

# NEUROINFEÇÕES E PSIQUIATRIA

## Resumo

Os grandes transtornos psiquiátricos não possuem uma causa definida, dada a peculiar complexidade da formação dos sintomas mentais e sua sensibilidade a impactos mínimos sobre o fluxo de neurotransmissores nas vias neurais. Neste trabalho discutimos as neuroinfecções em seu âmbito geral, neuropatológico, e, no particular, como uma possível origem de doença mental como causa primária. Neste particular, apresentamos evidências epidemiológicas que sugerem um modelo infeccioso de transtorno afetivo, implicando os vírus Nipah e Borna como uma das causalidades prováveis de doença mental.

**Palavras chaves:** neuroinfecções, vírus Nipah, Bornavírus, transtornos mentais e do comportamento.

As doenças mentais e do comportamento são respostas cerebrais a um evento agressor que pode ser de natureza variada (1), e entre os possíveis agressores contam-se agentes infecciosos que invadem o sistema nervoso central causando primariamente alterações mentais.

As infecções do sistema nervoso vêm tendo uma crescente importância em saúde pública, e já ocupa posição de interesse na epidemiologia e clínica psiquiátricas. O crescimento das populações expostas, sua mobilidade, e, por outro lado, a invasão de ecossistemas até então não habitados dão visibilidade a doenças antes raras e fazem emergir infecções desconhecidas (2), algumas com potencial neurotrópico. Essas doenças vêm alcançando limiares de prevalências suficientes para serem detectáveis ocasionalmente no hospital geral e na população.

A maioria das neuroinfecções causa encefalites ou meningoencefalites agudas sem interesse para o psiquiatra, como é o caso da raiva, formas graves da febre amarela, e outras arboviroses causadoras de encefalite, entre elas a febre do Oeste do Nilo que ampliou consideravelmente seus limites geográficos no últimos 20 anos. A dengue, atualmente a arbovirose mais disseminada no

planeta, apresenta também formas neurológicas graves entre suas formas complicadas, como tivemos a oportunidade de ver em nosso país por ocasião da introdução do sorotipo 3 do vírus da dengue em 2001-2002 (3). Entretanto, manifestações neuropsíquicas, tais como irritabilidade, inquietação, insônia, delírio e depressão, esta última na convalescença, já eram conhecidas na dengue (4, 5). A neuroinfecção mais disseminada no planeta, contudo, é a malária cerebral causada pelo *Plasmodium falciparum*, o mais agressivo dos plasmódios, sendo hoje a principal causa de mortalidade infantil na África subsaariana. No Brasil, essa doença persiste nas áreas endêmicas e vem se agravando desde 1999, quando se registrou um aumento surpreendente de malária na região amazônica (acima de 600 mil notificações). A malária cerebral também é encontrada no Brasil, embora em menor proporção (6). A doença tende a se expandir com a disseminação do vetor a partir da construção de hidrelétricas e de rodovias, crescimento do agronegócio e da mineração. Metade dos casos de malária *falciparum* na África já tem envolvimento do sistema nervoso central (7), e a mortalidade é maior nesses casos. Os sintomas são sonolência e convulsões seguidas de coma, devidos ao dano do tecido cerebral causado por uma cascata de interleucinas após a liberação de glicosilfosfatidil-inositol pelos parasitas maláricos no interior de hemácias circulando no cérebro (8).

## Neuroinfecções de interesse psiquiátrico

Desde Clérambault, a etiologia infecciosa de alguns transtornos mentais sem etiologia conhecida vem sendo questionada. Ele considerava o “automatismo mental”, base das “psicoses alucinatórias crônicas”, como sequelas de infecções agudas longínquas, parte das quais subclínicas (9), mas suas observações eram meramente hipotéticas. Como em sua época não existiam ainda os antibióticos e o programas de vacinas, e as infecções tinham um curso diferente do que hoje estamos acostumados a ver, Clérambault tinha um farto material para pensar em correlações infecciosas, embora



## FERNANDO PORTELA CÂMARA

*Prof. Associado UFRJ e Coordenador do Depto. Informática da ABP*

nunca tenha enveredado numa tentativa de isolar e provar uma etiologia infecciosa para uma condição psiquiátrica específica. De fato, ele considerava certos transtornos mentais como sequelas de infecções adquiridas na infância, ou ainda possíveis “focos ocultos” de infecções.

A participação de processos infecciosos como desencadeadores de alterações mentais é uma questão complexa, pois, não seguem uma relação direta preconizada nos Postulados de Koch e muitas vezes o evento infeccioso já não está presente. Um exemplo dessa dificuldade de precisão pode ser ilustrado na formulação da hipótese de PANDAS, que muito se assemelha ao pensamento de Clérambault. A autoimunidade decorrente de infecções estreptocócicas na infância foi sugerida como causa provável de TOC e transtorno de tics, sugerindo-se um grupo de doenças neuropsiquiátricas rotuladas como PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus). Isso resultou de evidências epidemiológicas para o risco aumentado de transtorno obsessivo-compulsivo e síndrome de Tourette em crianças, após infecções estreptocócicas (10, 11, 12). Foi sugerido que o antígeno D8/17 de linfócitos B humanos, um marcador para susceptibilidade de doença cardíaca reumática pós-estreptocócica, poderia servir de marcador para risco de doença psiquiátrica em crianças, mas isso não foi confirmado por outros autores e permanece em aberto (12).

Ainda no rastro de Clérambault, de tempos em tempos pesquisadores encontram achados fortemente sugestivos de associação entre infecções e doenças mentais. Recentemente foi sugerida uma correlação entre infecção por *Toxoplasma gondii* e manifestação de sintomas psicóticos, sugerindo associação com esquizofrenia e transtornos afetivos (13, 14), ou ainda correlação entre neuroinfecção por Herpesvírus e esquizofrenia (15), risco aumentado de filhos esquizofrênicos em mães com níveis elevados de interleucina-8 (16) ou histórico de infecções genitais (17), a lista é ampla mas faltam demonstrações consistentes.

Entretanto, a associação entre certas infecções e transtornos psiquiátricos já está hoje bem documentadas. A associação entre leptospirose e sintomas psiquiátricos pós-infecciosos, incluindo depressão, demência e psicose, é um fato bem documentado (18): “Uma parte dos pacientes exibe sintomas mentais prolongados após a leptospirose, que vão desde alterações de humor, irritabilidade e pensamentos irracionais, à psicose, demência e depressão grave. Incapacidade de concentração ou para realizar tarefas especializadas podem afetar a capacidade laboral. A condição pode persistir por vários meses a dois anos ou mais, ou se tornar permanente. A relação entre tais alterações e efeito direto da leptos-

pirose, incluindo a arterite cerebral ... não foi ainda confirmada. A fim de incriminar a leptospirose como causa da condição mental, o diagnóstico inicial deve ser confirmado, e os sintomas devem aparecer claramente após a recuperação da doença” (19).

Algumas doenças infecciosas podem causar dano neurológico significativo e manifestar sintomas demenciais tais como confusão mental, delírium e perda de memória, entre outros. No passado, a sífilis era a maior causa de dano cerebral (neurosífilis), causando paralisia, demência e morte (ainda há casos esporádicos dessa forma luética em países do terceiro mundo). Em nossa época a demência mais comum associada a infecção é aquela causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), cujo risco diminui com o uso da zidovudina (AZT), um análogo da timidina (inibidor da síntese de DNA), particularmente quando usada nos estágios iniciais dessa complicação (20). Entretanto, ainda vemos casos de alterações cognitivas e comportamentais dessa infecção numa prevalência de 15% entre os casos de Aids. Essa condição é conhecida como demência associada ao HIV ou transtorno neurocognitivo associado ao HIV, e pode ocorrer tanto no início da infecção quanto tardiamente. Ela difere das outras pelo tipo de dano, que nesses casos decorrem de alterações sináptico-dendríticas em motoneurônios e interneurônios corticais (21), levando à apoptose. Nos indivíduos não tratados, a morte sobrevém cerca de seis meses após a instalação do quadro demencial, e constitui uma das causas mais comuns de mortalidade pelo HIV.

A toxoplasmose cerebral é uma complicação comum em pacientes com AIDS (22), uma infecção que deve ser monitorada com frequência nesses pacientes (juntamente com a infecção pelo *Cryptosporidium* sp e micobactérias). Por outro lado, a associação entre AIDS e doença de Chagas pode levar a uma meningo-encefalite pelo *Trypanosoma cruzi*, parasita que habitualmente não provoca neuroinfecções, condição observada no Brasil, onde essa parasitose é endêmica (23, 24).

### Vírus Nipah

As viroses emergentes estão ganhando uma importância muito grande no mundo atual globalizado, uma vez que podem se espalhar rapidamente de seus locais de origem para centros urbanos distantes através de hospedeiros virêmicos, humanos ou animais, na complexa rede do tráfego aéreo internacional. A aparição destes vírus traz um rastro de mortes, mas é possível que eles circulem silenciosamente causando distúrbios diferentes daqueles que são vistos quando emergem explosivamente em surtos zoonóticos. Esses vírus são algumas vezes informalmente chamados de “vírus

# ARTIGO //

por **FERNANDO PORTELA CÂMARA**

# ARTIGO

exóticos” por estarem aparentemente restritos a nichos tropicais e subtropicais.

Os vírus Hendra e Nipah, são da mesma família (Paramyxoviridae) dos vírus do sarampo, da caxumba e da doença respiratória sincicial aguda. O vírus Hendra (isolado pela primeira vez em cavalos, em Hendra, um subúrbio de Brisbane, Austrália, 1994) tem um alto poder patogênico e letal (50%) para equinos (26). O cavalo infectado assume um comportamento maníaco e perigoso, e logo em seguida sucumbe numa infecção respiratória grave, semelhante à pneumonia da influenza, e nos seres humanos acidentalmente infectados o quadro é semelhante e freqüentemente fatal (27). O reservatório deste vírus é o morcego frutífero conhecido na região como “raposa voadora”. A saliva e urina deste animal infectam a relva que é comida pelos cavalos, fechando o ciclo infeccioso. A busca por este vírus no mundo revelou sua provável endemicidade em morcegos na Nova Guiné, Madagascar e Camboja (27).

O vírus Nipah foi isolado em Sundai Nipah, província da Malá-

sia, durante uma epidemia que se originou em porcos e infectou 265 pessoas com 105 casos fatais, em 1998-1999 (28, 29). Isolou-se um vírus até então desconhecido, que foi chamado de Nipah (25), da mesma família do vírus Hendra. Este vírus também tem um morcego frutífero como reservatório, que infecta porcos por um mecanismo semelhante ao vírus Hendra (27).

A ruptura de ecossistemas com a introdução do agronegócio e grandes criações de animais de corte aumentou a possibilidade de transmissão desses vírus do morcego ao homem, ou do morcego a animais de fazenda e desses ao homem. O alerta para essas cadeias de infecções gravíssimas foi efetivamente confirmado com a emergência dos vírus Hendra e Nipah, sendo este último mais agressivo para o homem. Em Bangladesh houve pelo menos nove surtos do vírus Nipah desde 2001 com mortalidade entre 40 e 75%, em cadeias infecciosas do morcego ao homem e de pessoa a pessoa (25). No Brasil, onde morcegos são importantes transmissores de raiva e convivem com humanos em áreas rurais, não existem estudos soro

## Prevenção - Tratamento - Ensino - Pesquisa



**CLÍNICA  
JORGE  
JABER**  
www.clinicajorgejaber.com



### Atendimentos

INTERNAÇÃO  
HOSPITAL - DIA  
INDIVIDUAL  
GRUPO  
PROGRAMA FAMILIAR  
AMBULATORIAL  
DOMICILIAR

### Tratamentos

PSIQUIÁTRICO  
DEPENDÊNCIA QUÍMICA  
PSICOLÓGICO  
TABAGISMO  
TRANSTORNO ALIMENTAR

**CENTRO DE RECUPERAÇÃO**  
Vargem Pequena - Rio de Janeiro - RJ  
Rua Elisio de Araújo, 263  
Telefax: (0xx21) 2442-2230 / 2442-2583 / 2442- 4354  
CEP: 22783 - 360

**CONSULTÓRIOS**  
Leblon - Rio de Janeiro - RJ  
Av. Ataulfo de Paiva, 1079/1105  
Telefax: (0xx21) 2529-8585 / 2540 - 9091 / 2540 - 9056  
CEP: 22440-034  
e-mail: [jjaber@clinicajorgejaber.com.br](mailto:jjaber@clinicajorgejaber.com.br)

### Convênios

AMAFRERJ  
AMIL  
BNDES  
BRADESCO SAÚDE  
CABERJ  
CNEN  
ELETROBRAS  
ELETRONUCLEAR  
EMBRATEL  
FURNAS  
GAMA SAÚDE  
GOLDEN CROSS  
INB  
IRB  
MEDSERVICE  
MÚTUA DOS MAGISTRADOS  
SULAMÉRICA  
PETROBRAS  
REAL GRANDEZA  
UNAFISCO  
UNIMED  
VALE DO RIO DOCE

Resp. Técnico - CRM 5234556-0/RJ



epidemiológicos para rastrear esse vírus.

A infecção pelo vírus Nipah causa uma depressão importante em humanos, clinicamente indistinguível da depressão maior, e embora alterações nos lobos frontal e temporal e na ganglia basal (especialmente o núcleo caudado), estejam fortemente correlacionadas à depressão (30), no caso do Nipah as lesões multifocais na substância branca e, em menor extensão, nas estruturas profundas, pode direcionar o diagnóstico de uma depressão com uma etiologia infecciosa específica. De fato, a encefalite humana do vírus Nipah difere dos outros vírus neurotrópicos por essas lesões múltiplas na substância branca do cérebro, que corroboram o diagnóstico (31, 32).

Um estudo em 13 casos humanos em Singapura permitiu estabelecer a clínica dessa virose, bem como as alterações cerebrais por RNM (33). Mais da metade dos casos apresentou depressão importante, tanto cognitiva quanto emocionalmente (desesperança, sentimento de desvalia, pensamentos suicidas, etc.). A depressão aparecia logo ao deixar o hospital ou cerca de um ano após a infecção. Déficit de memória, especialmente da memória verbal estava presente, e alguns ficaram incapacitados neurológica e mnemonicamente para o trabalho. Outras sequelas observadas foram a síndrome da fadiga crônica e alterações de personalidade. Em nenhum caso se observou sintomas obsessivo-compulsivos ou psicóticos. A depressão causada pelo vírus Nipah era indistinguível da forma idiopática, tanto clinicamente, quanto pelas pontuações nas escalas de depressão. Melancolia, anedonia, astenia, perda de peso, agitação ou retardo psicomotor, sentimentos de desesperança ou desvalia, dificuldade de concentração e pensamentos de morte ou suicídio, torna o doença pelo vírus Nipah indistinguível da depressão (33).

Essas depressões clínicas pós-infecciosas podem passar despercebidas pelo psiquiatra, que vê o paciente freqüentemente após o evento infeccioso. Por essa razão, estudos epidemiológicos são necessários para esclarecer a prevalência dessa etiologia nos transtornos depressivos.

### **Bornavirus**

Os bornavírus são vírus exóticos que também emergem da ecologia tropical e podem causar infecção em humanos acidentalmente expostos. No mundo atual globalizado, vírus emergentes têm o potencial de se espalhar para centros urbanos distantes, levados por hospedeiros virêmicos, humanos ou animais, na complexa rede de tráfego internacional que une centros urbanos distantes. Este grupo de vírus causa infecções letais, mas também

são implicados na origem de depressão maior nas áreas onde é endêmico.

Os bornavírus são vírus com RNA genômico cuja sequência de genes é parecida com a do vírus da raiva. É agente de uma encefalite progressiva não purulenta, quase sempre fatal, em cavalos, conhecida como “doença do cavalo triste”. Esta doença foi descrita pela primeira vez em Borna, Alemanha, no ano de 1766, e recentemente foi demonstrada no gado bovino, ovino e caprino, bem como em gatos, avestruzes e macacos. O espectro zoonótico deste vírus e sua adaptação a humanos talvez seja devido à facilidade de adaptação de sua polimerase de RNA a variados hospedeiros (34).

A via de infecção é intranasal ou hematogênica. No primeiro caso, o vírus migra através do nervo olfativo para o sistema límbico, especialmente hipocampo. Como o sistema límbico está relacionado à regulação da memória, comportamento e emoções, ele participa em muitos transtornos psiquiátricos. A partir daí, o vírus se dissemina centrifugamente para os nervos periféricos, provavelmente por transporte axonal, e então infecta as células associadas com o sistema nervoso periférico: astrócitos, oligodendrócitos e células de Schwann. Se esta disseminação perdura, tecidos e órgãos poderão vir a ser infectados. Note-se que se trata de um mecanismo semelhante ao do vírus da raiva.

No animal, os sintomas da doença de Borna manifestam-se proeminentemente como distúrbio comportamental: agitação e hiperatividade, o animal joga-se violentamente contra obstáculos (um forma de tentativa de suicídio?), ou depressão e ataxia. O início destes sintomas coincide com o aparecimento de uma reação inflamatória no cérebro (meningoencefalite) que progride para degeneração neuronal. A inflamação é especialmente grave no núcleo caudado, giro dentado e hipocampo.

Em humanos, a infecção pelo bornavírus segue uma fenomenologia diferente da observada nos equinos, produzindo alterações na esfera mental e comportamental. Anticorpos reativos em alta prevalência para este vírus foram encontrados em amostras de pacientes esquizofrênicos (35, 36) e também em transtornos afetivos (34, 38, 39, 40, 41), em associação estatisticamente significativa. Outros estudos revelaram uma alta correlação entre depressão, bem como sua gravidade, e níveis de antigenemia nos pacientes (41, 42). Também há um estudo no Brasil (43). Um estudo (41) encontrou uma prevalência de 10-15% de anticorpos em pacientes contra 1-3% no grupo controle (saudáveis). Contudo, quando os pacientes eram monitorados por um longo tempo, esta prevalência aumentava para 30%, sugerindo possível reativação de infecção latente. Isto explicaria a cronicidade e as recorrências dos transtor-

# ARTIGO //

por **FERNANDO PORTELA CÂMARA**

# ARTIGO

nos mentais referidos, o que foi reforçado com o isolamento em 3 de 23 pacientes (dois com transtorno bipolar e um com transtorno obsessivo-compulsivo), de uma linhagem supostamente humana de bornavírus. Aparentemente, os surtos coincidiam com o aumento da carga viral.

Ao mesmo tempo, bornavírus isolados de pacientes humanos reproduziram sintomas de alterações comportamentais (agressividade, hiperatividade) quando inoculados em ratos (41, 42). Este trabalho foi a primeira pista sólida de uma associação direta entre um agente infeccioso e uma doença psiquiátrica, e também sugere a possibilidade de existir uma linhagem de bornavírus diferente da equina, ao menos circulando na população germânica da qual saíram os sujeitos de estudo. Um estudo interessante também corrobora no complexo sintomático de bornavírus humanos. A amantadina e a ribavirina têm atividade contra esse vírus, e a amantadina, considerada um antiviral, é também um antagonista de receptores glutamatérgicos, e assim talvez seu real efeito seja de modulador da depressão, do que propriamente um inibidor viral (44).

O isolamento viral e a detecção de antígenos virais mostram que a participação de bornavírus como uma causa de transtornos mentais é cada vez mais evidente, e que o bornavírus humano poderia ter uma ampla disseminação, contrariamente às cepas zoonóticas. É possível que as infecções humanas decorram de exposição ocupacional a animais, por exemplo, em fazendas, e estaria associada ao suicídio e depressão em áreas rurais, cujas taxas são mais altas que no ambiente urbano.

Como nota pitoresca, a imaginação de escritores e roteiristas criaram a partir dos relatos de casos em epidemias e bornavírus a lenda de zumbis humanos que ora povoam seriados de TV e filmes de sucesso.

## Conclusão

Muitas infecções exibem alterações de humor e cognitivas como quadro secundário, como, por exemplo, o herpes genital, o herpes zoster, a hepatite B, a gripe, para citar as mais comuns. Isso decorre do efeito de certas interleucinas, que são importantes depressores do sistema nervoso central, cujos sintomas acompanham a curva de produção desses mediadores na infecção. Observa-se isso bem claramente durante a administração de interferon no tratamento da hepatite C, uma interleucina que causa depressão grave em parte dos pacientes tratados (45). Em todos esses casos, as alterações mentais não são primárias, e por isso o tratamento de acordo não é necessário na maioria das vezes, já que a maioria das infecções

é de curso limitado, e as alterações de humor e cognitivas são, via de regra, breves.

Só podemos pensar em transtorno mental associado a um agente infeccioso se o quadro for exclusivamente primário e correlacionado com a presença de genes ou antígenos do patógeno ou ele próprio. Se a essa correlação houver também uma associação epidemiológica forte, então uma causalidade provável pode ser estabelecida (46). Nesse sentido, os estudos com os vírus Borna e Nipah são promissores.

Os transtornos psiquiátricos estão entre as 20 causas principais de incapacitação listadas pela Organização Mundial da Saúde (47), e a causa primária das grandes síndromes psiquiátricas ainda é um mistério. Agentes infecciosos podem estar relacionados a algumas destas doenças como possível agressor (1). Esclarecer possíveis associações com agentes infecciosos pode não apenas racionalizar o tratamento, como também estabelecer protocolos de prevenção, contribuindo para a redução do grau de incapacitação e do estigma ligados às doenças mentais.

## Declaração de conflito de interesse

O autor declara não haver conflito de interesse relativo ao trabalho aqui apresentado.



## Referências

1. Lishman WA. *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*, Oxford: Blackwell Scientific, 1998.
2. Lashley FR. Emerging infectious diseases: vulnerabilities, contributing factors and approaches. *Expert review of anti-infective therapy*, 2004;2: 299–316.
3. Ferreira MLM, Cavalcanti CG, Coelho CA, Mesquita SD. Neurological manifestations of dengue: study of 41 cases, *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2005; 63: 488-93.
4. Gubler DJ, Kuno G, Watermen SH. Neurologic disorders associated with dengue infection. *International conference on dengue/dengue haemorrhagic fever*. Kuala Lumpur, 1983.
5. Hendaro SK, Hadinegoro SR. Dengue encephalopathy. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34: 350-7.
6. Braga MDM, Alcântara GC, Silva CN, Nascimento CGH. Cerebral Malaria in Ceará: a case report, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2004; 37: 53-5.
7. Idro R, Ndiritu M, Ogutu B, Mithwani S, Maitland K, et al. Burden, features, and outcome of neurological involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *JAMA* 2007; 297: 2232–40.
8. Schofield L, Grau GE. Immunological processes in malaria pathogenesis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 722–35.
9. Renard, E. *Le docteur Gaëtan Gatian de Clérambault – Sa vie et son oeuvre (1872-1934)*, Paris: Les Empêcheurs de Penser en Rond, 1992.
10. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997;154:110-2.
11. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics*, 2004; 113: 907-11.
12. Teixeira AL, Corrêa H, Cardoso F, Fontenelle LF. Síndromes neuropsiquiátricas pós-estreptocócicas, *J. Bras. Psiquiatr.*, 2006; 55: 62-9.
13. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia, *Emerging Infectious Diseases*, 2003; 9: 1375-80.
14. Webster JP, Lamberton PHL, Donnelly CA, Torrey EF. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behavior, *Proc. R. Soc. B*, 2006; 273: 1023-30.
15. Mesa-Castilo, S. Estudio ultraestructural do lóbulo temporal y de la sangre periférica en pacientes esquizofrénicos, *Revista de Neurologia*, 2001; 33:619-23.
16. Brown AB, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring, *Am J Psychiatry* 2004; 161:889–95.
17. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia, *Am J Psychiatry* 2006; 163:927–29.
18. Mumford C, Dudley N, Terry H. Leptospirosis presenting as a flaccid paraplegia. *Postgrad Med J* 1990; 66:218-20.
19. Faine S. *Leptospira and Leptospirosis*, Boca Ratón: CRC Press, 1994.
20. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schitto G, Selnes OA, McArthur JG et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy, *J. NeuroVirol.* 2002; 8:136-42.
21. Ellis R, Langford D, Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 33–44.
22. Jayawardena S, Singh S, Burzyantseva O, Clarke H. Cerebral Toxoplasmosis in Adult Patients with HIV Infection, 2008 (July): 17-24.
23. Burgos JM, Begher S, Silva HM, Bisio M, Duffy T. et al. Case report: Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* I tropism for central nervous system in Chagas reactivation due to AIDS. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 294–297.
24. Akpan N, Caradonna K, Chuenkova MV, Pereiraperrin M. Chagas' disease parasite-derived neurotrophic factor activates cholinergic gene expression in neuronal PC12 cells. *Brain Res*, 2008; 1217: 195–202.
25. Epstein JH, Field HE, Luby S, Pulliam JR, Daszak P. Nipah virus: impact, origins, and causes of emergence. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 59–65.
26. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia, *N. Engl J. Med.*, 2000; 342: 1229-35.

# ARTIGO //

por **FERNANDO PORTELA CÂMARA**

# ARTIGO

27. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, Wang LF. Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4: 23-35.

28. Chua KB, Goh KJ, Wong KT, et al. Fatal encephalitis due to the Nipah virus among pig farmers in Malaysia, *The Lancet*, 1999; 354: 1257-59.

29. Chua KB, Tan CT, Hooi PS, et al. High mortality in Nipah encephalitis is associated with presence of virus in cerebrospinal fluid, *Ann. Neurol.*, 2000; 48: 802-5.

30. Chetty SR, Cummings JL. Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci* 1995; 7: 125-34.

31. Lim CC, Sitoh YY, Hui F, et al. Nipah virus encephalitis or Japanese encephalitis? MR findings in a new zoonotic disease, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 455-61.

32. Lim CC, Lee KE, Lee WE, et al. Nipah virus encephalitis: serial MR study of an emerging disease, *Radiology* 2002; 222: 219-26.

33. Beng-Yeong N, Lim CCT, Yeoh A, Lee WL. Neuropsychiatric sequelae of Nipah virus encephalitis, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004; 16: 500-4.

34. Ackermann A, Staeheli P, Schneider U. Adaptation of Borna disease virus to new host species attributed to altered regulation of viral polymerase activity, *J. Virol.* 2007; 81: 7933-40.

35. Waltrip RW, Buchanan RW, Carpenter WT, et al. (February 1997). Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1997; 23: 253-7.

36. Chen CH, Chiu YL, Weif FC, et al. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Molecular psychiatry*, 1999; 4: 33-8.

37. Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W, et al. Borna disease virus: A possible etiologic factor in human affective disorders?, *Archives of General Psychiatry*, 1985; 42:1093-6.

38. VandeWoude S, Richt JA, Zink MC, Rott R, Narayan O, Clements JE. A borna virus cDNA encoding a protein recognized by antibodies in humans with behavioral diseases. *Science* 1990; 250: 1278-81.

39. Rott R, Herzog S, Bechter K, Frese K. "Borna disease, a possible hazard for man?". *Archives of Virology* 1991; 118: 143-9

40. Bode L. Human infections with Borna disease virus and

potential pathogenic implications, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1995; 190:103-30.

41. Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, Ludwig H. Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies - the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol. Psychiatr.* 2001; 6: 481-91.

42. Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human-mental risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003; 16: 534-45.

43. Miranda HC, Nunes SO, Calvo ES, Suzart S, Itano EN, Watanabe MA. Detection of Borna disease virus p24 in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients. *J Affect Disord* 2006; 90: 43-7.

44. Dietrich DE, Bode L, Spannhuth CW, et al. Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection: an open trial. *Bipolar Disord.* 2000; 2: 65-70.

45. Horsman Y. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:711-13.

46. Câmara, FP. *Epidemiologia para psiquiatras, Propsi - Programa de atualização em psiquiatria*, Porto Alegre: Artmed/Panamericana Ed., 2012; 2 (ciclo 1): 9-39.

47. World Health Organization. The global burden of disease (2012) in: [http://www.who.int/features/factfiles/global\\_burden/facts/en/index6.html](http://www.who.int/features/factfiles/global_burden/facts/en/index6.html) [acessado em 07.04.2012]