviews immunology**, England, v.17, p. 469-482, August, 2017.

<https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>

83- PRINS. J.R.; GOMEZ-LOPEZ, N.; ROBERTSON, S.A. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. **J Reprod Immunol**. Netherland, v. 95, p. 1–4, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.05.004>

84-WINKLER, M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. **BJOG**, England, v. 110, p. 118–123, 2003.

<https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00062.x>

85-CHRISTIAN, L.M.; PORTER, K. Longitudinal Changes in Serum Proinflammatory Markers across Pregnancy and Postpartum: Effects of Maternal Body Mass Index. **Cytokine**, United States, v.70, p. 134–140, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.06.018>

86-CHENG, S.; SHARMA, S. Interleukin-10: A Pleiotropic Regulator in Pregnancy **Am J Reprod Immunol**, United States, v. 73(6), p.487–500, June, 2015.

<https://doi.org/10.1111/aji.12329>

87-ALIJOTAS-REIG, J.; ESTEVE-VALVERDE, E.; FERRER-OLIVERAS, R.; LLURBA, E.; JOSEP MARIA GRIS, J.P. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. **Clinic Rev Allerg Immunol**, United States, v. 53, p. 40–53, 2017.

<https://doi.org/10.1007/s12016-016-8596-x>

88-CALANDRA, T., BERNHAGEN, J.; MITCHELL, R.A., BUCALA, R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of Macrophage Migration Inhibitory Factor. **J Exp Med**, United States, v. 179, p. 1895-1902, 1994.

<https://doi.org/10.1084/jem.179.6.1895>

89-WADA, S., FUJIMOTO, S., MIZUE, Y.; NISHIHARA, J. Macrophage Migration Inhibitory Factor in the human ovary: presence in the follicular fluids and production by granulosa cells. **Biochem Mol Biol Int**, England, v 41, n 4, p 805-814, April, 1997.

<https://doi.org/10.1080/15216549700201841>

90-ARCURI, F.; RICCI, C.; IETTA, F.; CINTORINO, M.; TRIPODI, S.A.; CETIN, I.; GARZIA, E.; SCHATZ, F.; KLEMI, P.; SANTOPIETRO, R.; PAULESU, L. Macrophage migration inhibitory factor in the human endometrium: expression and localization during the menstrual cycle and early pregnancy. **Biol Reprod**, Usa, v. 64, n. 4, p. 1200-1205, April, 2001.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod64.4.1200>

91-ARCURI, F.; CINTORINO, M.; VATTI, R.; CARDUCCI, A.; LIBERATORI, S.; PAULESU, L. Expression of macrophage migration inhibitory factor transcript and protein by first-trimester human trophoblasts. **Biol Reprod**, United States, v. 60 n. 6, p. 1299-1303, June, 1999.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod60.6.1299>

92-SUZUKI H.; KANAGAWA, H.; NISHIHARA, J. Evidence for the presence of macrophage migration inhibitory factor in murine reproductive organs and early embryos. **Immunol Lett**, Netherlands, v. 51, n. 3, p. 141-147, July, 1996.

[https://doi.org/10.1016/0165-2478\(96\)02543-6](https://doi.org/10.1016/0165-2478(96)02543-6)

93-ARCURI, F.; BUCHWALDER, L.; TOTI, P.; CINTORINO, M.; TOSI, P.; LOCKWOOD, C.J.; RYBALOV, B.; SCHATZ, F. Differential regulation of colony stimulation factor 1 and macrophage migration inhibitory factor expression by inflammatory cytokines in term human decidua: implications for macrophage trafficking at the fetal-maternal interface. **Biol Reprod**, United States, v. 76, n. 3, p. 433-439, March, 2007.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.054189>

94-SUGUITAN, A.L.JR.; LEKE, R.G.; FOU DA, G.; ZHOU, A.; THITA, L.; METENOU, S.; FOGAKO, J.; MEGNEKOU, R.; TAYLOR, D.W. Changes in the levels of chemokines and cytokines in the placenta of women with Plasmodium Falciparum malaria. **J Infect Dis**, United States, v. 88, p. 1074-1082, July, 2003.

<https://doi.org/10.1086/378500>

95-BOZZA, M.; SATOSKAR, A.R.; LIN, G.; LU, B.; HUMBLE, A.A.; GERARD, C.; DAVID, J.R. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. **J Exp Med**, United States, v. 189, n. 2, p. 341, January, 1999.

<https://doi.org/10.1084/jem.189.2.341>

96- WOHLFERT, E.A.; BLADER, I.J.; WILSON, E.H. K-Brains and Brawn: *Toxoplasma* Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle.

Trends Parasitol. Netherland, v. 33, n. 7, p. 519–531, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.04.001>

97-MAMMARI, N.; HALABI, M.A.; YAACOUB, S.; CHLALA, H.; DARDÉ, M.L.; COURTIOUX, B. *Toxoplasma gondii* modulates the host cell responses: an overview of apoptosis pathways. **Biomed Res Int**, United States, 2019:6152489, 2019.

<https://doi.org/10.1155/2019/6152489>

98-RUIZ-ROSADO, J.D.D.; OLGUÍN, J.E.; JUÁREZ-AVELAR, I.; SAAVEDRA, R.; TERRAZAS, L.I.; ROBLEDO-AVILA, F.H.; *et al.* MIF Promotes classical activation and conversion of inflammatory Ly6Chigh monocytes into TipDCs during murine toxoplasmosis. **Mediators Inflamm**, England, 2016:9101762, 2016.

<https://doi.org/10.1155/2016/9101762>

99-PARK, E.A.; HAN, I.H.; KIM, J.H.; PARK, S.J.; RYU, J.S.; AHN, M.H. Production of inflammatory cytokines and nitric oxide by human mast cells incubated with *Toxoplasma gondii* lysate. **Korean J Parasitol**, Korea, v. 57, p. 201–206, 2019.

<https://doi.org/10.3347/kjp.2019.57.2.201>

100-DAVAMI, M.H.; BAHARLOU, R.; VASMEHJANI, A.A.; GHANIZADEH, A.; KESHTKAR, M.; DEZHKAM, I.; *et al.* Elevated IL-17 and TGF- β serum levels: a positive correlation between T-helper 17 cell-related pro-inflammatory responses with major depressive disorder. **Basic Clin Neurosci**, Iran, v. 7, p. 137–142, 2016.

<https://doi.org/10.15412/J.BCN.03070207>

101-ZOU, W.; FENG, R.; YANG, Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. **PloS One**, United States, 13: e0197267, 2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197267>

102-CONBOY, L.; VAREA, E.; CASTRO, J.E.; SAKOUHI-OUERTATANI, H.; CALANDRA, T.; LASHUEL, H.A.; *et al.* Macrophage migration inhibitory factor is critically involved in basal and fluoxetine-stimulated adult hippocampal cell proliferation and in anxiety, depression, and memory-related behaviors. **Molecular Psychiatry**, United Kingdom, v. 16, p. 533–547, 2011.

<https://doi.org/10.1038/mp.2010.15>

103-SMITH, R. S. The Macrophage Theory of Depression. **Medical Hypotheses**, United States, v. 33, p. 298-306, 1991.

[https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-Z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-Z)

104-SMITH, R. S. The Immune System is a Key Factor in the Etiology of Psychosocial Disease. **Medical Hypothesis**, United States, v. 34, p. 49-57, 1991.

[https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90064-6)

105-MAES, M.; RONALD SMITH, R.; SCHARPE, S. The monocyte-t-lymphocyte hypothesis of major depression. **Psychoneuroendocrinology**, England, v. 20, n. 2. p. 111- 116, 1995.

[https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00066-J](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00066-J)

106-DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, E. K.; LANCTÔT, K. L. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biol Psychiatry**, Netherlands, v. 67, p. 446–457, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>

107- RITA HAAPAKOSKI, R.; JULIA MATHIEU, J.; EBMEIER, K. P.; HARRI ALENIUS, H.; KIVIMÄKI, M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1b, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, United States, v. 49, p. 206–215, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>

108-EYRE, H. A.; AIR, T.; PRADHAN, A.; JAMES JOHNSTON, J.; HELEN LAVRETSKY, H.; MICHAEL J. STUART, M. J.; BERNHARD T. BAUNE, B. T. A meta-analysis of chemokines in major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Netherlands, v. 68, p. 1–8, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.006>

109-PARIANTE, C. M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. **European Neuropsychopharmacology**, England, v.27, p. 554–559.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>

110- C. A. KOHLER, C.A.; FREITAS T. H.; MAES, M.; DE ANDRADE, N. Q.; LIU, C. S.; FERNANDES, B. S.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VERONESE, N.; HERRMANN, N.; RAISON, C. L., MILLER, B. J.; LANCTOT, K. L.; A. CARVALHO, A. F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta Psychiatr Scand**, Scandinavia, v. 135, p. 373–387, 2017.

<https://doi.org/10.1111/acps.12698>

111-LAMERS, F.; MILANESCHI, Y.; SMIT, J. H.; ROBERT A. SCHOEVEERS, R. A.; WITTENBERG, G.; PENNINX, B. W. J. H. Longitudinal Association Between Depression and Inflammatory Markers: Results From the Netherlands Study of Depression and Anxiety. **Biological Psychiatry**, Netherlands, v. 85, p. 829–837, may, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.12.020>

112- ALEXANDER L. CHU, A. L.; STOCHL, J.; LEWIS, G.; ZAMMIT, S.; JONES, P. B.; KHANDAKER, G. M. Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort, **Brain, Behavior, and Immunity**. United States, v. 76, p. 74–81, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.007>

113-HUANG, M.; SU, S.; GOLDBERG, J.; MILLER, A. H.; LEVANTSEVYCH, O. M.; SHALLENBERGER, L.; PIMPLE, P.; PEARCE, B.; BREMNER, J. D.; VACCARINO, V. Longitudinal association of inflammation with depressive symptoms: A 7-year cross-lagged twin difference study. **Brain, Behavior, and Immunity**, United States, v. 75, p. 200–207, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.10.007>

114-MIRANDA, H. C.; NUNES, S. O.V.; REICHE, E.M.V.; ODA, J.M.M.; WATANABE, M.A.E. Higher than Normal Plasma Interleukin-6 Concentrations in Brazilian Patients with Mood Disorders. **Braz Arch Biol Technol**, Brazil, v. 54, p. 717–722, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S1516-89132011000400010>

115-CHRISTIAN, L.M.; FRANCO, A.; GLASER, R.; IAMS, J. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. **Brain Behav Immun**, United States, v. 23, p.750–754, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.012>

116-COX J.L.; HOLDEN J.M.; SAGOVSKY R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. **Br J Psychiatry**, England, v. 150, p. 782-786, Jun 1987.

<https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782>

117-SANTOS, I.S. MATIJASEVICH, A.; TAVARES, B.F.; BARROS, A.J.; BOTELHO, I.P.; LAPOLLI, C.; MAGALHÃES, P.V.; BARBOSA, A.P.; BARROS, F.C. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cad Saúde Pública**. Brasil, v. 23, n.11, p. 2577-2588, Nov 2007.

<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001100005>

118-CASTRO E COUTO, T.; BRANCAGLION, M.Y. M.; CARDOSO, M .N.; PROTZNER, A. B.; GARCIA, F. D.; NICOLATO, R.; AGUIAR, R. A. L. P.; LEITE, H. V.; CORRÊA, H. What is the best tool for screening antenatal depression? **Journal of Affective Disorders**, Netherlands, v.178, n. 15, p. 12–17, jun 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.003>

119-CARVALHO, F.R.; SILVA, D.A.; CUNHA-JÚNIOR, J.P.; SOUZA, M.A.; OLIVEIRA, T.C.; BÉLA, S.R.; FARIA, G.G.; LOPES, C.S.; MINEO, J. R. Reverse enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies against SAG1-related sequence, SAG2A, and p97 antigens from *Toxoplasma gondii* to detect specific immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies in human sera. **Clin Vaccine Immunol**. United States, v.15, n.8, p. 1265-1271, Jun 2008.

<https://doi.org/10.1128/CVI.00069-08>

120-BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**. Netherlands, v.72, p. 248-254, Jan 1976.

[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)

121-MINEO, J.R.; CAMARGO, M.E.; FERREIRA, A.W. Enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to *Toxoplasma gondii* polysaccharides in human toxoplasmosis. **Infect Immun**. United States, v.27, n.2, p. 283-287, Feb 1980.

<https://doi.org/10.1128/IAI.27.2.283-287.1980>

122-MCCONKEY, G.A.; MARTIN, H.L.; BRISTOW, G.C.; WEBSTER, J.P. *Toxoplasma gondii* infection and behaviour – location, location, location? **J Exp Biol**, United Kingdom, v. 216, p.113-119, 2013.

<https://doi.org/10.1242/jeb.074153>

123-WEBSTER, J.P.; MCCONKEY, G.A. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. **Folia Parasitol**, Czech Republic, v. 57, p. 95–104, 2010.

<https://doi.org/10.14411/fp.2010.012>

124-WASSERMAN, E.E.; NELSON, K.; ROSE, N.R.; RHODE, C.; PILLION, J.P.; SEABERG, E.; *et al.* Infection and thyroid autoimmunity: A seroepidemiologic study of TPO aAb. **Autoimmunity**, United States, v. 42, p. 439–446, 2009.

<https://doi.org/10.1080/08916930902787716>

125-LAZARUS, J.H.; HALL, R.; OTHMAN, S.; PARKES, A.B.; RICHARDS, C.J.; MCCULLOCH, B.; *et al.* The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. **QJM**, United Kingdom, v. 89, p. 429-435, 1996.

<https://doi.org/10.1093/qjmed/89.6.429>

126-SKALLOVA, A.; KODYM, P.; FRYNTA, D.; FLEGR, J. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. **Parasitology**, Netherlands, v. 133, p.525–535, 2006.

<https://doi.org/10.1017/S0031182006000886>

127-SUGDEN, K.; MOFFITT, T.E.; PINTO, L.; POULTON, R.; WILLIAMS, B.S.; CASPI, A. Is *Toxoplasma gondii* infection related to brain and behavior impairments in humans? Evidence from a population-representative birth cohort. **PLoS One**, United States, 11:e0148435, 2016.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148435>

128-LEFF-GELMAN, P.; MANCILLA-HERRERA, I.; FLORES-RAMOS, M.; CRUZ-FUENTES, C.; REYES-GRAJEDA, J.P.; GARCIA-CUETARA, M.P.; *et al.* The immune system and the role of inflammation in perinatal depression. **Neurosci Bull**, China, v. 32, p. 398–420, 2016.

<https://doi.org/10.1007/s12264-016-0048-3>

129-LEFF GELMAN, P.; FLORES-RAMOS, M.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, M.; FUENTES, C.C.; GRAJEDA, J.P.R. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during perinatal depression. **Neurosci Bull**, China, v. 31, p. 338–350, 2015.

<https://doi.org/10.1007/s12264-014-1508-2>

130-ROBINSON, C.M.; HALE, P.T.; CARLIN, J.M. The role of IFN- γ and TNF- α -responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. **J Interferon Cytokine Res**, United States, v. 25, p. 20–30, 2005.

<https://doi.org/10.1089/jir.2005.25.20>

131-MIRANDA, H.C.; NUNES, S.O.V.; REICHE, E.M.V.; ODA, J.M.M.; WATANABE, M.A.E. Higher than Normal Plasma Interleukin-6 Concentrations in Brazilian Patients with Mood Disorders. **Braz Arch Biol Technol**, Brasil, v. 54, p. 717-722, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S1516-89132011000400010>

132-CHRISTIAN, L.M.; PORTER, K. Longitudinal Changes in Serum Proinflammatory Markers across Pregnancy and Postpartum: Effects of Maternal Body Mass Index. **Cytokine**, United States, v. 70, p. 134–140, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.06.018>

133- CHRISTIAN, L.M.; FRANCO, A.; GLASER, R.; IAMS, J. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. **Brain Behav Immun**, United States, v. 23, p. 750–754, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.012>

134-BLOOM, J.; AL-ABED, Y. MIF: Mood Improving/Inhibiting Factor? **J Neuroinflammation**, United Kingdom, v. 11, p. 1-9, 2014.

<https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-11>

135-PEARCE, B.D. The role of a unique immunohormonal molecule (MIF) in depression during pregnancy. NARSAD's 16th annual scientific symposium; New York City, 2004.

136-CHRISTIAN, L.; FRANCO, A.; IAMS, J.; SHERIDAM, J.; GLASER, R. Depressive symptoms predict exaggerated inflammatory responses to an in vivo immune challenge among pregnant Women. **Brain Behav Immun**, United States, v. 24, p. 49–53, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.05.055>

137-FALLAHI, S.; ROSTAMI, A.; SHIADEH, M.N.; BEHNIAFAR, H.; PAKTINAT, S. An updated literature review on maternal-fetal and reproductive disorders of *Toxoplasma gondii* infection. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, United States, v. 47, p. 133–140, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.12.003>