



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LUCAS MORAES CABRAL

**A MICROBIOTA INTESTINAL E A ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

FORTALEZA

2018

LUCAS MORAES CABRAL

**A MICROBIOTA INTESTINAL E A ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas do Departamento de Biologia da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Biologia.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Miyajima

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C119m Cabral, Lucas Moraes.
A microbiota intestinal e a esquizofrenia: uma revisão sistemática / Lucas Moraes Cabral. – 2018.
75 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências,
Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Fábio Miyajima.
1. Microbiota intestinal. 2. Eixo intestino-cérebro. 3. Esquizofrenia. 4. Antipsicóticos. I. Título.
CDD 570
-

LUCAS MORAES CABRAL

**A MICROBIOTA INTESTINAL E A ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas do Departamento de Biologia da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Biologia.

Aprovada em: 06 /12 /2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fábio Miyajima (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dra. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus por nunca abandonar um filho Seu. Aos meus pais por sempre me incentivarem a dar tudo de mim. A Aline, meu amor, pelo seu suporte incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e capacidade para superar os obstáculos encontrados.

À Universidade Federal do Ceará, seu corpo docente, diretoria e administração por me proporcionarem esta oportunidade de fazer o meu futuro melhor.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro com a manutenção do programa PIBIC.

Ao meu orientador Fábio Miyajima, pelo suporte, pela sua instrução e incentivo.

Às professoras participantes da banca examinadora Silvânia Maria Mendes Vasconcelos e Danielle Macedo pelo tempo disponibilizado e pelas valiosas sugestões.

Aos meus colegas do Laboratório de Neuropsicofarmacologia (LNF) pelo apoio, reflexões e críticas.

Ao PET Biologia UFC e seus integrantes que me auxiliaram na minha caminhada acadêmica.

Aos meus pais e a minha noiva pela motivação para continuar trabalhando, quando eu não achava que era capaz.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos” (Provérbios 16:3)

RESUMO

Recentemente, vários estudos pré-clínicos e clínicos vem ligando alterações na composição da microbiota intestinal e seus efeitos no eixo intestino-cérebro a diferentes patologias, desde doenças metabólicas a neuropsiquiátricas. As populações da microbiota intestinal são fundamentais para o desenvolvimento do sistema imune, do metabolismo do desenvolvimento do cérebro. Além disso, certos gêneros de bactérias como *Akkermansia* e *Roseburia* estão intimamente ligados a saúde do organismo. Por exemplo, a redução de abundância desse primeiro está relacionado com maior risco de obesidade enquanto o segundo produz o butirato que aparenta ter ação neuroprotetora e aumenta a sensibilidade a insulina. A esquizofrenia é uma doença de base complexa causada tanto por fatores genéticos como por fatores ambientais, mas o tratamento farmacológico com antipsicóticos (AP) utilizados rotineiramente no tratamento da doença possuem uma base reducionista focando-se em certos processos biológicos, e desta forma ignorando diversos aspectos fisiopatológicos da doença. Ademais, os antipsicóticos de primeira geração ou típicos tendem a acarretar diversos efeitos adversos, alguns deles graves. Muitos pacientes também apresentam esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT). Mesmo os antipsicóticos de segunda geração ou ditos atípicos apresentam uma eficácia limitada, apesar de resultarem em menos eventos adversos. É muito plausível que alterações na microbiota intestinal influenciem o desenvolvimento da esquizofrenia e modulem a resistência aos antipsicóticos e os seus efeitos adversos. Portanto, o objetivo deste trabalho foi revisar sistematicamente estudos originais associando a influência da microbiota intestinal e/ou do eixo intestino-cérebro com a esquizofrenia e a influência dos antipsicóticos no balanço ecológico da microbiota. Para isso, uma pesquisa sistemática foi realizada usando as bases de dados PubMed, Science Direct e MEDLINE. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: *gut microbiota, gastrointestinal microbiome, gut-brain axis, schizophrenia, treatment-resistant schizophrenia, refractory schizophrenia, treatment-responsive schizophrenia, first episode schizophrenia, antipsychotics, antipsychotic agents*. O número total de referências encontradas após remoção automática e manual de duplicatas foi de 165 artigos. Em seguida, foram realizadas as triagens primária e secundária onde 32 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram revisados. A maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos associaram alterações taxonômicas e/ou funcionais da microbiota com mudanças comportamentais, aumento de inflamação, perturbações metabólicas e disregulação de vias metabólicas relevantes para o desenvolvimento ou consolidação da doença. Através da revisão da literatura, observou-se que

a compreensão das interações entre a microbiota intestinal e a esquizofrenia está ainda em fase incipiente, porém existeum enorme potencial no estudo futuro da microbiota intestinal.

Palavra-chave: microbiota intestinal; eixo intestino-cérebro; esquizofrenia; antipsicóticos.

ABSTRACT

Recently, several preclinical and clinical studies have linked changes in the composition of the intestinal microbiota and its effects on the gut-brain axis to different pathologies, from metabolic to neuropsychiatric diseases. The populations of the intestinal microbiota are fundamental for the development of the immune system, the metabolism of brain development. In addition, certain genera of bacteria such as Akkermansia and Roseburia are closely linked to the health of the body. For example, the reduction of abundance of this first one is related to a greater risk of obesity while the second produces butyrate which has neuroprotective action and improves insulin sensitivity. Schizophrenia is a disease known to be caused both by genetic factors and by environmental factors, but the antipsychotics used in the treatment of schizophrenia have a reductionist focus, thus ignoring the disease's several pathophysiologic aspects. In addition, first generation or typical antipsychotics cause serious adverse effects. Many patients also have treatment resistant schizophrenia (TRS). Even second-generation or atypical antipsychotics are only moderately effective despite reducing adverse effects. Several preclinical and clinical studies have linked changes in the composition of the gut microbiota and its effects on the gut-brain axis to different pathologies, from metabolic to neuropsychiatric diseases. It is plausible that changes in the gut microbiota influence the development of schizophrenia, the resistance to antipsychotics and its adverse effects. Therefore, the objective of this work was systematically reviewing original studies addressing the influence of the microbiota or gut-brain axis in schizophrenia and the influence of antipsychotics in the microbiota. For this purpose, a systematic search was conducted using the PubMed, Science Direct and MEDLINE databases. The following keywords were used: "gut microbiota, gut-brain axis, gastrointestinal microbiome, schizophrenia, treatment-resistant schizophrenia, treatment-responsive schizophrenia, refractory schizophrenia, first episode schizophrenia, antipsychotics, antipsychotic agents." The total number of references found after automatic and manual removal of duplicates was 165 articles. Then, primary and secondary screening were performed where 32 articles met the inclusion criteria and were reviewed. Concerning schizophrenia, preclinical and clinical studies associate behavioral, inflammatory and changes in metabolic pathways relevant to the disease. In this review, it was possible to see that the study of the influence of gut microbiota in schizophrenia and mental health is in its infancy, but there is enormous potential in its future study.

Keywords: gut microbiota; gut-brain axis; schizophrenia; antipsychotic agents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma representativo da revisão sistemática.....	24
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre marcadores de translocação bacteriana na esquizofrenia.....	30
Tabela 2 – Estudos sobre a microbiota intestinal como marcador da esquizofrenia.....	35
Tabela 3 – Estudos sobre a interação dos antipsicóticos com a microbiota intestinal.....	49
Tabela 4 – Trabalhos sobre tratamentos adjuvantes baseados na microbiota intestinal para esquizofrenia.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3-HK - 3-Hidroxiquinurenina

AA - Ácido Antranílico

AGCC - Ácidos Graxos de Cadeia Curta

AGF - Avaliação Global do Funcionamento

AGPI-CL n-3 - Ácidos Graxos Poli-insaturados de Cadeia Longa da Família n-3

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

AP – Antipsicóticos

AR – Indivíduos em Alto Risco de Psicose

ASCA - Anticorpos Anti-*Saccharomyces cerevisiae*

B-GOS® - Bimuno® Galacto-Oligossacarídeo

BHE – Barreira Hematoencefálica

DCVs – Doenças Cardiovasculares

ERT – Esquizofrenia Resistente ao Tratamento

EUA – Estados Unidos da América

GF – Camundongos Livres de Germes ou *Germ-Free*

GI – Gastrointestinal

HPA - Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IDO - Enzima Indoleamina 2,3- Dioxygenase

IMC – Índice de Massa Corporal

IPP – Inibição Pré-Pulso

KYN - Quinurenina

KYNA - Ácido Quinurênico

LBP - Proteína Ligante de Lipopolissacarídeo

LPS - Lipopolissacarídeos

MIA - Modelo de Ativação Materna Imune

MRS - Espectroscopia por Ressonância Magnética

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

OLZ - Olanzapina

OTUs - Unidade Taxonômicas Operacionais

PCP – Fenciclidina

PCR – Proteína Reativa C

PEP – Primeiro Episódio Psicótico

PFC – Córtex Pré-Frontal

PIC - Ácido Picolínico

PNS – Estresse Crônico Pré-Natal

POTs - Transportadores de Oligopeptídeos Dependentes de Prótons

PRISMA - Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

QA - Ácido Quinolínico

QI – Quociente de Inteligência

RSP – Risperidona

sCD14 - CD14 Solúvel

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

TEA - Transtornos do Espectro Autista

TGI – Trato Gastrointestinal

TMB - Taxa Metabólica Basal

TRO - Tarefa de Reconhecimento de Objetos

Trp - Triptofano

TRYCATs - Catabólitos do Triptofano

UAR - Indivíduos em Ultra Alto Risco de Psicose

XA - Ácido Xanturênico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 A microbiota intestinal.....	16
1.2 O eixo intestino-cérebro- microbioma.....	17
1.3 A esquizofrenia.....	17
1.4 Agentes antipsicóticos.....	19
2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	21
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivos Gerais.....	23
3.2 Objetivos Específicos.....	23
4. METODOLOGIA.....	24
4.1 Estratégia de busca.....	24
4.2 Critério de inclusão e exclusão.....	24
4.3 Resultados.....	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1 Microbiota intestinal como marcador da esquizofrenia.....	27
5.2 Influência da microbiota intestinal na esquizofrenia.....	37
5.2.1 Estudos pré-clínicos.....	37
5.2.2 Estudos clínicos.....	40
5.3 Interação dos antipsicóticos com a microbiota intestinal.....	43
5.4 Tratamento adjuvante para esquizofrenia baseado na microbiota.....	57
6. PERSPECTIVAS.....	63
7. CONCLUSÃO.....	65
REFERÊNCIAS.....	66

1. INTRODUÇÃO

1.1. A microbiota intestinal

A microbiota intestinal é o conjunto de microorganismos – bactérias, fungos e vírus – que habitam o trato gastrointestinal (TGI) dos mamíferos. O microbioma contém mais células que todo o corpo humano. Geralmente, os microrganismos mais abundantes da microbiota intestinal humana – em indivíduos saudáveis - são as bactérias dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e em menor número dos filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* e *Verrumicrobia* (Huttenhower *et al.*, 2012; Qin *et al.*, 2010). O filo *Fusobacteria* foi relacionado com o câncer de colo retal (Kelly, Yang e Pei, 2018) enquanto a redução da abundância do filo *Verrumicrobia*, principalmente o gênero *Akkermansia*, está associado com diversos quadros patológicos como a obesidade e diabetes (Everard *et al.*, 2013; Hänninen *et al.*, 2018; Schneeberger *et al.*, 2015). Entretanto, a composição da microbiota intestinal varia de um indivíduo para outro indivíduo (Zoetendal, Akkermans e Vos, De, 1998) e entre comunidades (Deschasaux *et al.*, 2018).

É vista por muitos como um “órgão”, tendo ação imunológica, endócrina, metabólica e ajudando a manter a homeostasia do organismo. A existência de um sistema bidirecional de comunicação entre o cérebro e o intestino, designado de eixo intestino-cérebro, é bem documentada (Wood, Alpers e Andrews, 1999). Contudo, foi apenas na última década que o interesse nesta área cresceu (Sekirov *et al.*, 2010), inicialmente com foco na área nutricional (Burokas *et al.*, 2015), mas logo recebeu destaque no estudo da saúde mental.

Curiosamente, o desenvolvimento da microbiota e de sua composição acontece no mesmo período crítico ao neurodesenvolvimento e o estresse pré-natal ou durante o início da vida perturba esse desenvolvimento (Borre *et al.*, 2014). Na realidade, a perturbação da ecologia da microbiota, ou disbiose, notadamente afeta o desenvolvimento normal do cérebro (Douglas-Escobar, Elliott e Neu, 2013) e está relacionado com um estado inflamatório/imunológico alterado (Fiorentino *et al.*, 2016; Ticinesi *et al.*, 2017) coincidente por exemplo com o da esquizofrenia (Potvin *et al.*, 2008). Estresses como infecção materna ou infantil, uso de antibióticos, idade gestacional estão ligados tanto a perturbação do desenvolvimento da microbiota como a esquizofrenia (Brown e Susser, 2002; Lydholm *et al.*, 2018). A microbiota também está associada com o estímulo da expressão dos receptores BDNF e receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), visto que a inibição deste último levou a um aumento de síntese de DA induzida por anfetamina similar ao observado na esquizofrenia (Kegeles *et al.*, 2000).

1.2. O eixo intestino-cérebro-microbioma

A existência da interação entre sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso entérico (SNE) pelo sistema nervoso autônomo (SNA) é conhecida e estudada a muito tempo (Almy, Abbot e Hinkle, 1950). No entanto, o foco destes estudos sempre foi as alterações provocadas pelo cérebro no sistema digestivo. Nos anos 80, observou-se a existência da comunicação bidirecional entre o SNC e SNE (Banks, 1980). Com a maior descrição do SNE (Wood, Alpers e Andrews, 1999) e avanços em técnicas de imagem e detecção (Quigley, 2018), o interesse do estudo da influência do SNE no cérebro através do eixo intestino-cérebro cresceu.

O conhecimento sobre este eixo se expandiu na última década, e logo houve uma mudança do paradigma com a observação da importante contribuição do microbioma no eixo intestino-cérebro, também designado, eixo intestino-cérebro-microbioma.

Sabe-se que o SNE se comunica com o SNC através do nervo vago (Bravo *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2014). Estudos apontam metabólitos derivados do triptofano (Wikoff *et al.*, 2009) e produtos dos AGCC (Tolhurst *et al.*, 2012) como mediadores desta via de sinalização. Além disso, esses dois sistemas nervosos se comunicam através de sinalização humoral que ocorre tanto pela ação de células neuroendócrinas do intestino, designadas células enterocromafins, como diretamente pela produção de neurotransmissores pelas bactérias intestinais. Como mencionado anteriormente, a microbiota intestinal também é crucial no desenvolvimento do sistema nervoso o que é suportado em estudos pré-clínicos (Codagnone *et al.*, 2018; Hoban *et al.*, 2016). A composição da microbiota intestinal pode ser alterada e modulada através da dieta, assim como, administração de fármacos, prebióticos e probióticos alterando simultaneamente a comunicação do eixo intestino-cérebro-microbioma e tornando o microbioma um alvo importante no estudo de doenças mentais.

1.3. A esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença complexa caracterizada pela presença tanto de sintomas positivos: delírios, alucinações, discurso e comportamento desorganizados; como negativos: falta de motivação, isolamento social, embotamento afetivo. A aparição dos sintomas geralmente ocorre entre 16 e 30 anos de idade. Para o diagnóstico da esquizofrenia é necessário que pelo menos dois dos sintomas descritos se manifestem por um tempo significativo dentro de período de um mês, sendo pelo menos um destes sintomas positivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Também é característico desta condição um declínio da função cognitiva, como déficits na memória de trabalho e na função da linguagem. Consequentemente, é usual que pacientes demonstrem prejuízos na capacidade

de trabalhar, de se relacionar com os outros ou até do autocuidado. É importante ressaltar, que os sintomas negativos acontecem separadamente dos positivos, distinguindo a esquizofrenia de outros transtornos do espectro esquizofrênico.

Estudos ligam a esquizofrenia a taxas elevadas de comorbidades como doenças autoimunes, abuso de substâncias, síndrome metabólica e morte prematura (Eaton *et al.*, 1995; Gurriarán *et al.*, 2018; Nijs, *de et al.*, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Na realidade, muitos estudiosos acreditam que a esquizofrenia é uma doença autoimune (Knight, 1984). Alguns estudos reivindicam que algumas das comorbidades associadas a esquizofrenia, como o ganho de peso e as síndromes metabólicas, não são um resultado direto da esquizofrenia, e sim uma consequência da ação dos antipsicóticos na microbiota intestinal (Bahr, Tyler, *et al.*, 2015; Yuan *et al.*, 2018). Desse modo, torna-se importante estudar a etiologia e estudar o tratamento da esquizofrenia para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos esquizofrênicos.

A esquizofrenia não tem apenas um diagnóstico complexo, a sua etiologia também é um tema de constante discussão. Acredita-se que a origem da esquizofrenia é multifatorial, sendo originada tanto por fatores genéticos como por fatores ambientais.

O volume de estudos relacionando componentes genéticos e a esquizofrenia corroboram a sua importância. Estudos com gêmeos monozigóticos e dizigóticos encontraram uma heritabilidade da esquizofrenia entre 40% e 85% (Cannon *et al.*, 1998; Farmer, McGuffin e Gottesman, 1987; Kendler e Diehl, 1993). Estudos com indivíduos com histórico familiar de esquizofrenia observaram que a incidência da esquizofrenia nestes indivíduos era significativamente elevada (Carter *et al.*, 2002; Tienari *et al.*, 2004). Ao mesmo tempo, esses estudos mostram que apesar da predisposição genética aumentar o risco de desenvolvimento de esquizofrenia, não é unicamente responsável pela mesma.

Em termos de possíveis componentes ambientais foram encontradas ligações da esquizofrenia com as mais diversas causas. Exemplos de componentes ambientais relevantes para a fisiopatologia da esquizofrenia são complicações obstétricas, qualidade de formação da criança, isolamento social, baixo quociente de inteligência (QI), idade parental, trauma na infância, migração, uso frequente de maconha e anfetamina e urbanidade (Howes e Kapur, 2009; Neto, Bressan e Busatto Filho, 2007; Van Os, Rutten e Poulton, 2008). A relação entre a componente genética e a ambiental mais provável parece ser uma interação entre ambos os fatores, uma sinergia biológica onde os fatores ambientais podem influenciar a expressão gênica (Van Os, Rutten e Poulton, 2008). Interessantemente, componentes como complicações obstétricas, uso

de antibióticos ou infecções durante a gravidez, idade parental e abuso de substâncias também estão ligadas a alteração da composição da microbiota intestinal.

1.4. Agentes antipsicóticos

Os agentes antipsicóticos são dos fármacos que têm como alvo células humanas que mais frequentemente se encontram associados com mudanças na composição do microbioma. O foco da literatura sobre essa perspectiva são os antipsicóticos atípicos, visto que os pacientes tratados com estes fármacos apresentam diversas perturbações metabólicas relacionadas com alterações do TGI. Essas perturbações comumente levam a um ganho de peso acelerado, obesidade e até a indução de diabetes mellitus (Correll, Lencz e Malhotra, 2011; Wake *et al.*, 2016). Diversas alterações da microbiota intestinal estão relacionadas com perturbações metabólicas e obesidade como redução da abundância de *Akkermansia* (Everard *et al.*, 2013) e a diminuição da razão entre *Bacteroidetes/Firmicutes* (Ley *et al.*, 2005). Além disso, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) produzidos pela microflora intestinal aparentam ter um papel importante no metabolismo (J. *et al.*, 2017).

Os antipsicóticos ou neurolépticos são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da esquizofrenia, transtorno bipolar, transtornos do espectro esquizofrênico e psicoses. São caracterizados por agirem principalmente como antagonistas dos receptores dopaminérgicos no cérebro. Esta classe heterogênea de medicamentos se divide em dois grandes grupos: antipsicóticos típicos ou de primeira geração e antipsicóticos atípicos ou de segunda geração.

Os antipsicóticos típicos, convencionais ou ainda antipsicóticos de primeira geração são representados por fármacos como haloperidol, loxapina e clorpromazina. Estes antipsicóticos agem quase que exclusivamente pelo antagonismo dos receptores D2 mesolímbicos. Têm eficácia estabelecida no tratamento dos sintomas positivos (GUTTMACHER, 1964), mas um estudo americano observou que pelo menos 40% dos pacientes em tratamento de manutenção tiveram relapso psicótico dentro de um ano do primeiro episódio psicótico (Hogarty e Ulrich, 1998). Em relação aos sintomas negativos, estes fármacos não apresentaram pouco ou nenhum benefício em comparação com o placebo e certos casos exibiram intensificação desses sintomas (Pogue-Geile e Zubin, 1987). O uso de neurolépticos típicos também acarreta alta incidência de efeitos extrapiramidais. Os efeitos extrapiramidais incluem distonia (contrações involuntárias e espasmos), acatisia (sensação de inquietude interna, irritabilidade ou disforia), parkinsonismo, discinesia tardia e distonia tardia. Não é

surpreendente então que a adesão ao tratamento com estes fármacos é baixa. Dos que aderem ao tratamento, cerca de 30% dos casos possuem esquizofrenia refratária ou ERT, ou seja, não apresentaram resposta clínica após 3 regimes de seis semanas com diferentes antipsicóticos convencionais (Meltzer, 1997).

Os antipsicóticos atípicos ou antipsicóticos de segunda geração são representados por fármacos como a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina e aripiprazol. Os antipsicóticos de segunda geração são quimicamente diversos e, conseqüentemente agem de formas diferentes sobre o organismo. Em regra geral, os antipsicóticos atípicos se ligam aos receptores D2 mas com menor afinidade e por menos tempo que os antipsicóticos típicos. Também se ligam aos receptores 5-HT_{2A} de serotonina mas esta ligação não se correlaciona com melhora clínica (Seeman, 2002). Esses medicamentos tem algumas vantagens sobre os antipsicóticos típicos. A principal vantagem é a menor incidência dos efeitos extrapiramidais (Kapur *et al.*, 1995; Tran *et al.*, 1997; Harrison e Perry, 2004; Pierre, 2005).

Essa incidência diminuída é dose-dependente e existem outros efeitos adversos aliados ao uso desses medicamentos, por exemplo: agranulocitose (Honigfeld *et al.*, 1998), ganho de peso e síndrome metabólica (Morgan, A. P. *et al.*, 2014; Osborn *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2018) e diabetes mellitus (Citrome *et al.*, 2004). A segunda geração de antipsicóticos não é mais eficaz do que a anterior no tratamento dos sintomas positivos, porém alguns fármacos como a risperidona (Chouinard *et al.*, 1993) e a olanzapina (Beasley *et al.*, 1996) demonstraram eficácia no tratamento de sintomas negativos. O uso da clozapina é recomendado para os pacientes ERT por que a clozapina tem maior eficácia nestes casos (Kane *et al.*, 1988; McEvoy *et al.*, 2006), mas o risco de agranulocitose e seu maior custo inibem o uso como medicamento de primeira escolha.

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica de grande interesse visto que tem uma prevalência mundial de 0,3% a 0,7% (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Além do mais, o diagnóstico da esquizofrenia é um processo complexo, visto que o diagnóstico é exclusivamente clínico, não há sinal característico ou patognomônico isolado da doença e o diagnóstico requer um acompanhamento prolongado de pelo menos 6 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). É portanto extremamente provável que os números atuais sobre a incidência e prevalência da esquizofrenia estejam abaixo dos números reais, devido à complexidade e subjetividade inerente ao diagnóstico.

Este transtorno psiquiátrico não só atinge um grande número de pessoas mas tem um efeito severo na qualidade de vida do indivíduo. Um extenso estudo global classificou a esquizofrenia como uma das doenças mais debilitantes do mundo (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators., 2017). Pacientes que sofrem de esquizofrenia tem chances 2 a 3 vezes maiores de morte prematura, especialmente em consequência de suicídio (Ko *et al.*, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

O tratamento com antipsicóticos geralmente melhora a qualidade de vida dos indivíduos (Bobes *et al.*, 2007). Contudo, os antipsicóticos típicos não agem sobre os sintomas negativos, causam efeitos extrapiramidais e não agem sobre a esquizofrenia refratária. Teoricamente, os antipsicóticos atípicos deveriam melhorar a qualidade de vida dos indivíduos, mas não há dados conclusivos que suportem essa teoria (Bobes *et al.*, 2007).

O estudo da microbiota intestinal pode ser importante para elucidar diversos aspectos da esquizofrenia. A inflamação do TGI é característico de pacientes com esquizofrenia, sugerindo alterações na microbiota intestinal como fatores intimamente associados, seja por mecanismo de causa-efeito ou mais provavelmente de interação mútua, por exemplo para a tolerância imunológica (Severance *et al.*, 2012). Alguns estudos indicam que o perfil molecular da microflora intestinal pode ser utilizado como um marcador ou proxy da esquizofrenia, facilitando o diagnóstico e classificação de pacientes (Schwarz *et al.*, 2017; Shen *et al.*, 2018). Em relação ao tratamento, experimentos pré-clínicos indicam que alterações na composição das comunidades de bactérias causadas pelos antipsicóticos podem explicar alguns dos efeitos adversos destes fármacos como o ganho de peso (Kao *et al.*, 2018; Morgan, A. *et al.*, 2014). Recentemente, o estudo do eixo intestino-cérebro-microbioma tem demonstrado que

este sistema bidirecional tem importantes funções como modular e treinar o sistema imunológico, síntese de neurotransmissores e neurodesenvolvimento que podem estar envolvidas na fisiopatogenia da esquizofrenia (Caso *et al.*, 2016; Kanchanatawan *et al.*, 2018; Kelly *et al.*, 2017). Em suma, o estudo da microbiota intestinal é essencial para melhor compreensão das bases biológicas da esquizofrenia, podendo gerar alternativas terapêuticas e potenciais benefícios para os inúmeros afetados por esta condição debilitante.

3. OBJETIVOS

- Avaliar o conhecimento atual sobre a relação da microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro na esquizofrenia através da revisão sistemática da literatura: (a) Determinar associações da microbiota intestinal e do eixo intestino-cérebro com a etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia através de revisão sistemática da literatura; (b) Analisar a influência da administração de antipsicóticos na microbiota intestinal através de revisão sistemática da literatura; (c) Investigar a relação da microbiota intestinal e tipo de antipsicótico com a esquizofrenia resistente ao tratamento através de revisão sistemática da literatura.

4. METODOLOGIA

4.1. Estratégia de busca

Por ser uma revisão sistemática, este trabalho seguiu as diretrizes do Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação PRISMA (Moher *et al.*, 2009). As bases de dados MEDLINE (de 1950 a Outubro de 2018) e PubMed (de 1966 a Outubro de 2018) foram exploradas sem restrições de ano e linguagem. Também foi realizada uma busca à base de dados ScienceDirect (de 2013 a Outubro de 2018) sem restrições a linguagem mas restringindo a busca aos últimos 5 anos devido ao grande número de resultados.

Foi criada uma estratégia de busca específica para a base de dados PubMed baseado na combinação das seguintes palavras-chaves: (“*gut microbiota*” OR “*gastrointestinal microbiome*” OR “*gut-brain axis*”) AND (“*schizophrenia*” OR “*treatment-resistant schizophrenia*” OR “*refractory schizophrenia*” OR “*treatment-responsive schizophrenia*” OR “*first episode schizophrenia*”) e (“*gut microbiota*” OR “*gastrointestinal microbiome*” OR “*gut-brain axis*”) AND (“*antipsychotic agents*” OR “*antipsychotics*”). Vale ressaltar que a busca entre os termos (“*gut microbiota*” OR “*gastrointestinal microbiome*” OR “*gut-brain axis*”) AND (“*treatment-resistant schizophrenia*” OR “*refractory schizophrenia*” OR “*treatment-responsive schizophrenia*”) não resultou em nenhuma referência adicional. A última busca foi realizada no dia 29 de Outubro. Todas as referências duplicadas foram descartadas.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram usados:

- Estudos originais sobre a influência da microbiota intestinal na esquizofrenia;
- Estudos originais relacionados à influência do eixo intestino-cérebro na esquizofrenia;
- Estudos originais sobre a influência dos antipsicóticos na microbiota intestinal;

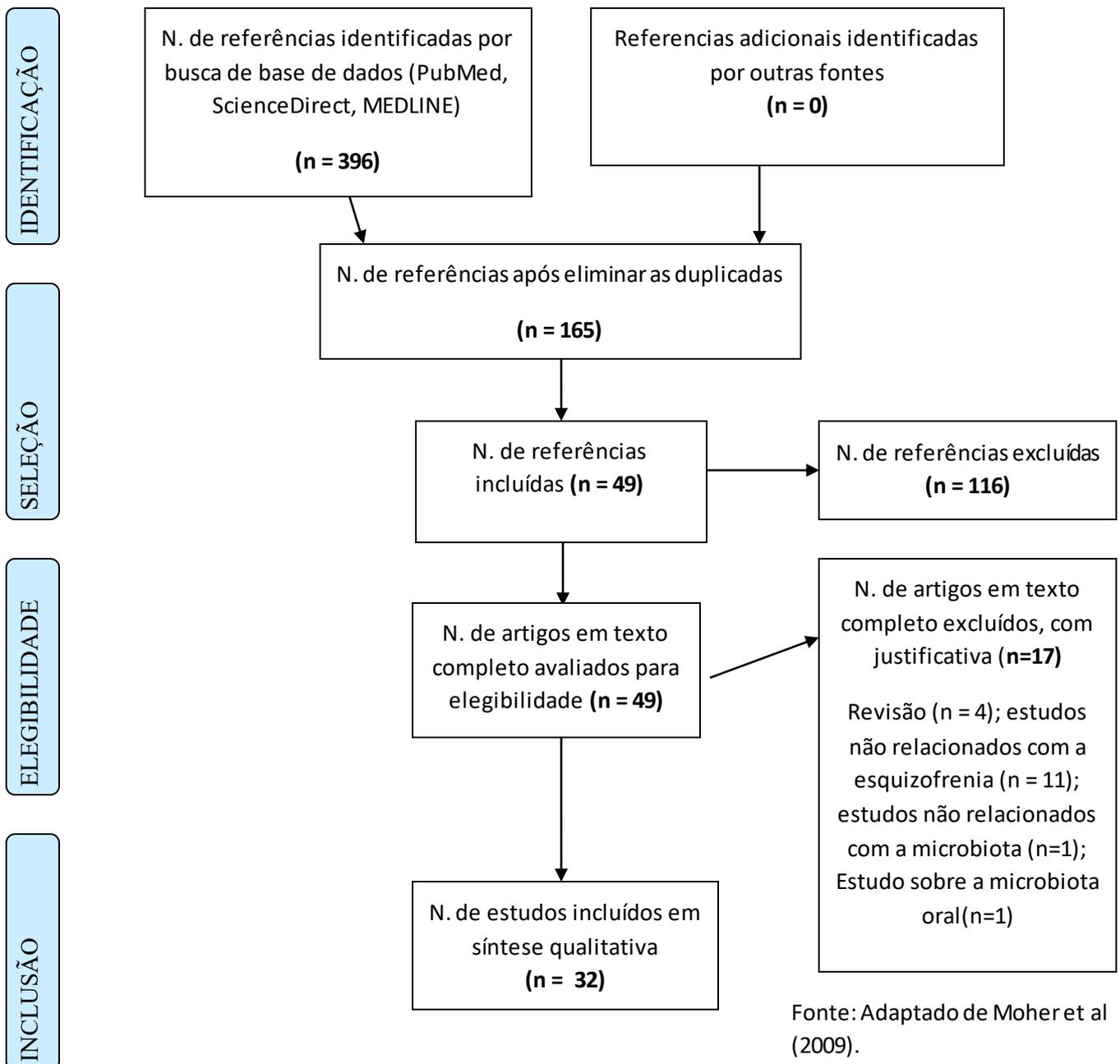
Para evitar viés de publicação, não houve restrição ao país de origem ou idioma dos estudos. Foram incluídos artigos originais publicados ou de publicação antecipada (“*ahead of*

print”). Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: estudos não originais como revisões, meta-análises, prospectos, editoriais e cartas. O autor, MEDEIROS, I. S e VASCONCELOS, L. C. realizaram triagem primária e secundária separadamente. Divergências foram resolvidas por consenso.

4.3. Resultados

O número total de referências encontradas após a exclusão automática e manual das duplicatas foi 165. Após a triagem primária (título e resumo/abstract), foram excluídas 116 referências, deixando 49 estudos qualificados para a revisão de texto completo. Destes, 16 trabalhos foram excluídos após triagem secundária. Finalmente, 32 artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram incluídos nesta revisão sistemática. A figura 1 ilustra o fluxo da informação pelas diferentes fases da revisão sistemática.

Figura 1 – Fluxograma representativo da revisão sistemática



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Microbiota intestinal como parâmetro de investigação da esquizofrenia

Diversos estudos clínicos procuraram investigar o uso da microbiota intestinal como marcador da esquizofrenia. Os métodos encontrados para identificar estes marcadores divergiram uniformemente. Três estudos empregaram coletas de amostras fecais enquanto outros três analisaram a translocação bacteriana (TB). A TB é o deslocamento de bactérias presentes no TGI através da barreira intestinal para sítios estéreis (Berg e Garlington, 1979). O estudo da TB baseia-se na hipótese que a mudança na permeabilidade da barreira intestinal está associada com a inflamação e resposta imunológica diferenciadas tidas como fatores de risco para a esquizofrenia (Dickerson, Severance e Yolken, 2017; Karakuła-Juchnowicz *et al.*, 2016; Severance *et al.*, 2012). Logicamente a maior permeabilidade intestinal levará a uma maior migração das bactérias para fora do TGI.

Severance *et al.* (2013) investigou dois marcadores de TB, o CD14 solúvel (sCD14) e a proteína ligante de lipopolissacarídeo (LBP). O LBP é um marcador específico para a membrana externa de bactérias gram-negativas enquanto o sCD14 é um marcador de ativação monocitária não específico. Duas coortes participaram do estudo, a primeira realizada nos Estados Unidos da América (EUA) e composto por pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia, pacientes com transtorno bipolar e controles sem histórico de doenças psiquiátricas. A segunda coorte ocorreu na Alemanha com pacientes após o primeiro episódio de esquizofrenia separados em dois grupos: pacientes “*drug naive*” e pacientes recebendo tratamento com AP. Encontrou-se uma correlação estatisticamente significativa entre os marcadores sCD14 e LBP em todos os grupos, estes não se encontraram igualmente elevados. Nos pacientes esquizofrênicos da coorte 1 houve uma elevação significativa do sCD14 comparativamente aos controles, mas não houve alteração equivalente de LBP. Ao mesmo tempo, apenas LBP demonstrou associação significativa com o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos esquizofrênicos. Estes resultados indicam que provavelmente a elevação do marcador inflamatório sCD14 não está diretamente ligado a TB. Achados indicam que esta resposta encontrada na esquizofrenia pode ser resultado de ativação anormal de monócitos (Drexhage *et al.*, 2011) ou autoimunidade, visto que observa-se a associação entre doenças autoimunes e a esquizofrenia (Eaton *et al.*, 1995; Severance, Yolken e Eaton, 2016). Como a esquizofrenia é uma síndrome heterogênea, é possível que ambas hipóteses estejam corretas. Indo de acordo com esta ideia, sCD14 e LBP de pacientes “*drug naive*” da coorte 2 denotaram associação com anticorpos para glúten. A elevação da LBP indica que a disbiose

provavelmente está relacionada com a síndrome metabólica (Nijs, de *et al.*, 2018) e diabetes (Dixon *et al.*, 1989; Rouillon e Sorbara, 2005) encontradas na esquizofrenia. Ao contrário do que se esperava, não se observou influência dos antipsicóticos na comparação das duas coortes. Isto pode ser resultados de inconsistências entre critérios de inclusão/exclusão entre as coortes que podem ter criado fatores de confusão.

Weber *et al.* (2018) expandiu sobre a ideia de ativação monocitária com um estudo caso-controle que buscava encontrar marcadores inflamatórios indicativos de esquizofrenia em pacientes prodrômicos no exército americano. Os marcadores inflamatórios sCD14, LBP e proteína reativa C (PCR) foram analisados. Este último foi usado para encontrar indícios de inflamação sistêmica. Tal como em Severance *et al.* (2013), os níveis de sCD14 de pacientes esquizofrênicos estavam elevados, mas não se observou elevação nos níveis de LBP e PCR. Neste estudo houve uma fraca correlação entre os marcadores sCD14 e LBP apesar de existir correlação entre LBP e PCR quando comparados por gênero. Estes achados tem duas implicações importantes: o sCD14 e consequente ativação monocitária tem provavelmente um papel importante no desenvolvimento da esquizofrenia; a inflamação sistêmica encontrada nos pacientes esquizofrênicos é possivelmente consequência e não causa da doença. Os achados preliminares deste trabalho são deveras interessante, mas pesquisa complementar com um maior número de participantes e maior controle das comorbidades associadas a esquizofrenia são certamente pertinentes.

O estudo de Dickerson *et al.* (2017) explora uma associação pouco explorada entre marcadores da microbiota e o suicídio em pacientes psiquiátricos. Os marcadores investigados foram a PCR, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anticorpos gliadina e anticorpos lipopolissacarídeos (LPS). O estudo trabalhou com três grupos: pacientes psiquiátricos com histórico de tentativa suicídio no mês anterior ao estudo, pacientes psiquiátricos com histórico de tentativa de suicídio fora no mês anterior ao estudo e controles saudáveis sem histórico de suicídio. Encontrou-se uma associação significativa entre os marcadores inflamatórios e os pacientes que tinham tentado cometer suicídio a menos de um mês, com exceção do PCR. No entanto dos 282 participantes do estudo apenas 20 tinham tentado cometer suicídio no último mês, só um deles esquizofrênico. A pequena amostra torna difícil tirar conclusões significativas. O sumário dos estudos sobre TB podem ser encontrados na TABELA 1.

Tabela 1 – Estudos sobre marcadores de translocação bacteriana na esquizofrenia

Publicação	Tamanho Amostral	Idade Média	Gênero	Marcador	Resultados	Associações clínicas	Limitações
Severance et al. (2013)	Coorte 1 SCZ:141 CON:78 Coorte 2 SCZ <i>naive</i> AP:78 SCZ tratado c/ AP: 38	Coorte 1 SCZ: 40.4 (DP:10,7) CON:34,4 (DP:1,4) Coorte 2 SCZ <i>naive</i> AP: 29,9 (DP:9,7) SCZ tratado c/ AP: 36,4 (DP:14,2)	Coorte 1 SCZ:85M/56F CON:22M/56F Coorte 2 SCZ <i>naive</i> AP:47:31 SCZ tratado c/ AP: 18M/20F	sCD14, LBP, PCR e anti-glúten IgG	Coorte 1 sCD14 ↑ em SCZ. Seropositividade do sCD14 foi associado com OR ↑. LBP não apresentou alterações significativa entre os grupos. SCZ F possuíam níveis ↑ de sCD14 e LBP que SCZ M. CON F também possuíam níveis ↑ de LBP que CON M. Coorte 2 LBP e sCD14 não apresentaram diferenças entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os sexos.	Coorte 1 LBP estava correlacionada com ↑ IMC. sCD14 e LBP correlacionaram com ↑ PCR em SCZ, mas não em CON. Em SCZ, sCD14 e LBP não foram associados ao tabagismo, anticorpos do glúten e caseína ou anticorpos anti-tTG para doença celíaca. Tratamento com antipsicóticos não se correlacionou com alterações nos marcadores. Coorte 2 Diferenças do coorte 1: no grupo SCZ <i>naive</i> AP, sCD14 e LBP associaram com anticorpos para glúten.	Os coortes foram realizados a partir de desenhos experimentais diferentes, tendo diferentes critérios de exclusão. Exemplo: uso de anti-inflamatórios e histórico de doença imune ou infecção; Sem dados de IMC para os CONs; Coleta de sangue não padronizada nem durante jejum que pode afetar marcadores inflamatórios e imunológicos.
Weber et al. (2018)	SCZ prodromicos:80 CON:80	—	68M/12F	sCD14, LBP e PCR	sCD14 ↑ em indivíduos que desenvolveram SCZ, em relação a CON. CON	sCD14 ↑ tem potencial para prognóstico de esquizofrenia e indica ativação monocitária.	Coleta do sangue foi feita antes do diagnóstico de esquizofrenia e não haviam dados sobre os sintomas clínicos ou

					<p>apresentaram LBP ↓ do que em SCZ. PCR não estava significativamente alterado em nenhum dos grupos. Encontrou-se fraca associação entre sCD14 e LBP em SCZ, mas não se repetiu ao comparar apenas indivíduos do mesmo sexo. PCR e LBP estavam fortemente correlacionados em M SCZ e CON. Essa mesma correlação só foi significativa para F CON.</p>	<p>sCD14 apresentou associação fraca com a LBP indicando que bactérias comensais Gram (-) podem não ser a causa da ativação monocitária. Os pacientes prodrômicos não apresentaram PCR alterados, levando a crer que a inflamação encontrada na esquizofrenia é causada pela doença. A correlação entre LBP e PCR indica uma relação entre a disbiose e a inflamação.</p>	<p>possíveis comorbidades dos pacientes;</p> <p>Tamanho amostral reduzido, principalmente o número de mulheres, o que reduz a confiabilidade e força dos achados específicos para o sexo;</p> <p>Sem dados de IMC;</p> <p>Os participantes eram militares, uma população pouco representativa da população geral (ex: sedentarismo é muito comum na esquizofrenia).</p>
Dickerson et al. (2017)	<p>Tentativa de suicídio recente:20 (1 SCZ)</p> <p>Tentativa de suicídio antiga:95 (50 SCZ)</p> <p>Sem tentativa de suicídio:95 (39 SCZ)</p> <p>CON:72</p>	<p>Tentativa de suicídio recente:37 (DP:14,7)</p> <p>Tentativa de suicídio antiga:39,3 (DP:13,2)</p> <p>Sem tentativa de suicídio:35,4 (13,4)</p> <p>CON:33,1 (DP:11,4)</p>	<p>Tentativa de suicídio recente:7M/13F</p> <p>Tentativa de suicídio antiga:51M/44F</p> <p>Sem tentativa de suicídio:54M/41F</p> <p>CON:26M/46F</p>	<p>ASCA, anticorpos gliadina, PCR e LPS</p>	<p>ASCA IgA, anticorpos gliadina IgG e anticorpos LPS IgA estavam significativamente ↑ no grupo de tentativa recente de suicídio ao comparar com os CON. Os níveis de ASCA IgA também estavam ↑ no grupo de tentativa recente de suicídio quando comparado ao</p>	<p>Os anticorpos alterados em pacientes psiquiátricos com histórico de suicídio recente podem ser usados para prever a tentativa de suicídio e também podem ser alvos de tratamento preventivo com pre/probiótico.</p>	<p>Pequeno tamanho amostral, apesar do grande número de participantes apenas 20 eram do grupo de tentativa recente de suicídio, o que não dá força aos resultados;</p> <p>Não há ligação direta entre a tentativa de suicídio e a inflamação GI, esta última pode resultar de outra condição subjacente;</p>

grupo de pacientes psiquiátricos sem tentativa de suicídio quando ajustada para a severidade dos sintomas e prescrição de antipsicóticos. PCR mostrou correlação com o grupo de tentativa antiga.

Fatores de risco para o suicídio como exposição aguda e crônica ao estresse e eventos adversos da vida não foram avaliados;

Não se tinha conhecimento de quanto tempo se tinha passado desde a última tentativa de suicídio dos participantes do grupo de tentativa de suicídio antiga. Os investigadores apenas sabiam que esta não tinha acontecido no último mês;

O critério para tentativa recente de suicídio (menos de um mês) aparenta ser arbitrário.

Fonte: Elaborada pelo autor.

AP = antipsicóticos; ASCA = anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae; CON = controle; DP = Desvio-padrão; F = sexo feminino; GI = gastrointestinais; IMC = Índice de Massa Corporal; LBP = proteína ligante de lipopolissacarídeo; LPS = anticorpos lipopolissacarídeos; M = sexo masculino; PCR = proteína C reativa, sCD14 = CD14 solúvel; SCZ = esquizofrenia.

↑↓ indicam parâmetros elevados e reduzidos respectivamente.

Dos três estudos que coletaram amostras fecais, Schwarz *et al.* (2017) comparou a microbiota de 28 pacientes após o primeiro episódio psicótico (PEP) com a microbiota de controles saudáveis. Destes pacientes, quatro foram posteriormente diagnosticados com esquizofrenia. Ao comparar o número de células bacterianas dos pacientes psicóticos com os controles, encontrou-se níveis elevados das famílias *Lactobacillaceae*, *Halothiobacillaceae*, *Brucellaceae* e *Micrococcineae*, assim como uma redução do número da família *Veillonellaceae* nos pacientes psicóticos. A família *Lactobacillaceae* teve a abundância mais alterada. No entanto, é preciso ressaltar que tais diferenças não foram estatisticamente significativas. Os autores sugerem que o pequeno número de participantes e a alta variação interindividual podem explicar esse fato. Todavia, o achado mais intrigante do estudo foi a correlação significativa entre os números de bactérias e a gravidade dos sintomas e comprometimento funcional. Os grupos de bactérias analisados foram as cinco famílias mais alteradas. A maioria dos grupos teve correlação positiva com os sintomas negativos e correlação inversa com a pontuação na escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF) relacionado ao comprometimento funcional. Além disso, num acompanhamento doze meses após a hospitalização, os pacientes com maior anormalidade da composição da microbiota tiveram remissão em apenas 28% dos casos. Em comparação, os pacientes que tinham composição da microbiota semelhante aos controles saudáveis (cluster) tiveram remissão em 70% dos casos. Surpreendentemente, não houve correlação entre o uso de antipsicóticos e alterações da microbiota. Os autores demonstraram grande cuidado em eliminar quaisquer vieses, mas o pequeno tamanho amostral limita a confiabilidade do trabalho, fato reconhecido pelos autores.

Shen *et al.* (2018) realizaram um estudo transversal com 64 pacientes com esquizofrenia e 53 controles saudáveis. Foram identificadas alterações significativas entre os coortes como a elevada abundância do filo *Proteobacteria* no grupo esquizofrênico comparado ao controle. Além disso, se propôs doze marcadores dentre todos os microrganismos com abundância alterada para auxílio no diagnóstico. Para identificar os melhores candidatos com capacidade preditiva, utilizou-se o algoritmo de Boruta (*Boruta feature selection algorithm*) (Jankowski *et al.*, 2016). Os indicadores propostos do estudo são a abundância das bactérias da classe *Gammaproteobacteria*, da ordem *Enterobacteriales*, das famílias *Alcaligenaceae*, *Enterobacteriaceae* e *Lachnospiraceae*, do gênero *Acidaminococcus*, *Phascolarctobacterium*, *Blautia*, *Desulfovibrio* e *Megasphaera*, das espécies *B. plebeius* e *B. fragilis*. Curiosamente, buscou-se ligar as alterações na microbiota com alterações de vias metabólicas que pudessem estar ligadas ao desenvolvimento da esquizofrenia. As principais alterações metabólicas encontradas foram a menor produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e na via metabólica da vitamina B6. Os AGCC são produzidos pela microbiota intestinal através da fermentação de

carboidratos, sendo uma das principais fontes de nutrição do epitélio intestinal e aparentam ter função de modulação imunológica e anti-inflamatória (Meijer, Vos, De e Priebe, 2010). O achado de que as bactérias do gênero *Roseburia* associadas com a produção desses ácidos estariam em menor abundância, ajudam a explicar a diminuição dos AGCC neste estudo (Machiels *et al.*, 2014). No entanto, existem evidências contrárias que ligam o AGCC com ação pro-inflamatória, já que são um conjunto heretogêneo de metabólitos (Vinolo, 2010). Já a vitamina B6 está ligada ao metabolismo da homocisteína que se acredita influenciar o desenvolvimento da esquizofrenia devido à sua ação neurotóxica.

Nguyen *et al.* (2018) também buscou investigar as diferenças entre a microflora intestinal de 25 pacientes com esquizofrenia crônica e 25 controles sem histórico de doença psiquiátrica ou abuso de substância com a exceção de tabaco. Os táxons encontrados com diminuição da abundância relativa em indivíduos esquizofrênicos foram o filo *Proteobacteria* e os gêneros *Haemophilus*, *Sutterella* e *Clostridium*. O gênero *Anaerococcus* apresentou abundância relativa aumentada nos pacientes esquizofrênicos. Usando a correlação de Pearson achou-se correlações positivas entre a abundância e os sintomas dos pacientes. O gênero *Bacteroides*, quando elevado em abundância relativa, teve correlação com maior severidade dos sintomas negativos. Os sintomas depressivos também tiveram correlação com a família *Ruminococcaceae* quando está teve sua abundância diminuída enquanto o filo *Verrucomicrobia* demonstrou uma alta correlação com o bem estar mental relatado pelos próprios pacientes esquizofrênicos.

Os três estudos demonstraram que existe uma clara diferença entre a microbiota de pacientes esquizofrênicos e controles saudáveis. Contudo, não houve muita correlação entre as comunidades de bactérias mais alteradas entre esses estudos, e isto pode ser explicado por um número de fatores. Schwarz *et al.* (2017) analisou as amostras fecais de pacientes de diversas patologias enquanto outros utilizaram amostras de pacientes esquizofrênicos. Outro possível fator foi a utilização de diferentes critérios de inclusão/exclusão dos participantes, por exemplo em Shen *et al.* (2018) todos os participantes com patologias como hipertensão, diabetes, doenças autoimunes foram excluídos, enquanto em Nguyen *et al.* (2018) pacientes com comorbidades foram incluídos. Os estudos também foram realizados com indivíduos de etnias e hábitos alimentares distintos e que podem originar composições de microbiota diferentes, mesmo em pessoas vivendo em localidades próximas (Deschasaux *et al.*, 2018). Um sumário destes achados pode ser encontrado na TABELA 2.

Tabela 2 – Estudos sobre a microbiota intestinal como marcador da esquizofrenia

Publicação	Tamanho Amostral	Idade média	Gênero	Medida de Diversidade	Marcadores Taxonômicos	Associações clínicas	Limitações
Schwarz <i>et al.</i> (2017)	PEP:28 CON:16	PEP:25,9 (DP:5,5) CON:27,1 (DP:6)	PEP:16M/12F CON: 8M/8F	—	PEP ↑: famílias Lactobacillaceae, Halothiobacillaceae, Brucellaceae e Micrococcineae; gêneros <i>Lactobacillus</i> , <i>Tropheryma</i> , <i>Halothiobacillus</i> , <i>Saccharophagus</i> , <i>Ochrobactrum</i> , <i>Deferribacter</i> e <i>Halorubrum</i> , PEP ↓: família Veillonellaceae; gêneros <i>Anabaena</i> , <i>Gallionella</i> e <i>Nitrosospira</i> .	Clusters de microbiota associado à remissão em seguimento após 12 meses. O grupo PEP que se agruparam com os CON tiveram remissão em 70% dos casos comparado com os pacientes PEP com microbiota designada “anormal” que tiveram remissão em apenas 28% dos casos, mesmo depois de controlar a linha de base para GAF (<i>baseline</i>). <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Bacteroides</i> spp. se correlacionou positivamente com sintomas psicóticos. O grupo <i>Lactobacillus</i> se correlacionou com sintomas positivos. Houve correlação com os sintomas negativos entre <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> e bactérias predominantes (grupo <i>Atopobium</i> , Bifidobacteria, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Lachnospiraceae</i> (grupo E. rectale), <i>Ruminococcaceae</i> (grupo <i>C. leptum</i>), grupo <i>Lactobacillus</i> (gêneros <i>Lactobacillus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Pediococcus</i> , e <i>Weissella</i>) se	Pequeno tamanho da amostra; Não relataram medidas ao nível de comunidade (diversidade alfa e beta); Devido ao pequeno número de pacientes AP <i>naive</i> , não foi possível separar o impacto dos AP e da SCZ na microbiota; Cálculo da remissão em pacientes PEP só teve em conta as cinco famílias mais representadas e não a população microbiana inteira.

						correlacionaram com sintomas negativos. <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp. e bactérias predominantes se correlacionaram negativamente com o escore no AGF.	
Shen et al. (2018)	SCZ:64 CON:53	SCZ:42 (DP:11) CON:39 (DP:14)	SCZ:35M/18F CON:36M/28F	Diversidade alfa: Sem diferenças em nenhum dos índices medidos. Diversidade beta: separação significativa entre SCZ e o grupo CON ao nível da comunidade, utilizando UniFrac não ponderado. O cluster de indivíduos CON estavam mais próximos entre si do que o cluster de SCZ.	SCZ: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> e <i>Fusobacteria</i> foram predominantes. Abundância relativa ↑ do filo <i>Proteobacteria</i> ; gênero <i>Succinivibrio</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Klebsiella</i> e <i>Methanobrevibacter</i> ; espécies <i>Collinsella aerofaciens</i> e <i>B. fragilis</i> . Abundância relativa ↓ das espécies <i>Roseburia faecis</i> , <i>Blautia producta</i> e <i>Collinsella plebeius</i> . CON: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> e <i>Actinobacteria</i> foram predominantes. Abundância relativa ↑ dos gêneros <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> e <i>Roseburia</i>	Propôs-se marcadores com poder preditivo para esquizofrenia: bactérias da classe <i>Gammaproteobacteria</i> , da ordem <i>Enterobacteriales</i> , das famílias <i>Alcaligenaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Lachnospiraceae</i> , do gênero <i>Acidaminococcus</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Desulfovibrio</i> e <i>Megasphaera</i> , das espécies <i>B. plebeius</i> e <i>B. fragilis</i> . Múltiplas vias metabólicas diferiram significativamente entre coortes CON e SCZ, incluindo vitamina B6, ácidos graxos, amido e sacarose, triptofano, cisteína, metionina e metabolismo do ácido linoleico, bem como a degradação de alguns xenobióticos. Os gêneros <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> associaram-se negativamente com a as vias metabólicas da vitamina B6, Taurina e Hipotaurina, e associaram-se positivamente à via metabólica do metano.	Pequeno tamanho da amostra; Estudo transversal com pacientes de uma única etnia; Não se eliminou o fator de confusão dos AP; Os critérios de exclusão de participantes eliminou pacientes com comorbidades associadas a esquizofrenia como doenças autoimunes, diabetes, SCI.

Nguyen et al. (2018)	SCZ:25 CON:25	SCZ:52.9 (DP:11,2) CON:54.7 (DP:10,7)	SCZ: 14M/11F CON:15M/10F	<p>Alfa-diversidade: Sem diferenças em nenhum dos índices medidos.</p> <p>Beta-diversidade: separação significativa entre SCZ e o grupo CON ao nível da comunidade, utilizando UniFrac não ponderado e o índice Bray-Curtis de dissimilaridade. Também houve diferenças entre os sexos.</p>	<p>SCZ ↑: gênero <i>Anaerococcus</i> SCZ ↓: filo <i>Proteobacteria</i>; gêneros <i>Haemophilus</i>, <i>Sutterella</i> e <i>Clostridium</i></p>	<p>Em SCZ, a menor abundância do filo <i>Cyanobacteria</i> correlacionou com o início mais cedo da doença.</p> <p>Maior severidade dos sintomas depressivos foi correlacionada com maior abundância do gênero <i>Bacteroides</i> enquanto ↑ dos sintomas negativos foi associado com abundância diminuída da família <i>Ruminococcaceae</i>. O bem-estar mental geral auto-relatado foi positivamente correlacionado com o filo <i>Verrucomicrobia</i>. O maior nível do gênero <i>Coprococcus</i> foi associado a maior risco de doença coronária de Framingham. Pacientes esquizofrênicos com e sem diabetes, hipertensão, ou doença cardíaca não diferiu na composição microbiana do intestino. Não houve associações significativas entre taxa microbiana específica e dosagem diária antipsicótica e ao comparar fumantes com não fumantes não houve diferença de beta-diversidade.</p>	<p>Amostra de tamanho reduzido;</p> <p>Estudo transversal restringe a capacidade de fazer inferências causais sobre o papel da microbiota intestinal na esquizofrenia;</p> <p>O filo <i>Verrucomicrobia</i> foi associado com medida subjetiva de bem estar.</p>
-----------------------------	------------------	--	-----------------------------	---	--	--	--

Fonte: Elaborada pelo autor.

AGF = Avaliação Global do Funcionamento; AP = antipsicóticos; CON = controle; DP = Desvio-padrão; F = sexo feminino; M = sexo masculino; PEP = primeiro episódio psicótico; SCI = síndrome do cólon irritável; SCZ = esquizofrenia.

↑↓ indicam parâmetros elevados e reduzidos respectivamente

5.2. Influência da microbiota intestinal na esquizofrenia

5.2.1. Estudos pré-clínicos

Os estudos que analisam a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da esquizofrenia são em grande parte pré-clínicos. Os modelos animais de esquizofrenia tem limitações claras, existem condições características da esquizofrenia como discurso e pensamento desorganizados que não podem ser replicados com animais, além da heterogeneidade característica da esquizofrenia dificultar o desenvolvimento dos modelos. Entretanto, os modelos animais também permitem aos cientistas eliminar diversos fatores de confusão de experimentos e testar hipóteses que não seriam possíveis de outro modo, como a hipótese neurodesenvolvimental da esquizofrenia.

Um exemplo destes modelos de neurodesenvolvimento é o modelo de ativação materna imune (MIA) onde camundongos são expostos a imuno-estimulantes durante a gestação. Hsiao *et al* (2013) procurou observar alterações fisiológicas e comportamentais em virtude da influência da microbiota intestinal. A prole das progenitoras submetidas ao tratamento apresentou alterações na composição da microbiota e na permeabilidade da barreira intestinal quando comparados aos controles. A prole MIA exibiu inúmeros padrões comportamentais anormais. Alguns do quais são comumente associados com a esquizofrenia em humanos como déficits na sociabilidade e comunicação (Addington e Addington, 2000; Goldberg e Schmidt, 2001). Também apresentaram claras déficits no teste de inibição pré-pulso (IPP), déficit que é considerado um endofenótipo da esquizofrenia (Geyer e Braff, 1987). O uso da bactéria obrigatória *Bacteroides fragilis* como um probiótico resultou na correção da permeabilidade intestinal e na restauração da microbiota dos animais MIA, especialmente de bactérias da classe *Bacteroidia* e da família *Lachnospiraceae*. Além disso, houve a reversão de alguns déficits comportamentais como a comunicação. No entanto, o tratamento não reverteu o déficit em sociabilidade. É interessante notar que a espécie *B. fragilis* e as bactérias da famílias *Lachnospiraceae* foram dois dos doze marcadores sugeridos em Shen *et al.* (2018).

Morais *et al.* (2018) expandiu sobre o experimento anterior usando duas linhagens de camundongos (NIH Swiss e C57BL6/J) e uma maior variedade de testes comportamentais. Novamente, constatou-se que os camundongos MIA de ambas linhagens apresentaram déficits sociais acompanhados de uma maior permeabilidade intestinal. Não houve alterações significativas no teste de vocalização ultrassônica usado para observar a comunicação diferentemente do que foi observado em Hsiao *et al.* (2013). Notou-se uma marcada diferença entre as linhagens com comportamentos depressivo-símile e ansioso-símile sendo muito mais

acentuados na linhagem NIH Swiss. Adicionalmente, a linhagem NIH Swiss também apresentou uma resposta acentuada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) ao estresse. Esta resposta anormal do HPA está amplamente associada a comportamentos depressivos, ansiosos e vários trabalhos até a ligam a mudanças no comportamento social (Sarnyai e Kovács, 2014). O estudo não sugere como ocorre a cadeia de eventos fisiológica, não sabemos então se a alteração na permeabilidade da barreira intestinal é causa ou consequência da resposta anormal ao estresse do eixo HPA. Além disso, a explicação aparente para as diferenças entre as linhagens de camundongos parece ser consequência das marcadas diferenças genéticas entre elas, congruente com o conhecimento atual sobre a esquizofrenia. Este achado é importante por demonstrar a variação de resposta entre as linhagens usadas e demonstra a complexidade de trabalhar com a microbiota. Pyndt Jørgensen *et al.* (2015) investigou a variação nos resultados cognitivos do modelo de indução da esquizofrenia por administração subcrônica de fenciclidina (PCP). Foi possível associar alterações na microbiota intestinal causadas pelo estresse do tratamento com diversas alterações na cognição dos ratos tratados, inclusive um elevado déficit cognitivo na tarefa de reconhecimento de objetos (TRO). Ratos tratados com PCP e, posteriormente tratados com antibióticos, tiveram resultados semelhantes aos controles na TRO.

Golubeva *et al.* (2015) também teve respostas semelhantes em relação a ação do eixo HPA usando outro modelo neurodesenvolvimental, o modelo de estresse crônico pré-natal (PNS) em ratos. Na tentativa de associar as mudanças na composição da microbiota e as alterações fisiológicas, houve um achado curioso. Uma correlação negativa entre o aumento da liberação continuada de corticosterona - característico da resposta dos animais PNS ao estresse – e diminuição da abundância das cianobactérias YS2/4C0d-2 não cultiváveis. Porém ao contrário dos experimentos com o modelo MIA, os animais PNS não foram significativamente diferentes dos controles no comprometimento da barreira intestinal. Apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas ao nível de filo bacterianos, os gêneros *Oscillibacter*, *Anaerotruncus*, *Peptococcus* da ordem *Clostridiales* possuíam uma abundância relativa superior ao controles enquanto o gênero *Streptococcaceae* da ordem *Lactobacillales* apresentou uma menor abundância relativa. Os animais PNS tiveram um aumento da pressão arterial, condizente com o risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCVs) na esquizofrenia (Ruppert *et al.*, 2018). Ademais, analisando o desenvolvimento da inervação no colón distal dos ratos observou-se a diminuição da densidade dessa inervação nos ratos PNS, a qual levou a uma resposta acentuada a estimulação simpática. Tal efeito simpático iria de acordo com as

evidências que o estresse levaria a diminuição da motilidade intestinal (Konturek, Brzozowski e Konturek, 2011).

Apenas um outro estudo procurou investigar os efeitos diretos da microbiota no eixo intestino-cérebro. Nele analisou-se o perfil de transcriptoma de camundongos gnotobióticos “*germ-free*” (GF) para investigar se a ausência de microbiota levaria a uma regulação alterada da transcrição de diversas áreas cerebrais (Hoban *et al.*, 2016). Surpreendentemente, a ausência da microbiota levou a uma regulação crescente de genes da mielinização do PFC, a qual originou bainhas de mielina de maior espessura. O PFC é um alvo para a esquizofrenia desde o trabalho de Davis *et al.* (1991). No entanto, a hipermielinização vai contra o que se observa na literatura. Em um trabalho com PFCs de pacientes esquizofrênicos encontrou-se expressão diminuída de genes da mielinização e função alterada dos oligodendrócitos que produzem a mielina (Hakak *et al.*, 2001). Além disso, um estudo com camundongos adultos colocados em isolamento social prolongados demonstraram mudanças comportamentais associadas a diminuição da mielinização do PFC, depois revertida quando foram reintegrados socialmente (Liu *et al.*, 2012). A verdade é que existe pouca literatura sobre os efeitos da mielinização exagerada na saúde mental. O resultado de Hoban *et al.* (2016) não deixa de ser uma forte evidência do papel da microbiota no neurodesenvolvimento. Liu *et al.* (2012) mostra que o PFC é uma área de alta neuroplasticidade, envolvida com fenótipos comportamentais e que a isolamento social em roedores também é capaz de influenciar a mielinização.

O isolamento social (IS) não afeta só a mielinização mas também perturba o funcionamento do eixo intestino-cérebro e o neurodesenvolvimento em animais IS após o desamamento (Doherty *et al.*, 2017). As mudanças comportamentais observadas foram consistentes com os sintomas positivos da esquizofrenia em validade aparente. Existiu uma redução do giro denteado do hipocampo (HC) dos animais SI. A baixa performance desses mesmos indivíduos no teste de congelamento condicionado é um sinal que a lesão no HC provocou um déficit cognitivo. Lesões em áreas cerebrais frequentemente são associadas com a esquizofrenia (Davis *et al.*, 1991; Lipska, Jaskiw e Weinberger, 1993). O HC também apresentou redução significativa das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-10 mas nenhuma citocina contemplada teve alteração significativa no PFC. Em relação a microbiota intestinal dos animais, a alfa e beta diversidade não foram estatisticamente significativas entre os grupos mas houveram alterações significativas ao comparar as taxa. Observou-se o aumento de abundância relativa da família *Veillonellaceae* e *Bacillaceae*, assim como, aumento dos gêneros *Rhodococcus*, *Prevotellaceae* UCG-001, *Bacillus*, *Marvinbryantia* e redução da abundância

relativa dos gêneros *Lachnospiraceae UCG-009*, *Oscillospira* e *Papillibacter*. Este trabalho mostra que certas mudanças no desenvolvimento de áreas cerebrais, na composição da microbiota intestinal e comportamentais ocorrem em animais IS mas não possibilita o discernimento dos mecanismos por trás destas mudanças. Trabalhos com isolamento social são comuns em roedores e são interessantes para o estudo da esquizofrenia devido a importante associação desta com a criação (Carter *et al.*, 2002).

Entretanto o estudo dos efeitos da microbiota materna no período pré-concepcional é raro em animais. Num estudo inovador, Degroote *et al.* (2016) administrou succinilsulfatiazol, um antibiótico não absorvível, em ratos Wistar para avaliar os efeitos da administração de antibióticos na prole. Em estudos clínicos, o uso de antibióticos está normalmente associado com infecções e torna difícil separar os efeitos de cada evento no desenvolvimento do feto. Como o succinilsulfatiazol não é absorvido pelo organismo, os efeitos encontrados provavelmente vieram de alterações na microbiota intestinal. As análises bioquímicas (homocisteína e triptofano) não identificaram diferenças entre os grupos mas a prole de animais tratados com succinilsulfatiazol demonstraram um comportamento alterado. A interação social, medida através do estudo, foi afetada nos ratos com mães tratadas com antibióticos e esses animais também apresentaram uma inibição significativa do reflexo do sobressalto no IPP. Ainda que de certa forma um experimento pioneiro, não é possível dizer que as alterações comportamentais observadas na prole foi devido a ação dos antibióticos na microbiota intestinal das mães.

5.2.2. Estudos clínicos

Poucos estudos clínicos tentaram estudar a influência da microbiota intestinal em pacientes esquizofrênicos. O estudo da microbiota em humanos impõe bastantes dificuldades. Muitos fatores de confusão como a dieta, abuso de substâncias, tratamentos farmacológicos, tabagismo existem e podem ser difíceis de controlar. Além disso, há evidências que a microbiota dos seres humanos apresenta variabilidade entre diferentes etnias mesmo quando vivendo em proximidade (Deschasaux *et al.*, 2018). Ainda assim, diversas estratégias podem ser aplicadas para observar a influência do eixo microbiota-intestino-cérebro nas doenças psiquiátricas.

Lydholm *et al.* (2018) encontraram evidências convincentes que infecções maternas antes, durante e depois da gravidez aumentam o risco de desenvolvimento de doenças mentais. Esse estudo epidemiológico minucioso analisou o histórico de 1,206,600 crianças entre os anos

de 1996 e 2015. A análise revelou esse risco superior estava de acordo com o maior número de prescrições maternas tanto durante como depois da gravidez, numa relação dose-resposta. Entretanto, não se observou um risco significativamente acrescido para o desenvolvimento de doenças do espectro esquizofrênico. Não podemos também deduzir que este risco aumentado veio da ação do eixo microbiota-intestino-cérebro mesmo com evidências que apontem nessa direção (Degroote *et al.*, 2016; Leclercq *et al.*, 2017). Aliada a descoberta neste estudo que infecções paternas também aumentam o risco de desenvolvimento de doença mental, ainda que em um menor grau, indica que outros mecanismos possam estar envolvidos. De modo inverso, Fiorentino *et al.* (2016) realizou estudos post-mortem no encéfalo de pessoas com transtornos do espectro autista (TEA), com esquizofrenia e com pessoas saudáveis investigando se alterações na permeabilidade da barreira intestinal e da barreira hematoencefálica (BHE) estão envolvidas com a fisiopatologia dessas doenças. Os indivíduos esquizofrênicos exibiram níveis elevados do gene *IL-1b* no cerebelo e redução de níveis das proteínas tPA e IBA-1 no córtex. A redução do tPA está associada com disfunção do sistema e risco aumentado de trombose (Hoirisch-Clapauch e Nardi, 2015). O gene *IL-1b* produz a citocina pró-inflamatória do mesmo nome enquanto o IBA-1 é um gene usado como marcador da micróglia. Um estudo com modelo animal de esquizofrenia notou o aumento deste marcador no corpo estriado de ratos (Ribeiro *et al.*, 2013). Além disso, observou-se uma tendência para redução do gene formador de barreiras CLDN-5 indicando a possibilidade de alteração da BHE. Coletou-se biopsias do duodeno de pacientes mas nenhum destes eram esquizofrênicos. Mesmo não tendo observado evidências que esclarecessem a fisiopatologia da esquizofrenia, este método é uma alternativa futura para estudá-la, especialmente tendo em vista que o foco do experimento foi o estudo do TEA.

He *et al.* (2018) também encontrou provas de disfunção da BHE em pacientes prodrômicos. Pacientes prodrômicos apresentaram colina elevada no córtex cingulado anterior na espectroscopia por ressonância magnética (MRS), indicativo de disfunção da BHE. Através de coletas de amostras fecais e da MRS explorou-se a relação da microbiota intestinal com a disfunção da BHE. Não houve diferença na medida de alfa diversidade dos indivíduos em ultra alto risco (UAR), em alto risco (AR) e controles saudáveis, no entanto, ambos os grupos UAR e AR apresentaram medidas de beta diversidade diferentes dos controle. Em indivíduos com UAR, as ordens *Clostridiales*, *Lactobacillales* e *Bacteroidales*, o gênero *Lactobacillus* e *Prevotella* e a espécie *Lactobacillus ruminis* tinham abundância relativa aumentada. Tal como em Shen *et al.* (2018), as alterações na microbiota nos pacientes AUR aludiram a perturbações no metabolismo dos AGCC. Em específico, as vias de biossíntese de ácidos graxos, a síntese de acetil-CoA e a síntese de piruvato relacionada aos AGCC foram afetadas. Todavia, houve

uma elevação da produção dos AGCC neste caso. Com todas as informações contrastantes sobre os AGCC, seu estudo parece essencial para esclarecimento dos mecanismos envolvendo o eixo microbiota-intestino-cérebro.

Entretanto, a importância da rota do metabolismo oxidativo do triptofano (Trp) para a saúde mental também vem sendo cada vez mais reconhecida. Esta via metabólica resulta da indução da enzima indoleamina 2,3- dioxigenase (IDO) que por sua vez utiliza o Trp como substrato, produzindo os catabólitos do triptofano (TRYCATs, em inglês tryptophan catabolites) como a quinurenina (KYN), ácido quinurênico (KYNA), 3-Hidroxiquinurenina (3-HK), ácido antranílico (AA), ácido quinolínico (QA), ácido picolínico (PIC) e o ácido xanturênico (XA). Estes catabólitos têm efeitos variados desde ação antioxidante (AA), neuroprotetora (KYNA), neurotóxica (3-HK e QA), imunossupressiva (3-HK, KYN e KYNA), pró-inflamatória, entre outras. Além do mais, o triptofano é essencial para a produção da serotonina e da melatonina, importantes neurotransmissores. Inúmeros trabalhos observaram concentrações reduzidas de triptofano e concentrações elevadas dos TRYCATs no cérebro e plasma de pacientes esquizofrênicos (Barry *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2011; Linderholm *et al.*, 2012; Schwarcz *et al.*, 2001). Em um estudo correlacional e transversal com 80 pacientes esquizofrênicos tentou-se relacionar os sintomas da esquizofrenia com marcadores IgA e IgM para TRYCATs (Kanchanatawan *et al.*, 2017). Percebeu-se fortes correlações entre os metabólitos e os sintomas depressivos, ansiosos e hipomaníacos da esquizofrenia, incluindo entre a razão de TRYCATs com efeito nocivo/protetor. Interessantemente, diferentes catabólitos derivados do triptofano foram associados com diferentes sintomas da esquizofrenia. Como este era apenas um estudo correlacional, não se buscou a origem para a ativação do metabolismo do triptofano, a qual pode muito bem ser modulada pelo eixo intestino-cérebro. Em outro estudo com pacientes esquizofrênicos, notou-se que a inflamação intestinal derivada de sensibilidade ao glúten pode contribuir para ativação da rota dos TRYCATs (Okusaga *et al.*, 2016). Além do mais estudos em mulheres observaram correlações entre os TRYCATs e marcadores de maior permeabilidade da barreira intestinal (Roomruangwong *et al.*, 2017).

Mesmo que ainda estejamos longe de entender qual é a influência exata da microbiota intestinal na fisiopatologia da esquizofrenia e de outras doenças mentais, é impossível negar a existência dessa influência. Na verdade, é provável que a microbiota intestinal haja sobre um número de sistemas como o metabolismo dos AGCC e triptofano, ativação da micróglia e oligodendrócitos, alteração da permeabilidade da BHE e ativação do sistema imune. Na esquizofrenia, as alterações na composição da microbiota intestinal parecem estar menos relacionadas aos sintomas positivos e mais com sintomas negativos e déficits

cognitivos e sociais. Esta inferência sugere que o tratamento da esquizofrenia baseado em probióticos e prebióticos poderá ser um ótimo tratamento adjuvante no futuro.

5.3. Interação dos antipsicóticos com a microbiota intestinal

O estudo da relação dos fármacos com a microbiota se dividiu em duas perspectivas principais. A primeira estudou os efeitos da microflora intestinal na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos (Clayton *et al.*, 2006; Harmoinen *et al.*, 2004; Ilett *et al.*, 1990; Kobashi e Akao, 1997; Lindenbaum *et al.*, 1981; Mikov, 1994; Rubinstein, 1990). Um exemplo interessante desta perspectiva foi o estudo de Prabhala *et al.* (2017) com a proteína transportadora de oligopeptídeos dependente de prótons (POTs, *Proton-dependent oligopeptide transporters*) YdgR da *Escherichia coli*. Este co-transportador é expresso em *E. coli* intestinal e tem especificidade similar a POT humana PepT1, responsável por mediar a absorção de vários fármacos. Culturas de células de *E. coli* expressando variantes de YdgR apontaram que cinco fármacos, incluindo o antipsicótico atípico sulpirida, funcionaram como substratos dele. Esta descoberta aponta para a possibilidade da YdgR e outras POTs da microbiota intestinal competirem com a PepT1 humana na absorção de fármacos.

Paralelamente, a segunda perspectiva comumente explorada são as consequências da administração de fármacos sobre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro (Dubos, Schaedler e Stephens, 1963; Bjarnason *et al.*, 1984; Davies, Wilkie e Rampton, 1993; Edlund e Nord, 1999; Barbosa e Levy, 2000; Barc *et al.*, 2004; Jernberg *et al.*, 2007; Membrez *et al.*, 2008). A ação dos medicamentos antipsicóticos na microbiota intestinal e seus potenciais efeitos adversos como ganho de peso e síndrome metabólica foram objetos de inúmeros trabalhos (Bahr *et al.*, 2015a; Bahr *et al.*, 2015b; Davey *et al.*, 2012, 2013; Flowers *et al.*, 2017; Morgan *et al.*, 2014; Yuan *et al.*, 2018). Entre os artigos revisados, os antipsicóticos mais estudados foram os antipsicóticos atípicos (n=7), principalmente olanzapina (OLZ, n=3) e risperidona (RSP, n=3).

Em Davey *et al.* (2012, 2013) realizou dois estudos onde se averiguou parâmetros inflamatórios, metabólicos, fisiológicos, a composição da microbiota e o ganho de peso dos e, ratos. No primeiro comparou a interferência do sexo no efeito da administração de OLZ em ratos. Ambos os sexos exibiram aumento da adiposidade na região abdominal e alterações na composição da microbiota mas só as fêmeas denotaram rápido ganho de peso. A microbiota dos ratos tratados com OLZ aparentou biodiversidade reduzida, ao nível de filo. No entanto, os índices de diversidade (Shannon) e riqueza (Chao1) indicaram bons níveis de riqueza e

biodiversidade. Houve uma redução dos filos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* em machos e fêmeas, e redução de *Actinobacteria* em fêmeas. Também houve uma tendência para o aumento de *Firmicutes*. A redução dos filos *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* é interessante, visto que a maior abundância deste primeiro já foi relacionada com maior severidade de sintomas negativos na esquizofrenia (Nguyen *et al.*, 2018) enquanto o segundo foi encontrado elevado em pacientes esquizofrênicos (Shen *et al.*, 2018). Ambos os sexos apresentaram níveis elevados de CD68, marcador de ativação macrofágica, no tecido adiposo gonadal, o qual está associado com a obesidade (Russo e Lumeng, 2018; Weisberg *et al.*, 2003). Como se viu a elevação de CD68 em animais sem aumento de peso anormal, infere-se que os efeitos inflamatórios da olanzapina potencialmente são independentes do ganho de peso. É importante ressaltar que a diferença de ganho de peso entre os sexos não é algo observado em seres humanos (Foley e Morley, 2011; Osborn *et al.*, 2018) e não se mostrou evidências que pudessem explicar as diferenças entre os sexos. No seu próximo estudo, Davey *et al.* (2013) observou efeitos adversos que espelhavam seu estudo anterior. No entanto, o tratamento concomitante da OLZ e um cocktail de antibióticos reverteu as alterações na microbiota, o aumento do ganho de peso, da adiposidade e da infiltração macrofágica em fêmeas. Na microbiota, notou-se a reversão da tendência ao aumento de *Firmicutes* e redução de *Bacteroidetes*. Como a ação dos antibióticos é exclusivamente antimicrobiana logicamente seus efeitos na microbiota seriam responsáveis pelos outros efeitos.

A responsabilidade da microbiota no ganho acelerado de peso e a influência da OLZ neste evento foi suportada em outro estudo com animais GF fêmeas (Morgan *et al.*, 2014). Nesse experimento comprovou-se que a interação da olanzapina com a microbiota intestinal ocasionou o aumento de peso nos animais. Camundongos GF tratados com olanzapina não tiveram um ganho de peso anormal em relação aos animais GF tratados com placebo. Com a colonização da microbiota dos animais gnotobióticos, este quadro se alterou e o tratamento com OLZ causou um aumento significativo de peso quando comparado aos controles. Um segundo experimento cross-over, comparou dois grupos alimentados com dieta hiperlipídica. Cada grupo foi tratado por quatro semanas com placebo ou OLZ e vice-versa por outras quatro semanas. Novamente, verificou-se um aumento de peso acelerado durante o tratamento com OLZ, assim como um grande aumento da adiposidade.

Bahr *et al.* (2015a) teorizou que a RSP resulta em ganho de peso acelerado em razão das alterações na microbiota e consequente diminuição de gasto energético. Entre animais tratados com RSP e veículo (VEH), apenas o primeiro grupo mostrou um ganho de peso anormal. Parâmetros de consumo alimentar e eficiência digestiva foram semelhantes entre

todos os grupos. A eficiência energética, ou seja, a taxa de ganho de peso por unidade de energia absorvida foi muito superior no grupo RSP. Adicionalmente, tratou-se bactérias cultivadas a partir de amostras fecais dos grupos para testar a hipótese da influência deste antipsicótico na microflora. O RSP inibiu os organismos cultivados numa resposta dose-dependente e os organismos anaeróbicos apresentaram a maior sensibilidade. Para comprovar a relação das mudanças na microbiota intestinal com o metabolismo alterado, realizou-se um transplante fecal dos grupos (RSP e VEH) para um grupo “naive”. A análise da taxa metabólica basal (TMB) revelou que animais com microbiota transplantada do grupo tratados com RSP tiveram uma redução de 16% da TMB, a qual não ocorreu nos animais com microbiota transplantada dos animais tratados com veículos. O estudo calculou através da medição de parâmetros metabólicos que a redução da TMB ocorreu exclusivamente devido a redução da TMB não-aeróbica, o que vai de acordo com os achados em cultura de bactérias. Um estudo clínico com crianças do sexo masculino, em tratamento crônico ou agudo com RSP também apresentaram semelhante ganho de peso mesmo quando comparados com controles psiquiátricos *naive* aos antipsicóticos (Bahr *et al.*, 2015b). Em dois coortes, um transversal com usuários crônicos de RSP e outro longitudinal com pacientes em início de tratamento observou-se uma alteração significativa na razão entre os filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Essa razão se correlacionou com o tamanho da alteração do IMC. Outras alterações da microbiota dos pacientes com aumento significativo no IMC foram a maior abundância das unidades taxonômicas operacionais (OTUs, em inglês, *operational taxonomic unit*) representativas dos filos *Firmicutes* e *Actinobacteria*. Uma análise funcional mostrou que pacientes em tratamento tiveram aumento do metabolismo do triptofano e da produção dos AGCC. A produção dos AGCC já foram ligados a obesidade (Hong *et al.*, 2005) e sua menor produção foi associada com o desenvolvimento da esquizofrenia (He *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2018). De forma semelhante, a degradação do triptofano também está associada com a esquizofrenia (Schwarcz *et al.*, 2001, 2012; Roomruangwong *et al.*, 2017). Portanto, estes efeitos relacionados com o tratamento de RSP podem estar relacionados ao ganho acelerado de peso e ao efeito terapêutico deste antipsicóticos, simultaneamente.

As principais falhas do estudo de Bahr *et al.* (2015b) foram o pequeno número de pacientes contemplados, muitos dos quais usando cinco ou mais medicamentos, ou seja, em polifarmácia. Esta condição não é ideal para o estudo de um único antipsicótico, visto que outros fármacos podem agir como fator de confusão. Por exemplo, um estudo longitudinal com pacientes idosos em polifarmácia relacionou esta condição com a disbiose da microbiota e com uma taxa de mortalidade superior (Ticinesi *et al.*, 2017). Enquanto a polifarmácia não é ideal

para averiguar o efeito dos antipsicóticos, esse estudo encontrou uma associação significativa destes com abundância relativa diminuída do gênero *Prevotella* e membros não identificados das famílias *Desulfovibrionaceae* e *Succinivibrionaceae*. Tanto a microbiota de idosos (Vaiserman, Koliada e Marotta, 2017) como de crianças (Hollister *et al.*, 2015) diferem significativamente da microbiota de adultos, logo, seria interessante pesquisar o efeito dos antipsicóticos na microbiota destes indivíduos isoladamente. Os resultados de Yuan *et al.* (2018) corroboram os achados relacionados com RSP. Em um estudo pioneiro com pacientes *drug naive* após o primeiro episódio esquizofrênico, as consequências do tratamento com RSP sobre os vários dos parâmetros metabólicos investigados: peso corporal, IMC, glicemia em jejum, triglicerídeos, LDL, índice de resistência insulínica (HOMA-IR, do inglês *homeostatic model assessment*), PCR e níveis da enzima superóxido dismutase (SOD) todos denotaram alterações significativas após seis meses de tratamento. Dos cinco grupos de bactérias analisados, só *Bacteroides* spp. não foi significativamente alterado pelo tratamento. Após regressão múltipla linear hierárquica para eliminar fatores de confusão, *Bifidobacterium* spp. demonstrou correlação significativa com mudanças no peso. Em contraste com estes achados, um estudo epidemiológico comparando pacientes que desenvolveram diabetes após tratamento antipsicótico tinham parâmetros metabólicos (ex: controle glicêmico e colesterol) e fatores de risco semelhantes ou melhores que os controles diabéticos (Wake *et al.*, 2016). O grande número de casos analisados (n=2368) fortalece os dados encontrados, mas realizou-se a análise dos antipsicóticos como um único grupo. É possível portanto que efeitos metabólicos de certos fármacos como a OLZ e a RSP tenham sido mascarados dentro deste variado grupo de medicamentos.

Flowers *et al.* (2017) comparou pacientes com transtorno bipolar tratados com antipsicóticos atípicos e sem tratamento com esses fármacos ou controles. Os grupos divergiram estatisticamente em termos de idade e IMC. Em relação aos efeitos na microbiota intestinal, os pacientes em tratamento com antipsicóticos atípicos apresentaram uma alfa diversidade reduzida, especialmente entre mulheres. As OTUs representativas dos gêneros *Lachnospiraceae*, *Sutterella*, *Akkermansia* foram alteradas após o tratamento. Especificadamente, relevou-se que *Akkermansia* tinha abundância reduzida em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos não obesos. A *Akkermansia*, cujo único representante é a *Akkermansia muciniphila*, está relacionada com diversos efeitos benéficos (Everard *et al.*, 2013; Schneeberger *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2016).

Maier *et al.* (2018) realizou um *screening* com mais de mil drogas contra quarenta cepas representativas de bactérias da microbiota intestinal. Incluiu-se as seguintes classes de

fármacos: antipsicóticos atípicos, antidiabéticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores da bomba de prótons. Todas as classes de fármacos tiveram pelo menos um representante capaz de inibir o crescimento de pelo menos uma cepa. Os antipsicóticos atípicos foram umas das classes com maior ação bacteriostática apesar de terem como alvos principais os receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Fármacos com ação sobre células humanas inibiram cepas produtoras de AGCC e os antipsicóticos atípicos, em específico, agiram sobre cepas de *Akkermansia muciniphila* o que vai de acordo com o encontrado em Flowers *et al.* (2017). Aliás, todos os antipsicóticos atípicos analisados inibiram cepas semelhantes independentemente das características químicas dos fármacos segundo um teste de correlação de Pearson. Esta evidência curiosa sugere que a inibição de certas bactérias da microbiota intestinal pode fazer parte da ação dos antipsicóticos atípicos. No futuro, seria interessante comparar se tal similaridade também ocorre ao comparar antipsicóticos típicos e atípicos, talvez a ação sobre a microbiota possa explicar por que pacientes ERT apenas respondem aos antipsicóticos atípicos. Também será necessário tentar reproduzir este experimento *in vivo*, tendo em conta não só cepas individuais de bactérias mas também a ecologia da microbiota intestinal.

Há fortes evidências da correlação entre a composição da microbiota com a obesidade e problemas metabólicos, corroboradas por estudos pré-clínicos e clínicos. E apesar de nem todos os antipsicóticos necessariamente precipitarem estes eventos, existem diversas provas que os antipsicóticos atípicos agem em prol destas condições. Inclusive a ação dos antipsicóticos pode estar diretamente relacionada com a ação antimicrobiana. Simultaneamente, a obesidade e síndrome metabólica são comorbidades importantes na qualidade/expectativa de vida dos indivíduos esquizofrênicos e o desenvolvimento de tratamentos adjuvantes, sejam estes antibióticos, prebióticos ou próbióticos é de extrema importância. Os achados sobre interação dos antipsicóticos com a microbiota intestinal estão resumidos na TABELA 3.

Tabela 3 – Estudos sobre a interação dos antipsicóticos com a microbiota intestinal

Publicação	Antipsicóticos	Tamanho Amostral	Idade média	Gênero	Condição	Resultados	Limitações
Prabhala <i>et al.</i> (2017)	Sulpirida	—	—	—	—	Sulpirida inibiu a captação de β -Ala-Lys em apenas 20%. Demonstrou-se que YdgR da <i>Escherichia coli</i> usou a sulpirida como substrato.	O estudo foi realizado <i>in vitro</i> , tornando-se necessário realizar pesquisa adicional para corroborar os achados <i>in vivo</i>
Davey <i>et al.</i> (2012)	OLZ	VEH:8 OLZ 2mg/kg: 8 OLZ 4mg/kg:8	—	M/F	—	OLZ F: \uparrow ganho de peso, adiposidade (gordura visceral), expressão de CD68 mRNA na gordura visceral, ingestão de comida e água, IL-6 (4mg/kg vs 2mg/kg), peso do fígado (2mg/kg), IL-8 (2mg/kg), IL-1 β (2mg/kg). Também apresentaram \downarrow níveis plasmáticos de grelina (2mg/kg) e expressão de PLERE-1 mRNA. Encontrou-se correlações significativas entre ganho de peso corporal e leptina plasmática, IL-8 e entre IL-8 e massa gorda visceral. Houve uma correlação negativa entre ganho de peso e níveis plasmáticos de grelina. OLZ M: não houve \uparrow ganho de peso, mas observou-se \uparrow adiposidade (4mg/kg),	Pesquisa adicional é necessária para explicar as diferenças de sexo; Os níveis plasmáticos de grelina encontrados podem ter sido afetados pelo horário em que os animais foram sacrificados (manhã); O estudo reivindica uma baixa diversidade dos animais OLZ ao nível de filo mas este achado não é suportado pelos índices reportados (Shannon, Chao1). Pesquisa adicional é necessária para esclarecer se o efeito da OLZ no ganho de peso foi direto ou indireto.

expressão de CD68 mRNA na gordura visceral, expressão do receptor 1a de grelina no hipotálamo, níveis plasmáticos de leptina e IL-1 β . Houve \downarrow dos níveis de IL-6 e TNF- α .

M e F OLZ exibiram locomoção \downarrow e alterações na composição da microbiota (M apenas 4mg/kg). A microbiota dos ratos tratados com OLZ pareceu \downarrow a biodiversidade, ao nível de filo. Houve uma redução dos filos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* no M e F, e redução de *Actinobacteria*, assim como, tendência para o aumento de Firmicutes no F.

Davey <i>et al.</i> (2013)	OLZ	VEH+VEH:9 VEH+ABX:9 OLZ+VEH9 OLZ+ABX:9	—	F	—	<p>Administração de OLZ causou \uparrow do ganho de peso, gordura uterina, pontuação no QUICKI expressão de CD68, ingestão de alimentos, níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, FAS hepática. Novamente se observou locomoção \downarrow.</p> <p>ABX+OLZ reverteu o \uparrow do ganho de peso, gordura uterina, níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e expressão de CD68. Não teve efeito sobre a</p>	<p>Não foram reportados medidas de riqueza e biodiversidade comunitárias;</p> <p>Não foram relatadas a significância estatística das alterações microbianas entre os grupos;</p> <p>O tratamento adjuvante com antibióticos de largo espectro não é recomendável.</p>
----------------------------	-----	---	---	---	---	---	---

locomoção, pontuação no QUICKI e ingestão de alimento. Houve ↑ da expressão hepática de PLERE-1 e ACC.

OLZ resultou em uma tendência de ↑ da abundância do filo Firmicutes (82,9% vs 76,5%) e ↓ no filo Bacteroidetes (10,0% vs 14,3%) em comparação com os animais VEH+VEH. ABX+OLZ reverteu essa tendência nos grupos Firmicutes (66,7% vs 82,9%) e Bacteroidetes (18,9% vs 10,0%) em comparação com animais OLZ+VEH.

Morgan et al. (2014)

OLZ

Estudo GF:
DHL:12
DHL+OLZ:12

—

F

—

Estudo cruzado:
A:12
B:12

Camundongos GF tratados com OLZ não tiveram um ganho de peso anormal em relação aos animais GF tratados com PLA. Com a colonização da microbiota dos animais GF, este quadro se alterou e o tratamento com OLZ causou um ↑ significativo de peso quando comparado aos controles. Um segundo experimento cruzado, comparou dois grupos alimentados com DHL. O grupo A foi tratado por quatro semanas com

placebo enquanto B foi tratado com OLZ trocando os tratamentos por outras quatro semanas. Os animais tratados com OLZ, se correlacionaram com ↑ de peso acelerado e grande ↑ da adiposidade. OLZ também inibiu o crescimento de *E. coli* e *Enterococcus faecalis in vitro*.

Bahr et al. (2015a)	RSP	RSP:5 VEH:5 RECVEH:6 RECRSP:7	—	F	—	<p>Não houve diferenças de diversidade alfa. Diversidade beta diferente entre VEH e RSP (UniFrac). RSP mostrou um ganho de peso anormal. Parâmetros de consumo alimentar e eficiência digestiva foram semelhantes entre todos os grupos. A eficiência energética foi ↑ no grupo RSP. Culturas de bactérias foram realizadas de amostras fecais. A RSP inibiu os organismos anaeróbicos em resposta dose-dependente. Foi realizado o transplante fecal dos grupos (RSP e VEH) para animais <i>naive</i>. A análise da TMB revelou que animais com microbiota transplantada do grupo RSP tiveram uma redução de 16% da TMB, não se repetiu no RECVEH. A ↓ da TMB ocorreu exclusivamente</p>	Índice de diversidade alfa (Chao1) não foi reportado;
----------------------------	-----	--	---	---	---	---	---

						devido a ↓ da TMB não-aeróbica.	
Bahr et al. (2015b)	RSP	Transversal:18 Longitudinal: 5	Transversal: 12,2 (DP:2,5) Longitudinal: 11,7 (DP:1,1)	M	—	Estudo transversal com usuários crônicos de RSP e longitudinal com pacientes em início de tratamento. Houve uma alteração significativa na razão entre os filos <i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> . Razão associada com ↑ da alteração do IMC. Outras alterações da microbiota dos pacientes com ↑ significativo no IMC foram a ↑ abundância das OTUs dos filos <i>Firmicutes</i> e <i>Actinobacteria</i> . Análise funcional mostrou que pacientes RSP tiveram ↑ do metabolismo do triptofano e da produção dos AGCC	Tamanho amostral reduzido; Todos os participantes eram M; Todos os participantes estavam em polifarmácia, potencial fator de confusão para os resultados.
Ticinesi et al. (2017)	Múltiplos	POLI:76 CON:25	83,3 (DP:7,5)	39M/37F	Diversas, Polifarmácia	O índice Chao1 (diversidade alfa) foi significativamente e negativamente correlacionado com o número de drogas mas não com o Escore de Comorbidade CIRS ou fragilidade RCFS. Mesmo considerando idade, sexo, escore de comorbidade CIRS, RCFS e dias de exposição ao tratamento com antibióticos, a correlação negativa entre o número de drogas e o índice de Chao1 persistiu como estatisticamente significante.	Tamanho amostral reduzido; Não foram relatados os dados dos controles; A população estudada tinha uma alta carga de doenças crônicas e incapacidade, cujo impacto na composição da microbiota intestinal pode não ser completamente mensurado e explicado pelos índices considerado; Fatores como hábitos alimentares de longo prazo e

						<p>Beta diversidade significativa entre indivíduos POLI e CON. Não houve beta diversidade entre POLI. Os AP tiveram associação significativa com abundância relativa ↓ do gênero <i>Prevotella</i> e membros não identificados das famílias <i>Desulfovibrionaceae</i> e <i>Succinivibrionaceae</i>. A disbiose também esteve fortemente relacionada com a mortalidade dos pacientes.</p>	<p>tabagismo que podem explicar a variação da microbiota intestinal em adultos não foram considerados;</p> <p>Apesar de terem sido eliminados pacientes com doenças GI, estes pacientes sofrem de diversas condições que podem ter influência sobre a microbiota.</p>
Yuan <i>et al.</i> (2018)	RSP	SCZ AP naive:41 CON:41	SCZ AP naive: 23,1 (DP:8) CON: 24,7 (DP:6,7)	SCZ AP naive: 23M/18F CON:20M/21F	SCZ	<p>Mesmo antes do tratamento, notou-se diferenças significativas entre os SCZ AP naive e CON. SCZ AP naive tinha ↑ dos níveis séricos de PCR e o número de <i>Clostridium coccoides</i> e ↓ dos níveis de SOD e das bactérias <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Escherichia coli</i>, <i>Lactobacillus</i> spp. relativamente aos CON. Houve um ↑ significativo no IMC, LDL, triglicerídeos, níveis séricos de glicose em jejum, HOMA-IR e os níveis séricos de PCR e SOD após 24 semanas de tratamento com RSP. Não houve mudança significativa nos níveis séricos de HDL em jejum na semana 24. Após 24 semanas, notou-se uma ↑ de</p>	<p>Tamanho amostral reduzido;</p> <p>Pesquisa adicional necessária para verificar a eficácia de uso de probióticos;</p> <p>Não houve seguimento durante 24 semanas com os controles, o que pode resultar em fatores de confusão devido a mudanças nutricionais e de estação;</p> <p>Apenas cinco gêneros de bactérias foram analisados;</p> <p>Não foram relatadas medidas de alfa e beta comunidade.</p>

Bifidobacterium spp. e *E. Coli*. Simultaneamente, houve uma ↓ do grupo *Clostridium coccooides* e *Lactobacillus* spp. Não houveram alterações significativas no número de *Bacteroides* spp. *E. coli* foi correlacionada negativamente com níveis séricos de triglicérides e PCR, *Bifidobacterium* spp. foi negativamente correlacionada com os níveis séricos de LDL, ganho de peso e IMC ↑.

Wake et al. (2016)	Múltiplos	AP:2362 SCZ:196 TAB: 190 CON:1:10	—	—	Diabetes mellitus	<p>Pacientes diabéticos na faixa etária de 25 -54 anos apresentaram ↓ prevalência de esquizofrenia, mas pacientes com +70 anos e diabetes apresentaram ↓ prevalência de esquizofrenia do que a população geral. Não houve diferença significativa na HbA1c (medida de controle glicêmico) ao diagnóstico entre AP e CON. OS grupos AP,SCZ e TAB apresentaram pressão sanguínea ↓.</p> <p>Risco ↑ de pé diabético nos grupos AP e TAB.</p> <p>Risco de retinopatia e maculopatia ↓ no grupo AP.</p>	<p>Dados clínicos de rotina não tem a profundidade de detalhes;</p> <p>O risco ↑ de pé diabético pode ocorrer por falta de cuidado próprio dos pacientes psicóticos;</p> <p>População homogênea;</p> <p>Não foi possível analisar drogas específicas;</p>
---------------------------	-----------	--	---	---	-------------------	--	---

						O colesterol total estava ↓ nos grupos AP e TAB.	
Flowers et al. (2017)	APA (CLZ, OLZ, RSP, quetiapina, asenapina, ziprasidona, lurasidona, aripiprazol, paliperidona e iloperidona)	Tratado c/ APA: 46 Não tratado c/ APA: 69	Tratado c/ APA: 46 (DP:12) Não tratado c/ APA: 51,7 (DP:13,5)	Tratado c/ APA:12M:34F Não tratado c/ APA: 21M:48F	TAB	Indivíduos do F tratados com APA tinham alfa diversidade ↓ (Índice de Diversidade de Simpson). Beta diversidade entre os grupos demonstrou dissimilaridade significativa (Índice Yue Clayton). Pacientes tratados com APA tinham ↑ abundância de <i>Lachnospiraceae</i> enquanto pacientes não tratados com APA tinham ↑ abundância de <i>Akkermansia</i> e <i>Sutterella</i> . <i>Akkermansia</i> tinha abundância ↓ em pacientes tratados com APA não obesos entre os participantes não obesos.	Tamanho amostral pequeno; Número ↓ de indivíduos do M; Sem informação sobre a dieta dos pacientes, dado importante já que os APA podem aumentar o apetite e está pode alterar a composição microbiana; Não levou em conta comorbidades importantes como síndrome metabólica e diabetes.
Maier et al. (2018)	Besilato de mesoridazina, cloridrato de tioridazina, acepromazina, cloridrato de triflupromazina, flufenazina, metopromazina, zotepina, metitepina, perfenazina, cloridrato de proclorperazina, promazina, clorpromazina, clorprotixeno, zuclopentixol, reserpina, maleato de	40 cepas bacterianas	—	—	—	Os antipsicóticos atípicos foram umas das classes com maior ação bacteriostática apesar de terem como alvos principais células humanas como dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Fármacos com ação sobre células humanas inibiram cepas produtoras de AGCC e os APA, em específico, agiram sobre cepas de <i>Akkermansia muciniphila</i> , as quais mostraram resistência para todas as outras drogas com células humanas como alvo. Os APA analisados inibiram	O estudo foi realizado <i>in vitro</i> e não toma em conta a fisiologia do hospedeiro, tornando-se necessário corroborar os achados <i>in vivo</i> ; O estudo testou o efeito de drogas sobre cepas individuais de bactérias, logo não foi possível observar o efeito das drogas sobre a comunidade microbiana; Muitas bactérias importantes para a microbiota humana não são cultiváveis.

asenapina,
bromperidol,
haloperidol, loxapina,
quetiapina, pimozida,
espiperona,
fluspirileno,
aripipazol,
ziprasidona.

cepas semelhantes
independentemente das
características químicas dos
fármacos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

ABX = Neomicina (250 mg / kg), metronidazol (50 mg / kg) e polimixina B; AGCC = ácidos graxos de cadeia curta; AP = antipsicóticos; APA = antipsicóticos atípicos; CLZ = clozapina; CON = controle; DHL = dieta hiperlipídica; DP = desvio=padrão; FAS = ácido graxo sintase; F = sexo feminino; HOMA-IR = índice de resistência insulínica; PLERE-1 = Proteína ligante do elemento regulatório de estero 1; IMC = índice de massa corporal; M = sexo masculino; ; OLZ = olanzapina; OTU = unidade taxonômicas operacionais; QUICKI = Quantitative insulin sensitivity check index; RECRSP = recipientes de transferência fecal de grupo RSP; RECVEH = recipientes de transferência fecal de grupo VEH; RSP = risperidona; SCZ = esquizofrenia; SOD = superóxido dismutase; TAB = transtorno afetivo bipolar; TMB = taxa metabólica basal; VEH = veículo.
↑↓ indicam parâmetros elevados e reduzidos respectivamente

5.4. Tratamento adjuvante para esquizofrenia baseado na microbiota

Quatro estudos encontrados se debruçaram sobre tratamentos adjuvantes da esquizofrenia com base na microbiota intestinal. Dois dos quais trabalharam com o prebiótico Bimuno® galacto-oligosacarídeo (B-GOS®) apresentando resultados positivos. Esse prebiótico estimula a produção de AGCCs como acetato e butirato (Grimaldi *et al.*, 2017), os quais estão fortemente associados com a esquizofrenia. Ao ser administrado em ratos, o B-GOS® causou aumento dos níveis da subunidade GluN2B dos receptores NMDA no cérebro (Gronier *et al.*, 2018). A redução dos receptores NMDA é associada com perda de função cognitiva na esquizofrenia (Neill *et al.*, 2010) e a microbiota intestinal aparenta estar intimamente relacionada com estes processos (Pyndt Jørgensen, *et al.*, 2015). A administração de suplemento derivado de acetato causou alterações semelhantes as do B-GOS®. Em concordância com as evidências mencionadas, o B-GOS® melhorou a performance cognitiva dos animais. O B-GOS® também foi capaz de atenuar o ganho de peso em ratos tratados com OLZ sem afetar sua ação no organismo (Kao *et al.*, 2018). Ambos os estudos observaram um aumento significativo na abundância das bactérias do gênero *Bifidobacterium* e a elevação do nível plasmático de acetato. Em Kao *et al.* (2018), não houve aumento significativo da abundância de *Bifidobacterium* durante o tratamento conjunto de OLZ+B-GOS® e esta administração conjunta também reduziu os níveis plasmáticos de acetato. Este prebiótico é um candidato potencial para o tratar o ganho de peso induzido por OLZ, mas pesquisa adicional é necessária para elucidar o seu mecanismo de ação e também para avaliar se seus efeitos cognitivos/comportamentais ao serem administrado em conjunto com antipsicóticos.

Severance *et al.* (2017) procurou investigar a capacidade de uma formulação probiótica designada “Biform Balance” constituída por duas cepas bacterianas no tratamento da esquizofrenia e comorbidades GI. Um estudo clínico, longitudinal e duplo-cego averiguou o efeito do Biform sobre anticorpos para as leveduras *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae*. Enquanto os níveis de ASCA não se alteraram significativamente durante o estudo, os níveis de anticorpo IgG contra *C. albicans* nos homens esquizofrênicos estavam elevados comparativamente aos controles. Pelo contrário, os controles do sexo feminino exibiram níveis superiores de *C. albicans* IgG do que as pacientes com esquizofrenia. Isto pode estar relacionado com infecções genitourinárias comuns no sexo feminino. Houve um relação de alta significância estatística entre o período de tratamento com o probiótico e a diminuição dos níveis de anticorpos. Os pacientes soropositivos para anti-*C. albicans* IgG aparentavam ter

melhor funcionamento do intestino do que pacientes seronegativos, mas em um pequeno grupo amostral.

Outro suplemento estudado que pode agir sobre a esquizofrenia foram os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da família n-3 (AGPI-CL n-3), popularmente conhecida como família ômega-3. Em um estudo com camundongos com alergia alimentar, o tratamento com os AGPI-CL n-3 exibiu resultados benéficos importantes (de Theije *et al.*, 2015). A alergia alimentar correlatou-se com o desenvolvimento da esquizofrenia em animais (Severance *et al.*, 2012). Animais sensibilizados a dieta exibiram interação social reduzida, redução dos metabólitos no PFC dos roedores. Esses eventos foram revertidos com a administração de AGPI-CL n-3. Teoricamente, os AGPI-CL n-3 poderiam ser utilizados no tratamento de pacientes prodrômicos ou esquizofrênicos quando esta se encontra associada com doenças gastrointestinais (GI) como a doença celíaca. A TABELA 4 resume os achados nesta área.

Tabela 4 – Trabalhos sobre tratamentos adjuvantes baseados na microbiota intestinal para esquizofrenia.

Publicação	Tipo de Estudo	Tamanho Amostral	Idade	Gênero	Tratamento	Resultado do Tratamento	Limitações
Gronier <i>et al.</i> (2018)	Pré-clínico	VEH:8 VEH+B-GOS:8 VEH+BFS:8 GTA:8 CON:8	—	—	B-GOS®, BFS, GTA	<p>Animais B-GOS evidenciaram respostas neuronais ↑ ao NMDA ionotópicamente aplicado e ↑ da magnitude das respostas mediadas por NMDA após a ingestão de B-GOS® em comparação com os controles no PFC. Esses animais apresentaram aumento significativo da abundância de <i>Bifidobacterium</i> spp. Adicionalmente, os animais suplementados com B-GOS® apresentaram melhora das funções cognitivas na tarefa de <i>attentional set-shifting</i> em comparação com CON. Observou-se ↑ dos níveis plasmáticos de acetato e ↑ da expressão de ACC cortical sem ↑ dos níveis corticais de acetato. Animais com dieta suplementada com GTA tiveram ↑ do acetato plasmático, sem ↑ do acetato cortical e ↑ de ACC, HDAC1 e HDAC2 mRNA. Animais suplementados com BTS tiveram pior performance</p>	<p>Não se analisou as concentrações de outros AGCC como o butirato e propionato.</p> <p>Não se propôs uma efeito relacionado a maior abundância de <i>Bifidobacterium</i> spp.</p> <p>Não se analisou o efeito do suplemento sobre outras bactérias da microbiota intestinal ou ao nível de comunidade.</p> <p>Análise bioquímica e eletrofisiológica se concentrou apenas no PFC.</p>

						na tarefa de <i>attentional set-shifting</i> .	
Kao et al. (2018)	Pré-clínico	CON: 6 OLZ+VEH:6 B-GOS+VEH:6 OLZ+B-GOS:6	—	F	B-GOS®, OLZ	<p>OLZ: Ganho de peso significativo. Sem alterações significativas na microbiota. ↑ dos níveis plasmáticos de acetato e de TNF-alfa. ↓ dos níveis proteicos corticais de 5-HT2AR. ↑ expressão do GluN1 mRNA GluN1 na região CA3 do hipocampo</p> <p>B-GOS: ↑ significativo da abundância de <i>Bifidobacterium</i> spp. Redução dos gêneros <i>Escherichia/Shigella</i> spp., <i>Coprococcus</i> spp., <i>Oscillibacter</i> spp., <i>C. Coccoides</i> spp., <i>Roseburia Intestinalis</i> cluster, e <i>clostridium XVIII</i> cluster. ↑ dos níveis plasmáticos de acetato. ↑ expressão de GluN2A mRNA no PFC.</p> <p>B-GOS+OLZ: ↓ do ganho de peso induzido por OLZ. Sem alterações significativas na microbiota. ↓ dos níveis plasmáticos de acetato e ↑ dos níveis plasmáticos de TNF-alfa. O aumento de TNF-alfa foi significativo mesmo em relação aos animais tratados com OLZ. ↓ dos níveis proteicos corticais de 5-HT2AR. ↑ da abundância de WAT GPR43 mRNA,</p>	Não se analisou as concentrações de outros AGCC como o butirato, encontrado ↑ após administração de B-GOS.

receptor de AGCC. ↑ do nível cortical de GluN1 no PFC.

Severance et al. (2017)	Clinico	SCZ PRO: 30 SCZ PLA: 26	SCZ PRO: 44,66 (DP:11,4) SCZ PLA: 48,11 (DP: 9,6)	PRO: 8F:22M PLA: 11F:15M	Bifiform	Nenhum dos grupos demonstrou alterações no nível de ASCA. SCZ do M em tratamento com PRO tiveram ↓ dos níveis de anti- <i>C. Albicans</i> IgG. Os níveis de <i>C. albicans</i> IgG foram consistentemente ↓ naqueles pacientes com condições gastrointestinais em comparação com aqueles sem e esse achado foi significativo em M e F. M PLA soropositivos para <i>C. albicans</i> IgG tiveram escores intestinais significativamente maiores, indicativos de maior dificuldade com movimentos intestinais ao longo do tempo do que aqueles que foram soronegativos para IgG contra <i>C. albicans</i> . Mas no grupo de tratamento, a dificuldade com movimentos intestinais não foi diferente entre indivíduos soropositivos e soronegativos, e não foi diferente de indivíduos soronegativos no grupo placebo. Tendência a mudança nos escores positivos da PANSS, ao longo do tempo, ↑ em M soronegativos ao <i>C. albicans</i> no grupo probiótico em comparação com os soropositivos.	Amostra de tamanho reduzido. Níveis iniciais ↑ de anticorpos <i>C. albicans</i> elevados nos indivíduos do sexo feminino impediu análise estatística dos dados, talvez devido ser mais comum sofrerem de infecções genitais ou urinárias. Pesquisa exploratória, existe a possibilidade que fatores demográficos não avaliados como estilo de vida e tratamento medicamentoso tenham influenciado o resultado.
De Theije et al. (2015)	Pré-clínico	mMCP-1:11 CON1:11	—	M	AGPI-CL n-3	A suplementação com AGPI-CL n-3 preveniu alterações no	Não foram analisadas outras áreas cerebrais fora o PFC.

MA:8
CON2:8

comportamento social induzidas por alergia alimentar. Esse resultado pode estar associado com o efeito dopaminérgico observado no PFC (níveis ↓ de DA e metabólitos da DA após suplementação). Ainda foi possível observar resposta alérgica aguda na pele do grupo tratado mas foi ↓ perante os grupos CON. Não houve ↓ damMCP ou imunoglobulinas.

Não foi analisado o efeito do suplemento na microbiota intestinal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

ACC = acetil CoA carboxilase; AGCC = ácidos graxos de cadeia curta; AGPI-CL n-3 = ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da família n-3; ASCA = anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae; BFS = B-GOS® com açúcares livres; B-GOS = Bimuno® galacto-oligossacarídeo; CON = controle; DP = Desvio-padrão; F = sexo feminino; GTA = triacetato de glicerina; GF = “*germ free*”; HDAC = histonas deacetilases; M = sexo masculino; MA = Grupo onde foi avaliado o nível de monoaminas; mMCP = Grupo onde foi avaliado o nível de protease-1 do mastócito e imunoglobulinas; OLZ = olanzapina; PFC = córtex pré-frontal; PLA = placebo; PRO = probiótico; SCI = síndrome do cólon irritável; SCZ = esquizofrenia; VEH = veículo.
↑↓ indicam parâmetros elevados e reduzidos respectivamente

6. PERSPECTIVAS

Estudos pré-clínicos e clínicos associaram mudanças comportamentais a alterações da microbiota intestinal, exacerbação de sintomas negativos (Nguyen *et al.*, 2018; Schwarz *et al.*, 2018), depressivos (Hsiao *et al.*, 2013; Kanchanatawan *et al.*, 2018; Nguyen *et al.*, 2018), positivos (Schwarz *et al.*, 2018) e do deterioração da função cognitiva (Doherty *et al.*, 2017; Pyndt Jørgensen *et al.*, 2015) e social (Degroote *et al.*, 2016). E mesmo não existindo ainda uma ligação totalmente elucidada (causa-efeito, feedback e/ou de interação) entre a esquizofrenia e a microbiota intestinal, estudos com indivíduos esquizofrênicos e prodrômicos consistentemente encontraram alterações na composição e índices de diversidade da microbiota intestinal e no eixo intestino-cérebro, subsidiando a ideia de que o microbioma intestinal tem um papel fundamental na modulação (susceptibilidade/proteção) da esquizofrenia e na homeostase da doença mental. Essas alterações foram tão recorrentes que demonstram potencial preditivo para auxiliar no prognóstico da esquizofrenia e monitoramento da resposta ao tratamento farmacológico (Severance *et al.*, 2013; Dickerson *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2018; Schwarz *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2018; Weber *et al.*, 2018).

Também há potencial para que a manipulação e direcionamento da microbiota seja utilizada como ferramenta auxiliar no tratamento da esquizofrenia e suas comorbidades, inclusive dos efeitos adversos resultantes, principalmente por conta de terapia antipsicóticos de segunda geração. (Gronier *et al.*, 2018; Severance *et al.*, 2017; Kao *et al.*, 2018). O uso dos antipsicóticos atípicos diminuem o aparecimento de efeitos extrapiramidais, mas tendo em vista a necessidade de seu uso contínuo, por se tratar esquizofrenia uma condição crônica, pode ocasionar significantes comorbidades com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Ganhos sensíveis de peso elevado, lipodistrofia, diabetes mellitus e síndrome metabólica são consequências comuns em pacientes tratados com antipsicóticos, existindo porém uma significativa variação individual entre pacientes. Simultaneamente, o restabelecimento de um perfil favorável de homeostase ecológica do microbioma intestinal contribui para o balanceamento do eixo intestino-cérebro, podendo contribuir para a minimização de surtos esquizofrênicos e para a saúde geral do pacientes. O tratamento com prebióticos e probióticos também possui a vantagem de serem bem aceitos e estarem associados a menos efeitos colaterais, apesar das formulações não serem padronizadas, tal qual ocorrem com medicamentos.

Existem sabidamente muitas dificuldades inerentes ao estudo dos organismos que habitam nosso TGI e devido ao reconhecimento tardio de sua relevância na saúde do hospedeiro, a complexidade de seu estudo com processos patológicos, como doenças mentais.

Existem marcantes diferenças taxonômicas na composição da microbiota entre o estado saudável e diversos estados doentes entre indivíduos de uma mesma espécie, mas também entre diferentes etnias humanas, culturas e faixas etárias, o que torna difícil replicar-se achados e validar-se marcadores do microbioma humano. Além disso, poucos estudos levaram em conta fatores que impactam diretamente a microbiota, como a dieta dos participantes (Filippo, De *et al.*, 2010), indicadores socioeconômicos (Chong *et al.*, 2015; Conlon *et al.*, 2014) e outras características demográficas como nível de educação, clima e local de residência (Tyakht *et al.*, 2013). Muitos dos estudos clínicos presentes na literatura utilizaram amostragens pequenas, com baixo valor preditivo e poder estatístico insuficiente para as conclusões, além de critérios de inclusão/exclusão dos participantes bastante heterogêneos. Também foi inconsistente a caracterização da microbiota ao nível de comunidades, aspecto essencial a ser considerado visto que a ecologia microbiana *in vivo* aparenta ser mais importante para um intestino saudável do que o simples estudo de populações bacterianas isoladas a partir de organismos cultiváveis (Fröhlich *et al.*, 2016). Frequentemente questiona-se a necessidade de que comorbidades comumente associadas à patofisiologia da esquizofrenia ou ao seu tratamento, incluindo obesidade, inflamação intestinal e doenças autoimunes, sejam obrigatoriamente consideradas na condução de estudos clínicos e pré-clínicos, e que sejam ponderadas a associação destas com alterações ditas funcionais do perfil da microflora intestinal, desta forma auxiliando no entendimento mecanístico do eixo intestino-cérebro-microbioma em relação à fisiopatologia da esquizofrenia.

Portanto, é necessário que populações em estudos que consideram a microbiota intestinal sejam bem caracterizadas quanto às suas características fisiológicas, demográficas e “ecológicas”. Além disso, estudos clínicos futuros devem compreender um maior número de participantes com poder estatístico suficiente para detecção de efeitos modestos e, preferencialmente, serem realizados de forma longitudinal para se caracterizar eventos estáveis e alterações da microbiota ao longo do tempo, relacionando-a com fatores ambientais – mudanças climáticas, da dieta, localidade – e fatores fisiológicos – início de tratamento medicamentoso, agravamento dos sintomas, aparecimento de comorbidades. Vale ressaltar também que ainda não houve estudos originais relacionando a ERT com a composição microbiana apesar da microbiota potencialmente influenciar a farmacocinética (Prabhala *et al.*; 2017) e tolerância dos atuais medicamentos de escolha (Mentula *et al.*, 2004). Estudos associativos mais aprofundado das bases mecanísticas da resistência aos fármacos antipsicóticos com a microbiota intestinal podem constituir em uma avenida experimental sem precedentes para diminuir-se as atuais taxas de refratariedade e de insucesso ao tratamento.

7. CONCLUSÃO

A pesquisa sobre o papel da microbiota intestinal na saúde começou a ganhar popularidade apenas na última década. Mesmo assim, inúmeras evidências realçam a contínua importância do estudo deste “órgão” e do eixo intestino-cérebro para elucidar mecanismos fisiopatológicos. Para uma doença onde existem tantas lacunas de conhecimento como a esquizofrenia, o estudo do eixo microbiota-intestino-cérebro apresenta inúmeras possibilidades. A colonização da microbiota gastrointestinal é essencial para o desenvolvimento neurológico e o desenvolvimento do sistema imune (Borre *et al.*, 2014; Lu e Claud, 2018). A disbiose está associada a processos inflamatórios crônicos e alterações da permeabilidade da mucosa intestinal e até da BHE (Fiorentino *et al.*, 2016; He *et al.*, 2018). A esquizofrenia, em virtude de sua etiologia heterogênea, se encontra intimamente relacionada com vários destes processos e mecanismos fisiopatológicos (Drexhage *et al.*, 2011; Eaton *et al.*, 1995; Severance *et al.*, 2012; Nijs, de *et al.*, 2018).

Através da revisão da literatura, observamos que estudos da influência da microbiota na esquizofrenia e na saúde mental são promissores, mas ainda estão bem aquém da plenitude necessária para a elucidação das bases biológicas desta interrelação. Todavia existe um grande potencial de descoberta para se desvendar com os microorganismos que nos habitam contribuem para a manutenção da homeostase e do nosso estado saudável.

REFERÊNCIAS

- ADDINGTON, J.; ADDINGTON, D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: A 2.5 year follow-up study. **Schizophrenia Research**, v. 44, n. 1, p. 47–56, 7 jul. 2000.
- ALMY, T. P.; ABBOT, F. K.; HINKLE, L. E. Alterations in Colonic Function in Man Under Stress: IV: Hypomotility of the Sigmoid Colon, and its Relationship to the Mechanism of Functional Diarrhea. **Gastroenterology**, v. 15, n. 1, p. 95–103, 1 maio 1950.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5ª ed ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BAHR, S. M.; TYLER, B. C.; *et al.* Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. **Translational psychiatry**, v. 5, n. 10, p. e652, 6 out. 2015.
- BAHR, S. M.; WEIDEMANN, B. J.; *et al.* Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. **EBioMedicine**, v. 2, n. 11, p. 1725–1734, nov. 2015.
- BANKS, W. A. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin. **Peptides**, v. 1, n. 4, p. 347–51, 1980.
- BARBOSA, T. M.; LEVY, S. B. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. **Drug Resistance Updates**, v. 3, n. 5, p. 303–311, 1 out. 2000.
- BARC, M. C. *et al.* Effect of amoxicillin-clavulanic acid on human fecal flora in a gnotobiotic mouse model assessed with fluorescence hybridization using group-specific 16S rRNA probes in combination with flow cytometry. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 4, p. 1365–8, abr. 2004.
- BARRY, S. *et al.* Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 287–294, 18 maio 2009.
- BEASLEY, C. M. *et al.* Olanzapine versus Placebo and Haloperidol. **Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 2, p. 111–123, fev. 1996.
- BERG, R. D.; GARLINGTON, A. W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. **Infection and immunity**, v. 23, n. 2, p. 403–11, fev. 1979.
- BJARNASON, I. *et al.* INTESTINAL PERMEABILITY AND INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS: EFFECTS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. **The Lancet**, v. 324, n. 8413, p. 1171–1174, 24 nov. 1984.
- BOBES, J. *et al.* Quality of life in schizophrenic patients. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 215–26, 2007.
- BORRE, Y. E. *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in Molecular Medicine**, v. 20, n. 9, p. 509–518, set. 2014.
- BRAVO, J. A. *et al.* Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National**

Academy of Sciences of the United States of America, v. 108, n. 38, p. 16050–5, 20 set. 2011.

BROWN, A. S.; SUSSER, E. S. IN U TERO I NFECTION AND A DULT FOR A ROLE OF PRENATAL INFECTION IN THE ETIOLOGY. v. 57, p. 51–57, 2002.

BUROKAS, A. *et al.* Microbiota regulation of the mammalian gut-brain axis. **Advances in Applied Microbiology**, v. 91, p. 1–62, 1 jan. 2015.

CANNON, T. D. *et al.* The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort: A population-based modeling study. **Archives of General Psychiatry**, v. 55, n. 1, p. 67–74, jan. 1998.

CARTER, J. W. *et al.* A multivariate prediction model of schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 28, n. 4, p. 649–82, 2002.

CASO, J. R. *et al.* The Microbiota and Gut-Brain Axis: Contributions to the Immunopathogenesis of Schizophrenia. **Curr Pharm Des**, v. 22, n. 40, p. 6122–6133, 2016.

CHONG, C. W. *et al.* Effect of ethnicity and socioeconomic variation to the gut microbiota composition among pre-adolescent in Malaysia. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 13338, 20 out. 2015.

CHOUINARD, G. *et al.* A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 13, n. 1, p. 25–40, fev. 1993.

CITROME, L. *et al.* Relationship Between Antipsychotic Medication Treatment and New Cases of Diabetes Among Psychiatric Inpatients. **Psychiatric Services**, v. 55, n. 9, p. 1006–1013, set. 2004.

CLAYTON, T. *et al.* Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment. **Nature**, v. 440, n. 7087, p. 1073–1077, 20 abr. 2006.

CODAGNONE, M. G. *et al.* Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. **Biological psychiatry**, 27 jun. 2018.

CONLON, M. *et al.* The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 17–44, 24 dez. 2014.

CORRELL, C. U.; LENCZ, T.; MALHOTRA, A. K. **Antipsychotic drugs and obesity** **Trends in Molecular Medicine**, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3053585/pdf/nihms260939.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2018

DAVEY, K. J. *et al.* Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. **Psychopharmacology**, v. 221, n. 1, p. 155–69, 11 maio 2012.

DAVEY, K. J. *et al.* Antipsychotics and the gut microbiome: Olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. **Translational Psychiatry**, v. 3, n. July, p. 1–7, 1 out. 2013.

DAVIES, G. R.; WILKIE, M. E.; RAMPTON, D. S. Effects of metronidazole and

misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 38, n. 3, p. 417–425, mar. 1993.

DAVIS, K. L. *et al.* Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. **American Journal of Psychiatry**, v. 148, n. 11, p. 1474–1486, 1991.

DEGROOTE, S. *et al.* Maternal gut and fetal brain connection: Increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following peri-conceptual antibiotic exposure. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 71, p. 76–82, nov. 2016a.

_____. Maternal gut and fetal brain connection: Increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following peri-conceptual antibiotic exposure. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 71, p. 76–82, 3 nov. 2016b.

DESCHASAUX, M. *et al.* Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. **Nature Medicine**, v. 24, n. 10, p. 1526–1531, 27 out. 2018.

DICKERSON, F. *et al.* The association between immune markers and recent suicide attempts in patients with serious mental illness: A pilot study. **Psychiatry Research**, v. 255, p. 8–12, 1 set. 2017.

DICKERSON, F.; SEVERANCE, E.; YOLKEN, R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 62, p. 46–52, maio 2017.

DIXON, L. *et al.* **Prevalence and Correlates of Diabetes in National Schizophrenia Samples** Mortensen and Juel. [s.l.] Simpson and Tsuang, 1989. Disponível em: <<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-abstract/26/4/903/1923933>>. Acesso em: 9 nov. 2018.

DOHERTY, F. D. *et al.* Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 68, p. 261–273, fev. 2017.

DOUGLAS-ESCOBAR, M.; ELLIOTT, E.; NEU, J. **Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain** **JAMA Pediatrics** American Medical Association, , 1 abr. 2013. Disponível em: <<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2013.497>>. Acesso em: 29 ago. 2018

DREXHAGE, R. C. *et al.* Immune and Neuroimmune Alterations in Mood Disorders and Schizophrenia. Biomarkers of Neurological and Psychiatric Disease,. **International Review of Neurobiology**, v. 101, p. 169–201, 2011.

DUBOS, R.; SCHAEGLER, R. W.; STEPHENS, M. THE EFFECT OF ANTIBACTERIAL DRUGS ON THE FECAL FLORA OF MICE. **Journal of Experimental Medicine**, v. 117, n. 2, p. 231, 31 jan. 1963.

EATON, W. W. *et al.* Association of Schizophrenia and Autoimmune Diseases: Linkage of Danish National Registers. v. 1977, n. 20, p. 521–528, 1995.

EDLUND, C.; NORD, C. E. Effect of Quinolones on Intestinal Ecology. **Drugs**, v. 58, n.

Supplement 2, p. 65–70, 1999.

EVERARD, A. *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 22, p. 9066–71, 28 maio 2013.

FARMER, A. E.; MCGUFFIN, P.; GOTTESMAN, I. I. Twin Concordance for DSM-III Schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v. 44, n. 7, p. 634, 1 jul. 1987.

FILIPPO, C. DE *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 33, p. 14691–6, 17 ago. 2010.

FIORENTINO, M. *et al.* Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. **Molecular Autism**, v. 7, n. 1, p. 49, 2016.

FLOWERS, S. A. *et al.* Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. **Pharmacotherapy**, v. 37, n. 3, p. 261–267, mar. 2017.

FOLEY, D. L.; MORLEY, K. I. **Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis** *Archives of General Psychiatry* American Medical Association, , 6 jun. 2011. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2011.2>>. Acesso em: 24 nov. 2018

FRÖHLICH, E. E. E. *et al.* Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 56, p. 140–155, ago. 2016.

GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10100, p. 2350–2356, 16 set. 2017.

GEYER, M. A.; BRAFF, D. L. Startle Habituation and Sensorimotor Gating in Schizophrenia and Related Animal Models. **Schizophrenia Bulletin**, v. 13, n. 4, p. 643–668, 1 jan. 1987.

GOLDBERG, J. O.; SCHMIDT, L. A. Shyness, sociability, and social dysfunction in schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 48, n. 2–3, p. 343–9, 30 mar. 2001.

GOLUBEVA, A. V. *et al.* Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. **Psychoneuroendocrinology**, v. 60, n. 2–3, p. 58–74, 1 out. 2015.

GRIMALDI, R. *et al.* In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. **FEMS microbiology ecology**, v. 93, n. 2, 2017.

GRONIER, B. *et al.* Increased cortical neuronal responses to NMDA and improved attentional set-shifting performance in rats following prebiotic (B-GOS®) ingestion. **European Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 211–224, jan. 2018.

- GURRIARÁN, X. *et al.* Relationships between substance abuse/dependence and psychiatric disorders based on polygenic scores. **Genes, Brain and Behavior**, p. e12504, 19 jul. 2018.
- GUTTMACHER, M. S. PHENOTHIAZINE TREATMENT IN ACUTE SCHIZOPHRENIA; EFFECTIVENESS: THE NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH PSYCHOPHARMACOLOGY SERVICE CENTER COLLABORATIVE STUDY GROUP. **Archives of general psychiatry**, v. 10, p. 246–61, mar. 1964.
- HAKAK, Y. *et al.* Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 8, p. 4746–51, 10 abr. 2001.
- HÄNNINEN, A. *et al.* Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. **Gut**, v. 67, n. 8, p. 1445–1453, ago. 2018.
- HARMOINEN, J. *et al.* Orally administered targeted recombinant Beta-lactamase prevents ampicillin-induced selective pressure on the gut microbiota: a novel approach to reducing antimicrobial resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 1, p. 75–9, jan. 2004.
- HE, Y. *et al.* Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. **European Psychiatry**, v. 53, p. 37–45, set. 2018.
- HOBAN, A. E. *et al.* Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. **Translational Psychiatry**, v. 6, p. e774–e774, 2016.
- HOGARTY, G. E.; ULRICH, R. F. **The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment**, **Journal of Psychiatric Research** Pergamon, , 1 maio 1998. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395697000137>>. Acesso em: 29 nov. 2018
- HOIRISCH-CLAPAUCH, S.; NARDI, A. E. Low activity of plasminogen activator: a common feature of non-iatrogenic comorbidities of schizophrenia. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 14, n. 3, p. 325–30, 2015.
- HOLLISTER, E. B. *et al.* Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. **Microbiome**, v. 3, p. 36, 26 ago. 2015.
- HONG, Y.-H. *et al.* Acetate and Propionate Short Chain Fatty Acids Stimulate Adipogenesis via GPCR43. **Endocrinology**, v. 146, n. 12, p. 5092–5099, dez. 2005.
- HONIGFELD, G. *et al.* Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. SUPPL. 3, p. 3–7, 1998.
- HOWES, O. D.; KAPUR, S. **The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway**, **Schizophrenia Bulletin** Oxford University Press, , maio 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325164>>. Acesso em: 22 ago. 2018
- HSIAO, E. Y. *et al.* Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. **Cell**, v. 155, n. 7, p. 1451–1463, dez. 2013.

- HUTTENHOWER, C. *et al.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207–214, 14 jun. 2012.
- ILETT, K. F. *et al.* Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 46, n. 1, p. 67–93, 1 jan. 1990.
- J., J. *et al.* Modified mediterranean diet for enrichment of short chain fatty acids: Potential adjunctive therapeutic to target immune and metabolic dysfunction in schizophrenia? **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. MAR, p. 155, 2017.
- JANKOWSKI, A. *et al.* Boruta-A System for Feature Selection. **Fundamenta Informaticae**, v. 101, p. 271–285, 2016.
- JERNBERG, C. *et al.* Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. **The ISME Journal**, v. 1, n. 1, p. 56–66, 1 maio 2007.
- KANCHANATAWAN, B. *et al.* Depressive, anxiety and hypomanic symptoms in schizophrenia may be driven by tryptophan catabolite (TRYCAT) patterning of IgA and IgM responses directed to TRYCATs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 80, p. 205–216, 2017.
- _____. Depressive, anxiety and hypomanic symptoms in schizophrenia may be driven by tryptophan catabolite (TRYCAT) patterning of IgA and IgM responses directed to TRYCATs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 80, p. 205–216, jan. 2018.
- KANE, J. *et al.* Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. **Archives of General Psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 789–796, 1 set. 1988.
- KAO, A. C.-C. *et al.* Prebiotic attenuation of olanzapine-induced weight gain in rats: analysis of central and peripheral biomarkers and gut microbiota. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 66, 15 dez. 2018.
- KAPUR, S. *et al.* The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: A pet study. **Life Sciences**, v. 57, n. 10, p. PL103-PL107, 28 jul. 1995.
- KARAKUŁA-JUCHNOWICZ, H. *et al.* Znaczenie zaburzenia osi jelitowo-mózgowej i nadwrażliwości na antygeny pokarmowe w etiopatogenezie schizofrenii TT - The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. **Psychiatria Polska**, v. 50, n. 4, p. 747–760, 2016.
- KEGELES, L. S. *et al.* Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: Implications for schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 48, n. 7, p. 627–640, 1 out. 2000.
- KELLY, D.; YANG, L.; PEI, Z. Gut Microbiota, Fusobacteria, and Colorectal Cancer. **Diseases**, v. 6, n. 4, p. 109, 11 dez. 2018.
- KELLY, J. R. *et al.* Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. **Frontiers in neuroscience**, v. 11, p. 490, 15 set. 2017.
- KENDLER, K. S.; DIEHL, S. R. The Genetics of Schizophrenia: A Current, Genetic-

- epidemiologic Perspective. **Schizophrenia Bulletin**, v. 19, n. 2, p. 261–285, 1 jan. 1993.
- KNIGHT, J. G. Is schizophrenia an autoimmune disease? A review. **Methods and findings in experimental and clinical pharmacology**, v. 6, n. 7, p. 395–403, jul. 1984.
- KO, Y. S. *et al.* Higher mortality and years of potential life lost of suicide in patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 270, p. 531–537, 18 dez. 2018.
- KOBASHI, K.; AKAO, T. Relation of Intestinal Bacteria to Pharmacological Effects of Glycosides. **Bioscience and Microflora**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 1997.
- KONTUREK, P. C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 62, n. 6, p. 591–9, dez. 2011.
- LECLERCQ, S. *et al.* Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. **Nature Communications**, v. 8, p. 15062, 4 abr. 2017.
- LEE, M. *et al.* Decreased plasma tryptophan and tryptophan/large neutral amino acid ratio in patients with neuroleptic-resistant schizophrenia: Relationship to plasma cortisol concentration. **Psychiatry Research**, v. 185, n. 3, p. 328–333, 28 fev. 2011.
- LEY, R. E. *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 31, p. 11070–11075, 2 ago. 2005.
- LI, J. *et al.* Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. **Circulation**, v. 133, n. 24, p. 2434–2446, 14 jun. 2016.
- LINDENBAUM, J. *et al.* Inactivation of Digoxin by the Gut Flora: Reversal by Antibiotic Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 14, p. 789–794, out. 1981.
- LINDERHOLM, K. R. *et al.* Increased Levels of Kynurenine and Kynurenic Acid in the CSF of Patients With Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 38, n. 3, p. 426–432, 1 maio 2012.
- LIPSKA, B. K.; JASKIW, G. E.; WEINBERGER, D. R. Postpubertal Emergence of Hyperresponsiveness to Stress and to Amphetamine after Neonatal Excitotoxic Hippocampal Damage: A Potential Animal Model of Schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 9, n. 1, p. 67–75, 1 ago. 1993.
- LIU, J. *et al.* Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. **Nature Neuroscience**, v. 15, n. 12, p. 1621–1623, 11 dez. 2012.
- LU, J.; CLAUD, E. C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. **Developmental Psychobiology**, 20 nov. 2018.
- LYDHOLM, C. N. *et al.* Parental infections before, during and after pregnancy as risk factors for mental disorders in childhood and adolescence – a nationwide Danish study. **Biological Psychiatry**, v. Ahead of p, 1 out. 2018.
- MACHIELS, K. *et al.* A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and

- Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. **Gut**, v. 63, n. 8, p. 1275–83, 1 ago. 2014.
- MAIER, L. *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. **Nature**, v. 555, n. 7698, p. 623–628, 29 mar. 2018.
- MCEVOY, J. P. *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 4, p. 600–610, abr. 2006.
- MEIJER, K.; VOS, P. DE; PRIEBE, M. G. **Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health?** **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823773>>. Acesso em: 9 nov. 2018
- MELTZER, H. Y. Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. **Current Medical Research and Opinion**, v. 14, n. 1, p. 1–20, 26 jan. 1997.
- MEMBREZ, M. *et al.* Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 7, p. 2416–2426, jul. 2008.
- MENTULA, S. *et al.* Inhibition of ampicillin-induced emergence of resistance in intestinal coliforms by targeted recombinant β -lactamase. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 24, n. 6, p. 555–561, dez. 2004.
- MIKOV, M. The metabolism of drugs by the gut flora. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 19, n. 3, p. 201–207, set. 1994.
- MOHER, D. *et al.* Academia and Clinic Annals of Internal Medicine Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 4, p. 264–269, 2009.
- MORAIS, L. H. *et al.* Strain differences in the susceptibility to the gut-brain axis and neurobehavioural alterations induced by maternal immune activation in mice. **Behavioural pharmacology**, v. 29, n. 2 and 3-Special Issue, p. 181–198, abr. 2018.
- MORGAN, A. *et al.* The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e115225, 15 dez. 2014.
- MORGAN, A. P. *et al.* The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. **PloS one**, v. 9, n. 12, p. e115225, 15 dez. 2014.
- NEILL, J. C. *et al.* Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 3, p. 419–432, dez. 2010.
- NETO, A. G. D. A. A.; BRESSAN, R. A.; BUSATTO FILHO, G. **Fisiopatologia da esquizofrenia: Aspectos atuais** **Revista de Psiquiatria Clínica**, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v34s2/a10v34s2.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2018
- NGUYEN, T. T. *et al.* Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. 26 set. 2018.

- NIJS, J. DE *et al.* Reward-related brain structures are smaller in patients with schizophrenia and comorbid metabolic syndrome. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 6, p. 581–590, 27 dez. 2018.
- OKUSAGA, O. *et al.* Kynurenine and Tryptophan Levels in Patients With Schizophrenia and Elevated Antigliadin Immunoglobulin G Antibodies. **Psychosomatic medicine**, v. 78, n. 8, p. 931–939, 2016.
- OS, J. VAN; RUTTEN, B. P. F.; POULTON, R. **Gene-environment interactions in schizophrenia: Review of epidemiological findings and future directions** *Schizophrenia Bulletin*, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2632485/pdf/sbn17.pdf>>. Acesso em: 4 nov. 2018
- OSBORN, D. P. *et al.* Weight change over two years in people prescribed olanzapine, quetiapine and risperidone in UK primary care: Cohort study in THIN, a UK primary care database. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 10, p. 1098–1103, 25 out. 2018.
- PIERRE, J. M. Extrapiramidal Symptoms with Atypical Antipsychotics. **Drug Safety**, v. 28, n. 3, p. 191–208, 2005.
- POGUE-GEILE, M. F.; ZUBIN, J. Negative symptomatology and schizophrenia: A conceptual and empirical review. **International Journal of Mental Health**, v. 16, n. 4, p. 3–45, 4 dez. 1987.
- POTVIN, S. *et al.* Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. **Biological Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 801–808, 2008.
- PRABHALA, B. K. *et al.* Several hPepT1-transported drugs are substrates of the Escherichia coli proton-coupled oligopeptide transporter YdgR. **Research in microbiology**, v. 168, n. 5, p. 443–449, jun. 2017.
- PYNDT JØRGENSEN, B. *et al.* Investigating the long-term effect of subchronic phencyclidine-treatment on novel object recognition and the association between the gut microbiota and behavior in the animal model of schizophrenia. **Physiology and Behavior**, v. 141, p. 32–39, 2015.
- PYNDT JØRGENSEN, B. *et al.* Investigating the long-term effect of subchronic phencyclidine-treatment on novel object recognition and the association between the gut microbiota and behavior in the animal model of schizophrenia. **Physiology & Behavior**, v. 141, p. 32–39, 15 mar. 2015.
- QIN, J. *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 7285, p. 59–65, 4 mar. 2010.
- QUIGLEY, E. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS). **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 1, p. 6, 2018.
- RIBEIRO, B. M. M. *et al.* Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: Reversal by clozapine. **Schizophrenia Research**, v. 151, n. 1–3, p. 12–19, dez. 2013.
- ROOMRUANGWONG, C. *et al.* IgA/IgM responses to tryptophan and tryptophan catabolites

(TRYCATs) are differently associated with prenatal depression, physio-somatic symptoms at the end of term and premenstrual syndrome. **Molecular neurobiology**, v. 54, n. 4, p. 3038–3049, 2017.

ROUILLON, F.; SORBARA, F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 20 Suppl 4, p. S345-8, dez. 2005.

RUBINSTEIN, A. Microbially controlled drug delivery to the colon. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 11, n. 6, p. 465–475, 1 ago. 1990.

RUPPERT, J. *et al.* Increased pericardial adipose tissue and cardiometabolic risk in patients with schizophrenia versus healthy controls. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 268, n. 7, p. 719–725, 23 out. 2018.

RUSSO, L.; LUMENG, C. N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. **Immunology**, v. 155, n. 4, p. 407–417, 1 dez. 2018.

SARNYAI, Z.; KOVÁCS, G. L. **Oxytocin in learning and addiction: From early discoveries to the present** **Pharmacology Biochemistry and Behavior** Elsevier, , 1 abr. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305713003183>>. Acesso em: 11 nov. 2018

SCHNEEBERGER, M. *et al.* Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 16643, 13 dez. 2015.

SCHWARCZ, R. *et al.* Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 50, n. 7, p. 521–530, 1 out. 2001.

_____. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 13, n. 7, p. 465–77, jul. 2012.

SCHWARZ, E. *et al.* Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. v. 192, p. 398–403, fev. 2017.

_____. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. **Schizophrenia Research**, v. 192, p. 398–403, fev. 2018.

SEEMAN, P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. **Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie**, v. 47, n. 1, p. 27–38, fev. 2002.

SEKIROV, I. *et al.* Gut Microbiota in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 859–904, jul. 2010.

SEVERANCE, E. G. *et al.* Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 138, n. 1, p. 48–53, 2012.

SEVERANCE, E. G. *et al.* Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 148, n. 1–3, p. 130–137, ago. 2013a.

- _____. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 148, n. 1–3, p. 130–137, ago. 2013b.
- SEVERANCE, E. G. *et al.* Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. **Brain, behavior, and immunity**, v. 62, p. 41–45, maio 2017.
- SEVERANCE, E. G.; YOLKEN, R. H.; EATON, W. W. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. **Schizophr Res**, v. 176, n. 1, p. 23–35, 2016.
- SHEN, Y. *et al.* Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. **Schizophrenia Research**, v. 197, p. 470–477, jul. 2018.
- THEIJE, C. G. M. DE *et al.* Dietary long chain n-3 polyunsaturated fatty acids prevent impaired social behaviour and normalize brain dopamine levels in food allergic mice. **Neuropharmacology**, v. 90, p. 15–22, mar. 2015.
- TICINESI, A. *et al.* Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 11102, 11 set. 2017.
- TIENARI, P. *et al.* Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder: Long-term follow-up study of Finnish adoptees. **British Journal of Psychiatry**, v. 184, n. 3, p. 216–222, 2004.
- TOLHURST, G. *et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. **Diabetes**, v. 61, n. 2, p. 364–71, fev. 2012.
- TRAN, P. V. *et al.* Extrapyramidal Symptoms and Tolerability of Olanzapine Versus Haloperidol in the Acute Treatment of Schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 58, n. 5, p. 205–211, 15 maio 1997.
- TYAKHT, A. V. *et al.* Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. **Nature Communications**, v. 4, n. 1, p. 2469, 16 dez. 2013.
- VAISERMAN, A. M.; KOLIADA, A. K.; MAROTTA, F. **Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention** **Ageing Research Reviews**, maio 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109835>>. Acesso em: 23 nov. 2018
- VINOLO, M. A. R. **Efeito dos ácidos graxos de cadeia curta sobre neutrófilos**. São Paulo: Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - USP, 2010.
- WAKE, D. J. J. *et al.* Altered metabolic parameters in association with antipsychotic medication use in diabetes: A population based case-control study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 66, p. 214–220, abr. 2016.
- WANG, Y. *et al.* An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. **Nature Communications**, v. 5, n. 1, p. 4432, 21 dez. 2014.
- WEBER, N. S. *et al.* Monocyte activation detected prior to a diagnosis of schizophrenia in the US Military New Onset Psychosis Project (MNOPP). **Schizophrenia Research**, v. 197, p. 465–469, 1 jul. 2018.

WEISBERG, S. P. *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **The Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–808, dez. 2003.

WIKOFF, W. R. *et al.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 10, p. 3698–703, 10 mar. 2009.

WOOD, J. D.; ALPERS, D. H.; ANDREWS, P. L. Fundamentals of neurogastroenterology. **Gut**, v. 45, n. Suppl II, p. 6–16, 1999.

WORLD HEALTH ORGANISATION. THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **MENTAL HEALTH ACTION PLAN 2013-2020**.

[s.l: s.n.]. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89966/9789241506021_eng.pdf;jsessionid=8AEE69AEC9C79DE4BAD9B788A3A260A1?sequence=1>. Acesso em: 30 out. 2018.

YUAN, X. *et al.* Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 201, p. 299–306, 2018.

ZOETENDAL, E. G.; AKKERMANS, A. D.; VOS, W. M. DE. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. **Applied and environmental microbiology**, v. 64, n. 10, p. 3854–9, out. 1998.