



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS**

ANA PATRÍCIA OLIVEIRA MOURA LIMA

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, INFLAMATÓRIAS E
SINTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA
MEDIANTE USO DE PROBIÓTICOS**

**FORTALEZA-CE
2019**

ANA PATRÍCIA OLIVEIRA MOURA LIMA

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, INFLAMATÓRIAS E
SINTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA
MEDIANTE USO DE PROBIÓTICOS**

FORTALEZA-CE
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O45a Oliveira Moura Lima, Ana Patricia.
ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, INFLAMATÓRIAS E SINTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA MEDIANTE USO DE PROBIÓTICOS / Ana Patricia Oliveira Moura Lima. – 2019.
162 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2019.
Orientação: Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa.
Coorientação: Profa. Dra. Alyne Mara Rodrigues de Carvalho.
1. Esquizofrenia. 2. Estresse Oxidativo. 3. Probióticos . 4. Saúde Mental. I. Título.

CDD 611

ANA PATRÍCIA OLIVEIRA MOURA LIMA

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, INFLAMATÓRIAS E SINTOMATOLÓGICAS EM
PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA MEDIANTE USO DE PROBIÓTICOS**

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Alyne Mara Rodrigues de Carvalho (Co-orientadora)
Centro Universitário Uninassau

Profa. Dra. Raquell de Castro Chaves
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Jeferson Falcão do Amaral
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Unilab)

Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro Honório Júnior
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Profa. Dra. Juliana Magalhães da Cunha Rêgo
Centro universitário Christus (Unichristus)

AGRADECIMENTO

Os objetivos desta tese seriam difíceis de alcançar sem a contribuição de muitas pessoas importantes. Assim, gostaria de deixar aqui o meu mais sincero agradecimento a todos os que colaboraram gentilmente, o que permitiu enriquecer muitíssimo este trabalho.

Agradeço à Deus, por todos os dias preparar meu caminho e deixar que eu usufrua dele, me desviando dos precipícios e enviando anjos para me guardar.

Agradeço à minha mãe, Maria Neide Oliveira Moura, pela força, exemplo de mãe, de garra e de dedicação. Agradeço a ela por orar todos os dias por mim e mostrar o amor de Deus se fazendo presente em minha vida, principalmente nos momentos mais terríveis. Mamãe, obrigada pelo amor incondicional e pelo carinho nos momentos de dor.

Agradeço ao meu pai, Francisco José Quintino de Moura, com quem aprendi o que é superação, dignidade, honestidade. Paizinho, obrigada por sempre me apoiar, você é o tesouro da minha vida, te amo!

Agradeço ao meu esposo, Ricardo Ranielto Lima, por caminhar junto comigo, abdicando de grande parte de suas atividades profissionais para cuidar de nossos filhos, me fortalecendo quando acho que não vou conseguir, apoiando todas as minhas decisões, me revelando o amor a cada dia. Obrigada por não desistir de mim e do nosso amor. Um companheiro maravilhoso!

Ao meu filho primogênito, Ricardo Samuel Moura Lima, meu incentivador, meu parceiro de estudo, meu cúmplice, meu suporte. Nunca pensei que merecesse um filho-amigo-exemplo. Deus realmente é muito maravilhoso comigo. Obrigada pelas noites em vigília, sem você eu não teria finalizado esta tese. És realmente o amor da minha vida!

Ao meu filho, João Davi Moura Lima, que veio pra ensinar um mundo diferente a mim, um mundo azul, onde a sensibilidade permeia todos os espaços e a paciência é algo indispensável. Por você estudo essa área de neurociências, e por você continuarei me aprofundando na busca de algo que eu possa te ajudar cada vez mais. Obrigada por me fazer acreditar que posso ser cada vez melhor. Te amo meu pequenino!

Às minhas lindas irmãs e amigas, Camila Christina e Adriana Maria, que sempre me socorrem nos momentos difíceis, que entendem a minha ausência nos festejos de famílias, que me mandam mensagens só pra dizer “estou aqui viu”. Amo-as

Às minhas amigas-irmãs, Juliana e Vitória, que fizeram essa conquista acontecer, que estiveram comigo desde o início desta pesquisa, dia, noite, madrugadas e feriados. Vocês são mais uma prova que Deus é maravilhoso. Agradeço-as pelo amor, carinho e preocupação que sempre despejaram em mim, especialmente nos momentos difíceis. Amo-as!

À minha amiga secular, Joana D’Arc, pelas orações e conselhos, por sempre se fazer presente na minha vida. Você é muito valiosa.

À minha querida orientadora, profa. Dra. Cléa Florenço, que foi um anjo na minha vida, incentivadora, paciente, compreensiva, um ser humano iluminado. Obrigada pelas oportunidades, por nunca ter desistido de mim. Serei eternamente grata!

Às professoras Dras. Alyne Mara e Raquell Chaves, que com carinho e incentivo, me acolheram no laboratório de neuropsicofarmacologia, me ensinaram a fazer análises e escrever a pesquisa. Vocês são espetaculares!

Ao grupo de pesquisa da profa. Dra. Cléa, em especial a Larice, que me ajudou a fazer as análises no laboratório.

À profa. Gorette e ao farmacêutico Duaran, do Laboratório de Análise Clínicas e Toxicológicas (LACT /UFC), que foram essenciais e cuidaram das análises bioquímicas.

Às minhas alunas especiais, Iana, Mariana, Joanna , Raquel, Taís , Juliana, Letícia e Carolina, que fazem parte do meu grupo de pesquisa e que me ajudaram a coletar os dados da tese, sempre como muita dedicação e humor, deixando os meus dias mais leves. Minha gratidão é imensa.

À minha amiga, Dra. Magaly Mendes, que enquanto diretora do Hospital de Saúde Mental que acreditou na minha pesquisa e ajustou a sistemática do hospital para que tornasse possível a realização, Obrigada não só pela questão técnica mas pelo apoio psicológico pessoal.

À minha amiga , Dra. Jeceline Tavares, que enquanto diretora clínica , e mesmo depois de sair do cargo, foi a ponte de ligação com os psiquiatras do hospital para que a pesquisa acontecesse como deveria. Obrigada ainda mais por que cuida de mim com tanto carinho. Você é especial.

À minha amiga, Rafaela, psicóloga responsável pela aplicação das escalas sintomatológica, que como muito rigor e organização, juntamente com Júnior e Jéssica, me ensinaram sobre os entrelaces existentes no campo da saúde mental.

Ao corpo de enfermagem, nutrição, farmácia e psiquiatria, que acreditaram na realização de uma pesquisa de grande porte e engajaram comigo para que o sonho tornasse realidade. É prazeroso trabalhar com vocês!

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Morfofuncionais – PCMF pela oportunidade de aprendizagem ao longo destes anos de estudo, em especial a Láisa, secretária do programa, pela paciência e carinho.

Ao amigo, Antônio Marcos Holanda Guerreiro (*in memoriam*), a quem tive o prazer de conhecer antes do transtorno esquizofrênico, a quem presenciei os surtos, as mudanças de comportamento e sua luta contra os sintomas. A quem estaria na minha defesa se as consequências desta patologia não o tivesse levado embora há dois meses. Não esquecerei seu carinho, não esquecerei como me chamava: “minha doutora”. Saudades...agora você é um anjo.

RESUMO

Perturbações no equilíbrio do eixo cérebro-intestino em todas as fases da vida produz alterações relacionadas ao desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, como a esquizofrenia, tendo os suplementos nutricionais, como os probióticos, recebido atenção especial. O estudo teve como objetivo analisar alterações bioquímicas, inflamatórias e sintomatológicas em pacientes esquizofrênicos hospitalizados mediante o uso de probióticos. Trata-se de um ensaio clínico de tratamento, fatorial, duplo cego, randomizado-controlado com 3 braços, cuja intervenção dietética realizada foi a padronização da dieta hospitalar e a adição de probiótico (*Lactobacillus ssp* e *Bifidumbacterium sp*). A coleta de dados deu-se de janeiro a março de 2019 em um hospital público de Fortaleza –CE, referência em saúde mental, com pacientes de ambos os sexos, idade entre 18 a 60 anos e diagnóstico de esquizofrenia. Os pacientes foram distribuídos em grupo controle (Co), grupos de intervenção com uso de probiótico por 15 dias (Prob15) e por 30 dias (Prob30) sendo monitorados no início (tempo zero: na admissão), no meio (tempo 15 dias de internação) e no fim (tempo 30 dias de internação). Nos três tempos foram coletados dados referente ao IMC, CA, glicemia, triglicerídeos, colesterol e frações, Na, K, Ca, Fe, Vit. B12, PCR, AST, ALT, Ureia, creatinina, TBARS, Nitrito, GSH, e sintomatologia pelas escalas CGI-SCH, BPRS-A, PANSS, ECDE. A análise estatística foi realizada pelo *software IBM Statistical Package for the Social Sciences- SPSS* versão 20.0. com teste ANOVA, sendo consideradas como estatisticamente significantes aquelas análises com $p < 0,05$. A média de idade dos pacientes foi de $38,5 \pm 10,7$, com 64,6% do gênero masculino, início da doença em idade ainda jovem de $20,97 \pm 9,63$ e média de 5 internações. Verificou-se manutenção do estado nutricional nos três grupos de estudo, embora a média de IMC no grupo prob30 tenha aumentado na fase final do acompanhamento. Quanto à CA o probiótico parece ter relação de aumento tanto aos 15 como aos 30 dias de utilização. Nos marcadores bioquímicos aos 15 dias de acompanhamento houve alteração significativa nos grupos que tomaram probiótico com redução dos níveis de ferro (Co: 109,0; prob15: 62,4 e Prob30: 69,7; $p=0,032$) e da glicemia (Co: 86,0; Prob15: 82,0; Prob30: 86,0 $p=0,0002$), com ambos dentro da normalidade. Em relação aos triglicerídeos parece o probiótico contribuir para reduções dos nos primeiro 15 dias de utilização (Co: 159; Prob15: 82,0 $p=0,035$). Na PCR houve aumento significativo nos pacientes que usaram o probiótico aos 15 dias de seguimento ($p=0,0106$). Quanto ao estresse oxidativo, verificou-se ao final de 30 dias um aumento nos níveis de GSH ($p=0,0361$) e redução de nitritos ($p=0,0116$) nos que receberam probióticos, retratando um possível efeito protetor de estresse oxidativo nestes pacientes. Para TBARS não houve resultados significativos na análise entre os grupos. Quanto à sintomatologia, na ECDE, a diferença de escores entre o início e fim do tratamento, mostrou melhora significativa dentro do grupo prob30 ($p=0,036$), sobretudo em mulheres ($p=0,008$). A BPRS apresentou melhora significativa dentro de cada um dos três grupos (Co, $p=0,004$; Prob15, $p=0,029$; Prob $p=0,029$). Ao realizar comparação entre a intervenção (Prob) e o controle (Co), a PANSS não mostrou alteração estatisticamente significativa na subescala de sintomas positivo ($p=0,408$) e negativa (0,632), porém ao analisar individualmente cada sintoma, verificou-se melhora no sintoma de hostilidade significativamente ($p=0,048$) dentro do grupo de prob30. Na CGI não houve resultados significativos ($p > 0,05$) para as alterações apresentadas. Os dados demonstram que os probióticos poderiam ser utilizados como adjuvantes no tratamento de pacientes esquizofrênicos.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Estresse Oxidativo; Probióticos; Saúde Mental.

ABSTRACT

Disturbances in the balance of the gut-brain axis at all stages of life produce changes related to the development of neuropsychiatric diseases, such as schizophrenia, and nutritional supplements, such as probiotics, receive special attention in this matter. This study aimed to analyze biochemical, inflammatory and symptomatological changes in schizophrenic patients hospitalized using probiotics. It is a factorial, double blind, randomized-controlled clinical trial of treatment, with 3 arms, in which the dietary intervention performed was the standardization of the hospital diet and the addition of probiotic (*Lactobacillus* spp and *Bifidobacterium* sp). Data collection took place from January to March 2019 at a public hospital in Fortaleza - CE, a reference in mental health, with patients of both sexes, aged between 18 and 60 years and diagnosed with schizophrenia. The patients were distributed in a control group (Co), intervention groups using probiotics for 15 days (Prob15) and for 30 days (Prob30), being monitored at the beginning (time zero: at admission), in the middle (time 15 days from hospitalization) and at the end (time 30 days of hospitalization). In the three times, data were collected regarding BMI, AC, blood glucose, triglycerides, cholesterol and fractions, Na, K, Ca, Fe, Vit. B12, PCR, AST, ALT, Urea, creatinine, TBARS, Nitrite, GSH, and symptomatology using the CGI-SCH, BPRS-A, PANSS, ECDE scales. Statistical analysis was performed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences- SPSS software version 20.0. with ANOVA test, being considered as statistically significant those analyzes with $p < 0.05$. The mean age of the patients was 38.5 ± 10.7 , with 64.6% male, onset of the disease at a young age of 20.97 ± 9.63 , and an average of 5 hospitalizations. There was maintenance of nutritional status in the three study groups, although the mean BMI in the prob30 group increased in the final phase of follow-up. As for CA, the probiotic seems to be related to an increase in both 15 and 30 days of use. In the biochemical markers at 15 days of follow-up, there was a significant change in the groups that took probiotics with reduced iron levels (Co: 109.0; prob15: 62.4 and Prob30: 69.7; $p = 0.032$) and blood glucose (Co : 86.0; Prob15: 82.0; Prob30: 86.0 $p = 0.0002$), with both within normal limits. Regarding triglycerides, the probiotic seems to contribute to reductions in the first 15 days of use (Co: 159; Prob15: 82.0 $p = 0.035$). There was a significant increase in CRP in patients who used the probiotic at 15 days of follow-up ($p = 0.0106$). As for oxidative stress, there was an increase in GSH levels ($p = 0.0361$) and a reduction in nitrites ($p = 0.0116$) at the end of 30 days in those who received probiotics, portraying a possible protective effect of oxidative stress in these patients. For TBARS, there were no significant results in the analysis between the groups. As for symptomatology, in ECDE, the difference in scores between the beginning and end of treatment, showed significant improvement within the prob30 group ($p = 0.036$), especially in women ($p = 0.008$). The BPRS showed a significant improvement within each of the three groups (Co, $p = 0.004$; Prob15, $p = 0.029$; Prob $p = 0.029$). When comparing the intervention (Prob) with the control (Co), PANSS did not show a statistically significant change in the subscale of positive ($p = 0.408$) and negative (0.632) symptoms, however, when analyzing each symptom individually, there was an improvement in the hostility symptom significantly ($p = 0.048$) within the prob30 group. In CGI there were no significant results ($p > 0.05$) for the changes presented. The data demonstrate that probiotics could be used as adjuvants in the treatment of schizophrenic patients.

Keywords: Schizophrenia; Oxidative stress; Probiotics; Mental Health.

“O importante é não parar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existir.”

Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comunicação bidirecional do eixo cérebro-intestino-microbiota. As vias neuronal, imunológica, endócrina e metabólica estão esquematizadas nesta figura, demonstrando como a microbiota influencia o cérebro e o inverso.	21
Figura 2: Consolidated Standards of Reporting Trials- CONSORT fluxograma do ensaio.	41
Figura 3: Algoritmo para coleta de dados do ensaio.	44
Figura 4: desenho experimental do procedimento de intervenção do ensaio clínico.	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Análise de macronutrientes de cardápios de pacientes com esquizofrenia internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto em junho de 2018. Fortaleza-CE, 2018.	57
Gráfico 2: Análise de fibras dos cardápios de pacientes com esquizofrenia internada no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto em junho de 2018. Fortaleza-CE, 2018	59
Gráfico 3: Índice de Massa Corporal em pacientes do ensaio clínico de acordo com os grupos controle e intervenção.	62
Gráfico 4: Circunferência abdominal de homens e mulheres do ensaio clínico de acordo com os grupos controle e intervenção.	64
Gráfico 5: Níveis de ferro dos pacientes com esquizofrenia os três grupos do ensaio clínico	65
Gráfico 6: Glicemia e Triglicerídeos de pacientes nos três grupos do ensaio clínico.	67
Gráfico 7: Comparação de Proteína C-Reativa entre os dois grupos do ensaio (A)e entre os três grupos do ensaio (B) ao longo do acompanhamento.	68
Gráfico 8: Comparação de GSH, TBARS, Nitrito e PCR entre os dois grupos do ensaio ao longo do acompanhamento (início e meio)	71
Gráfico 9: Comparação de GSH, TBARS, Nitrito e PCR entre os três grupos do ensaio ao longo do acompanhamento (início, meio e fim).	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da esquizofrenia segundo a CID-10	24
Quadro 2: Classificação do estado nutricional pelo IMC.	51
Quadro 3: Risco de complicações metabólicas em homens e mulheres de acordo com a circunferência abdominal.	52
Quadro 4: Laboratórios de realização das análises de sangue dos pacientes do ensaio clínico.	53
Quadro 5: Análise de vitaminas e minerais da dieta de pacientes esquizofrênicos internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto em junho de 2018. Fortaleza-CE, 2018.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Alterações na dieta e disbiose.	36
Tabela 2: Valores de referência de glicemia (SBD, 2017).	54
Tabela 3: Valores de referência e do alvo terapêutico do perfil lipídico (adulto > 20 anos). SBC, 2017.	54
Tabela 4: Características dos pacientes com esquizofrenia randomizados segundo os grupos de probióticos e controle.	60
Tabela 5: Circunferência abdominal segundo os tempo e grupos de tratamento o ensaio.	63
Tabela 6: Avaliação dos escores totais das escalas BPRS, PANSS e ECDE dentro dos grupos do ensaio clínico ao longo do acompanhamento.	74
Tabela 7: Comparação entre as escalas BPRS, PANSS e ECDE quanto à melhoria dos sintomas de esquizofrenia de acordo com o sexo e grupos do ensaio.	75
Tabela 8: Tipo sintomatológico dos pacientes do ensaio segundo os grupos de tratamento no início e fim do acompanhamento.	76
Tabela 9: Sintomas positivos e negativos da escala PANSS e na Escala CGI no seguimento de tempo em relação ao grupo controle e grupo de intervenção do ensaio	76
Tabela 10: Tipos de sintomas da escala CGI segundo os pacientes do grupo controle e grupo probiótico do ensaio.	77
Tabela 11: Diferenças entre escores iniciais e finais dos principais sintomas de esquizofrenia segundo grupos do ensaio.	78
Tabela 12: Antipsicóticos utilizados pelos pacientes do ensaio.	78
Tabela 13: Resultados de Vitaminas e minerais dos pacientes do ensaio	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HIAA: 5-hidroxiindolacético

5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina)

ADP: Difosfato de Adenosina

AGCC: Ácidos graxos de cadeia curta

ALT: Alanina aminotransferase

AMDR: *Acceptable Macronutrients Distribution Range*

ANOVA: Análise de Variância

ASCA: Anticorpos Anti-Caseína *Saccharomyces cerevisiae*

AST: Aspartato aminotransferase

BPRS-A: Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada

CA: Circunferência Abdominal

CAD: Cardápio

CAT: Catalase

CGI-SCH: Escala de Impressão Clínica Global

CHO: Carboidratos

CID-10: Classificação Internacional das Doenças 10ª edição

Co: Grupo Controle

CONSORT: *Consolidated Standarts of Reporting Trials*

CT: Colesterol Total

CVD: Doença Cardiovascular

Df: Diferença

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DRI: *Institute of Medicine Dietary Reference Intake*

DSM-V: Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.ª edição

DTNB: 5,5'-ditiobis-9 ácido 2-nitrobenzócio

EAO: Espécies ativas de oxigênio

EAR: *Estimated Average Requirement*

ECDE: Escala Calgary para Depressão em pacientes com Esquizofrenia

EHH: Eixo Hipotálamo-

EROS: Espécies reativas de oxigênio

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GSH: Glutathiona reduzida

GSHPx: Glutathionaperoxidase

GSSG: Glutathiona oxidada

HDL: *High density lipoprotein*

HSM: Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto

IFN: Interferon

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corpórea

LDL: *Low density lipoproteins*

LDL-C: LDL-Colesterol

LIP: Lipídeos

MDA: Malondialdeído

NMDA: N-metil D-Aspartato

NUTA: Núcleo de Transtornos Ansiosos

OR: *Odds ratio*

PANSS: Escala para avaliação da Síndrome Positiva e Negativa

PANSS-G: Escala para avaliação da Síndrome Positiva e Negativa – Psicopatologia Geral

PANSS-N: Escala para avaliação da Síndrome Positiva e Negativa – Sintomas Negativos

PANSS-P: Escala para avaliação da Síndrome Positiva e Negativa – Sintomas Positivos

PCR: Proteína C-Reativa

Prob15: Grupo Intervenção Probióticos 15 dias

Prob30: Grupo Intervenção Probióticos 30 dias

PTN: Proteínas

PUFA: Gordura poli-insaturada

RDA: *Recommended Dietary Allowance*

RL: Radicais Livres

SCID-V: Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5

SD: *Standard Deviation*

SEM: *Standart Error of the Mean*

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNC: Sistema Nervoso Central

SNE: Sistema Nervoso Entérico

SOD: Superóxido dismutase

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SUS: Sistema Único de Saúde

TACO: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TAR: Parâmetro de capacidade antioxidante total

TBA: Ácido Tiobarbitúrico

TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TCA: Ácido Tricloroacético

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGI: Trato Gastrointestinal

TNF: Fator de Necrose Tumoral

TRAP: Parâmetro de captura de radical total antioxidante

VLDL: *Very low density lipoproteins*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
2.1 Eixo cérebro – intestino	20
2.2 Composição da Microbiota intestinal	22
2.3 Prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da esquizofrenia	23
2.4 Estresse oxidativo e esquizofrenia	31
2.5 Microbiota e influência na esquizofrenia	34
2.6 Alimentação e os distúrbios neuropsiquiátricos	35
2.7 A influência dos probiótico na esquizofrenia	37
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo geral	41
3.2 Objetivos específicos	41
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	42
4.1 Delineamento da Pesquisa e período do estudo.	42
4.2 Local da Pesquisa	43
4.3 População e amostra do estudo	44
4.4 Critério de inclusão	46
4.5 Critério de exclusão	46
4.6 Procedimentos de intervenção	46
4.6.1 Avaliação dietética e standardização	47
4.7 Coleta de dados	50
4.7.1 Avaliações clínicas	50
4.7.2 Avaliações antropométricas.....	52
4.7.3 Avaliações bioquímicas	53
4.7.3.1 Coleta das amostras	53
4.7.3.2 Ensaio para glicose, triglicérides, colesterol total e frações	54
4.7.3.3 Ensaio para quantificação de Proteína C reativa ultrasensível (PCR)	55
4.7.3.4 Ensaio para avaliação do TBARS	56
4.7.3.5 Ensaio para avaliação do Nitrito	56
4.7.3.6 Ensaio para avaliação da Glutathiona reduzida (GSH)	56
4.8 Análise estatística	57
4.9 Aspectos éticos	
5 RESULTADOS.....	58

5.1 Padronização das dietas dos pacientes	58
5.2 Características dos pacientes do ensaio clínico	61
5.3 Análises antropométricas	62
5.4 Avaliação do perfil hematológico, vitamínico-mineral, renal, hepático e glicolipídico.	66
5.5 Avaliação do Estresse oxidativo em pacientes do ensaio	70
5.6 Avaliação da sintomatologia	74
6. DISCUSSÃO	80
6.1 Padronização das dietas dos pacientes do ensaio.	80
6.2 Características dos pacientes do ensaio clínico.	82
6.3 Perfil antropométrico dos pacientes esquizofrênicos	83
6.4 Perfil hematológico, vitamínico-mineral, renal, hepático, glicolipídico e inflamatório.	85
6.5 Estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos do ensaio	87
6.6 Sintomatologia em pacientes esquizofrênicos do ensaio	88
7. CONCLUSÃO.....	92
REFERÊNCIAS	93
APÊNDICES.....	106
APÊNDICE A – Formulário para perfil sócio demográfico e clínico	106
APÊNDICE B- Ficha de acompanhamento de dados antropométricos, medicações utilizadas e efeitos adversos	107
APÊNDICE C – Ficha de Avaliação de exames bioquímicos	109
APÊNDICE D: Resultados Bioquímicos	110
ANEXOS	114
ANEXO A- Critérios diagnósticos para esquizofrenia (DSM- V)	114
ANEXO B: Escala de Impressão Clínica Global – Esquizofrenia (CGI-SCH)	117
ANEXO C: Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS ancorada	119
ANEXO D - Escala da síndrome positiva e negativa (PANSS)	130
ANEXO E: Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (ECDE)	154
ANEXO F: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	157

1 INTRODUÇÃO

Na pesquisa em saúde mental, a compreensão de como o eixo do intestino-cérebro pode ser alterado pode ajudar no desenvolvimento de novas terapias primárias e adjuntas para transtornos neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia (SEVERANCE et al., 2018). O tratamento passa pelo controle dos sintomas através da utilização de antipsicóticos, e nessa perspectiva a nutrição tem vindo a evidenciar-se como uma terapia adjuvante na melhora clínica do paciente sendo a suplementação de probiótico uma estratégia a avaliar.

A esquizofrenia é uma doença que atinge 1% da população e que se caracteriza por ser grave e produzir uma deterioração do funcionamento cognitivo do indivíduo. Costuma ocorrer no final da adolescência e início da vida adulta, afetando ambos os sexos igualmente. A patologia tende a interferir nos desempenhos escolares e profissionais destes pacientes, que terão dificuldade de ingressar na universidade e até concluir os estudos, além de dificuldade de assumir posições de trabalho que exijam responsabilidade. Como resultado, o status socioeconômico destes pacientes é reduzido (GAMA, 2004)

A hipótese inflamatória dos principais distúrbios psiquiátricos, postula que os processos inflamatórios estão envolvidos na patogênese das condições psiquiátricas e podem sustentar alguns de seus correlatos neurobiológicos (FERNANDES et al., 2016). A Esquizofrenia é o transtorno psiquiátrico que causa o ônus mais grave da doença para o indivíduo, por suas deficiências cognitivas e de funcionamento social significativas, mas também devido às suas comorbidades médicas (GODIN et al., 2015). Um conjunto de estudos sugeriu uma ligação entre a inflamação e pelo menos um subgrupo de indivíduos com esquizofrenia (TOURJMAN et al., 2013; MILLER et al., 2014; FERNANDES et al., 2016). A suplementação com probióticos tem recebido atenção especial, uma vez que eles podem apresentar funções importantes em condições de estresse oxidativo e inflamatório, a partir da redução da produção de mediadores inflamatórios por atuarem em vias de sinalização celular e serem capazes de alterar o padrão de expressão de determinados genes (LATVALA et al., 2011).

Os pacientes com esquizofrenia sofrem de uma combinação de sintomas psicóticos “positivos” (por exemplo, delírios e alucinações) e sintomas “negativos” (por exemplo, afeto embotado, retraimento social e avolição da fala) (FOND, LANÇON e BOYER, 2018). Os sintomas negativos são particularmente difíceis de tratar, e as opções psicofarmacológicas atuais permanecem limitadas (FUSAR-POLI, 2005). A persistência desses sintomas negativos

resulta na perda de funções cognitivas e produtividade, contribuindo inevitavelmente para os imensos custos pessoais e socioeconômicos da esquizofrenia. (QYN et al., 2018)

As moléculas e vias do eixo do intestino-cérebro representam novos alvos para o desenvolvimento de métodos para diagnosticar e tratar distúrbios psiquiátricos. Manipulação do microbioma intestinal com probióticos pode ser uma estratégia terapêutica com potencial para aliviar comorbidades gastrointestinais e melhorar os sintomas psiquiátricos. (SEVERANCE et al, 2017)

Os probióticos são microrganismos, geralmente bactérias, que fornecidos em quantidades adequadas conferem um benefício ao hospedeiro e fortalecem o sistema imunológico, pelo incremento no número de células protetoras (MATSUMOTO et al., 2005; PELUSO et al., 2007); Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os de mais comprovada ação terapêutica, como redução da resposta ao estresse oxidativo e melhora do humor. Como a esquizofrenia está associada a uma alteração da resposta imuno-inflamatória e do metabolismo, os probióticos constituem uma abordagem terapêutica promissora (LOGAN et al., 2015).

Recentemente, os probióticos têm sido amplamente estudados (*in vivo e in vitro*) em virtude da sua capacidade bioterapêutica sobre parâmetros associados, por exemplo, à obesidade e ao diabetes tipo 2 (PANWAR et al., 2013). Investigações acerca da modulação da microbiota por meio de probióticos estão sendo desenvolvidas extensamente pela comunidade científica. Atuações positivas dessa suplementação são evidenciadas no peso (WOODARD et al., 2014).

Nessa perspectiva, os probióticos podem ser alvo terapêutico promissores no tratamento adjuvante de patologias neuropsiquiátricas como a esquizofrenia, já que o eixo intestino-cérebro funcionam de forma integrada e estes suplementos podem agir por variados caminhos fisiológicos nesta comunicação entre microbiota intestinal e sistema nervoso central. No entanto, não somente a suplementação, mas o tempo necessário, a continuidade do uso e a ação psicobiótica são fatores ainda não elucidados e se destacam como importante ponto de investigação na pesquisa em neurociências.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Eixo cérebro – intestino

Um dos assuntos mais discutidos e estudados no meio científico na atualidade é a relação do eixo cérebro-intestino. Em meados do século 21, acreditava-se que o cérebro era um órgão privilegiado por conta da barreira hematoencefálica o que não permitiria a infiltração de mediadores imunológicos periféricos e células, sendo considerada assim, uma comunicação unidirecional (LERNER et al, 2017; HILAND,2016).

O eixo cérebro - intestino corresponde a uma complexa rede de comunicação que possui o papel de integrar e supervisionar funções alinhando os centros emotivos e cognitivos do órgão cerebral com mecanismos de permeabilidade do intestino, sinalização entérica endócrina, reflexo entérico além de ativação imune e de funções periféricas, não estando ligado apenas para garantia de manutenção da homeostase (DINAN, 2013).

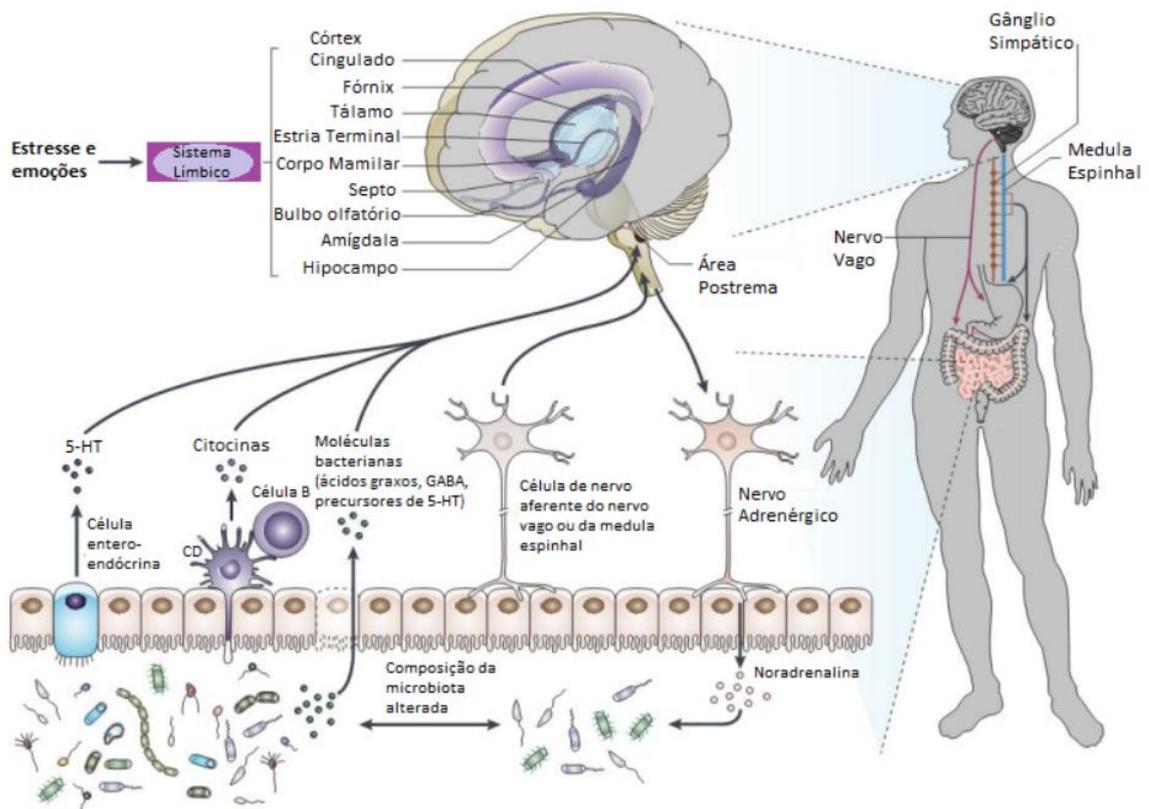
Esse eixo é composto pelo sistema nervoso central (SNC), com cérebro e medula espinhal, sistema nervoso entérico (SNE), sistema nervoso autônomo (SNA), este com sinais simpáticos e parassimpáticos, que transmitem sinais aferentes por via intestinais, vagais e espinhais do lúmen intestinal ao SNC e sinais eferentes que vão do SNC a parede do intestino, e por último, mais não menos importante, eixo hipotálamo hipofisário (EHH). Esse eixo faz parte do sistema límbico, considerado eixo eferente que coordena a resposta e adaptação ao stress, em qualquer parte do corpo, estando relacionada a respostas emocionais e memória do indivíduo (CARABOTTI et al, 2015).

Atualmente estudos têm demonstrado que o cérebro está totalmente relacionado com as funções intestinais e a microbiota tem papel relevante no funcionamento adequado do intestino, sendo considerada uma comunicação bidirecional (SHERWIN et al,2016).Existe evidência crescente de que a comunidade simbiótica intestinal exerce um impacto fulcral no diálogo estabelecido no eixo cérebro-intestino, pelo que é considerado fundamental para a manutenção da saúde do hospedeiro, dado que os microrganismos comensais influenciam o SNE e o SNC.

Assim, a interação dinâmica que se estabelece entre o grande e o pequeno cérebro (intestino) possui um papel crítico para a homeostasia do hospedeiro (FORSYTHE et al, 2010). Contudo, para além da componente neuronal existem outras vias de sinalização,

igualmente importantes para este eixo, nomeadamente, hormonal, metabólica e imunológica (HEIJTZ, 2011; CRYAN e O'MAHONY, 2011). Estas diferentes vias de comunicação providenciam à microbiota entérica e aos seus metabolitos formas distintas para estabelecer contato com o cérebro, o que permite relacionar e inferir sobre a influência que a complexa comunidade bacteriana intestinal pode exercer no comportamento humano, como mostra a figura 1 (COLLINS, SURETTE e BERCIK, 2012).

Figura 1: Comunicação bidirecional do eixo cérebro-intestino-microbiota. As vias neuronal, imunológica, endócrina e metabólica estão esquematizadas nesta figura, demonstrando como a microbiota influencia o cérebro e o inverso.



GABA: Ácido gama aminobutírico; 5-HT: 5-Hidroxitriptamina; CD: Células dentríticas.
 Fonte: Adaptado de Collins, Surette e Bercik, 2012.

A alteração do equilíbrio do eixo cérebro-intestino associa-se a disfunção tanto ao nível gastrointestinal (GI) como do SNC, nomeadamente, traduzindo-se em doenças inflamatórias intestinais, perturbações funcionais gastrointestinais, do comportamento

alimentar (anorexia, obesidade), perturbações do espectro do autismo e perturbações do humor, ansiedade e depressão (MAYER, 2011; CRYAN & O'MAHONY, 2011). São vários os estudos que estabelecem uma relação frequente entre as doenças gastrointestinais e as perturbações psiquiátricas, são mais uma evidência da importância do diálogo harmonioso entre o grande e o pequeno cérebro (CRYAN e O'MAHONY, 2011; DORÉ et al., 2013).

2.2 Composição da Microbiota intestinal

O corpo humano é um complexo ecossistema, onde cerca de 90% das células não são de origem humana, mas sim de origem microbiana, sendo que estas, aproximadamente, 100 trilhões de células juntas correspondem a quase 1-2 kg num indivíduo adulto (FORSYTHE & KUNZE, 2013; TURNBAUGH et al., 2007). O trato gastrointestinal é a área mais colonizada do organismo humano onde se podem encontrar 10^{13} - 10^{14} microrganismos, sobretudo ao nível do cólon, o que significa que os microrganismos presentes no trato gastrointestinal são 10 vezes mais que o número de células humanas no corpo e possuem 150 vezes tantos genes como o genoma humano (GILL et al., 2006; LEY et al., 2006). Esta ideia persistiu por várias décadas, sendo referida por inúmeras vezes nos diferentes trabalhos publicados desde que o microbiologista Thomas Luckey estimou o rácio de 10:1 em 1972 (LUCKEY, 1972). No entanto, em 2014, Rosner questionou esta hipótese ao salientar que não existem muitos estudos que estimem, de fato, o número de células humanas e microbianas no organismo humano. Sender et al., (2016) recalcularam estes números ao procederem a uma revisão dos dados experimentais mais recentes e concluíram que o “homem referência”, definido como tendo entre 20-30 anos, 70 kg de peso e 1,70 m de altura, possui cerca de $3,9 \times 10^{13}$ células bacterianas e $3,0 \times 10^{13}$ células humanas (SENDER et al., 2016). Assim concluíram que o rácio será de 1,3:1 em vez de 10:1, de tal forma que após cada defecação o número de células humanas ainda se aproxima mais do número de células bacterianas (SENDER et al., 2016).

Ao conjunto de microrganismos que habitam um determinado ambiente, como por exemplo, neste caso o intestino humano, dá-se o nome de microbiota enquanto ao conjunto de genes e genomas presentes dentro da microbiota se dá o nome de microbioma (ELOE-FADROSH e RASKO, 2013). Uma vez que a maioria dos estudos recorre à identificação dos genes presentes na microbiota para o investigar, será utilizada a terminologia microbioma em

situações que se refiram aos estudos em si enquanto a terminologia microbiota será utilizada quando forem referidas as ações das bactérias. O número de espécies presentes na microbiota intestinal varia bastante, mas considera-se que no intestino de um adulto existem mais de 1,000 espécies (QIN et al., 2010) e mais de 7,000 estirpes (LEY et al., 2006). As bactérias, que predominam neste ambiente são, sobretudo anaeróbias e pertencem ao filo dos *Firmicutes* e ao filo dos *Bacteroidetes*, mas também se podem encontrar bactérias dos filamentos das *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobacteria* ainda que em muito menor abundância (ECKBURG et al., 2005). Embora a composição bacteriana da microbiota varie entre indivíduos, foi proposto que a microbiota intestinal de todos os humanos se pode classificar como um de três enterotipos principais, sendo cada um destes caracterizado por níveis elevados de um único género: *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* ou *Ruminococcus spp.* (ARUMUGAM et al., 2011). Mas o intestino humano também é colonizado por fungos, protozoários (BERGSTRÖM et al., 2014) e vírus (REYES et al., 2010) embora em menor quantidade.

2.3 Prevalência, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da esquizofrenia

Esquizofrenia é uma doença psiquiátrica com sintomas característicos e mudança da ação e do pensamento expresso em sintomas variados sendo esses positivos e negativos. A doença se caracteriza pela mudança na percepção, comportamento e emoções do indivíduo afetado, sendo a causa relacionada a fatores ambientais, genéticos, bioquímicos, psicossociais e neurológicos (SORZO, 2017).

No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-V, a esquizofrenia pertence à classificação do grupo Espectro da esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos, o qual inclui:

Esquizofrenia, outros transtornos psicóticos e transtorno (da personalidade) esquizotípica. Esses transtornos são definidos por anormalidades em um ou mais domínios a seguir: delírios, alucinações, pensamento (discurso) desorganizado, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia) e sintomas negativos (DSM-V, 2014, p. 89).

Os sintomas característicos envolvem uma série de disfunções cognitivas e emocionais que acometem a percepção, o raciocínio lógico, a linguagem e a comunicação, o controle

comportamental, o afeto, a fluência e produtividade do pensamento, o impulso e a atenção (SOUZA; VENTURA, 2015; VALENÇA, 2015).

Segundo a Classificação Internacional de Doenças CID-10 (2012), a esquizofrenia faz parte do grupo classificado entre F20 e F29 que reúne a esquizofrenia, os transtornos esquizotípicos e os transtornos delirantes.

Quadro 1: Classificação da esquizofrenia segundo a CID-10

CLASSIFICAÇÃO	TIPO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS
F20	Esquizofrenia	Os transtornos esquizofrênicos se caracterizam em geral por distorções fundamentais e características do pensamento e da percepção, e por afetos inapropriados ou embotados. Os fenômenos psicopatológicos mais importantes incluem o eco do pensamento, a imposição ou o roubo do pensamento, a divulgação do pensamento, a percepção delirante, ideias delirantes de controle.
F20.0	Esquizofrenia paranoide	Caracteriza-se essencialmente pela presença de ideias delirantes relativamente estáveis, frequentemente de perseguição, em geral acompanhadas de alucinações, particularmente auditivas e de perturbações das percepções.
F20.1	Esquizofrenia hebefrênica	Caracterizada pela presença proeminente de uma perturbação dos afetos; as ideias delirantes e as alucinações são fugazes e fragmentárias, o comportamento é irresponsável e imprevisível; existem frequentemente maneirismos. O afeto é superficial e inapropriado.
F20.2	Esquizofrenia catatônica	É dominada por distúrbios psicomotores proeminentes que podem alternar entre extremos tais como hipercinesia e estupor, ou entre a obediência automática e o negativismo.
F20.3	Esquizofrenia indiferenciada	Afecções psicóticas que preenchem os critérios diagnósticos gerais para a esquizofrenia, mas que não correspondem a nenhum dos subtipos incluídos em F20.0-F20.2.
F20.4	Depressão pós-esquizofrênica	Episódio depressivo eventualmente prolongado que ocorre ao fim de uma afecção esquizofrênica.
F20.5	Esquizofrenia residual	Estádio crônico da evolução de uma doença esquizofrênica, com uma progressão nítida de um estágio precoce para um estágio tardio.
F20.6	Esquizofrenia simples	Caracterizada pela ocorrência insidiosa e progressiva de excentricidade de comportamento, incapacidade de responder às exigências da sociedade, e um declínio global do desempenho.
F20.8	Outras esquizofrenias	
F20.9	Esquizofrenia não especificada	

Fonte: Fonte: Classificação Internacional de Doenças – CID-10, 2012.

Um fator importante a ser considerado são as comorbidades presentes nos transtornos de esquizofrenias, o que contribuem para o aumento de mortalidade em pessoas com a doença. Os transtornos comórbidos, principalmente a depressão e a ansiedade, são frequentes e prejudicam ainda mais o funcionamento, com risco de suicídio alto (FREITAS et al., 2017). Grandes amostras têm considerado a depressão uma das dimensões da esquizofrenia, ao lado dos sintomas positivos e negativos. Os sintomas depressivos ocorrem em todas as fases da doença, especialmente no período prodrômico, 60%, e durante o episódio psicótico, 75% (BRESSAN, 2000).

Em se tratando de sintomas positivos e negativos na esquizofrenia, Dalgalarondo (2008) relata que os sintomas positivos são manifestações novas, floridas e produtivas das síndromes esquizofrênicas e que representam fenômenos que em uma situação de normalidade deveriam estar ausentes. Dentre tais sintomas destacam-se as alucinações, ideias delirantes, comportamento bizarro, agitação psicomotora, ideias bizarras e produções linguísticas novas como neologismos e parafasias. Cheniaux (2015) complementa caracterizando os sintomas negativos como sendo uma redução na expressão de funções psíquicas (na esfera da vontade, do pensamento e da linguagem etc.) e pelo empobrecimento global da vida afetiva, cognitiva e social do indivíduo. O autor exemplifica tais sintomas como o distanciamento afetivo, retração social, empobrecimento da linguagem, diminuição da fluência verbal, diminuição da vontade, negligência quanto a si mesmo e lentificação e empobrecimento motor.

Nesse sentido, quanto à identificação dos sintomas na esquizofrenia, o que repercute no prognóstico e tratamento da doença, em 1987, Kay e seus colaboradores criaram a Escala para avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), usada para mensurar a gravidade dos sintomas em pacientes esquizofrênicos. Ela é dividida em subescalas, sendo delimitados por sintomas positivos (P), sintomas negativos (N), ambas com 7 itens e psicopatologia geral (G) com 16 itens. Esses sintomas envolvem vários aspectos como disfunções no comportamento, nas emoções e nas funções cognitivas, com diagnóstico feito pelo reconhecimento de um conjunto de sintomas e sinais associados a um funcionamento profissional e social prejudicados (LINDENMAYER, 2013).

Outras escalas também são utilizadas contribuindo para o diagnóstico e identificação de sintomas na esquizofrenia, é o caso da Escala de Impressão Clínica Global (CGI-SCH) (GUY, 1976); Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada (BPRS-A) (WOERNER,

1988) e Escala Calgary para Depressão em pacientes com Esquizofrenia (ADDINGTON, 1990). A CGI é utilizada para obter uma impressão clínica do paciente. Essa escala classifica o paciente esquizofrênico de acordo com as diferentes possibilidades de gravidade assumidas nas seguintes categorias: normal (1), borderline (2), levemente doente (3), moderadamente doente (4), marcadamente doente (5), severamente doente (6) e extremamente doente (7). A BPRS é um instrumento internacionalmente utilizado, desenvolvida para estudos sobre tratamentos farmacológicos em pacientes. A Escala de Calgary é específica para depressão em pacientes com esquizofrenia. Ela consegue fornecer uma medida válida de depressão, distinguindo satisfatoriamente sintomas depressivos de sintomas negativos ou extrapiramidais (ADDINGTON *et al.*, 1993). Também, vale salientar que em paciente esquizofrênico a resolução do quadro agudo torna o sintoma depressivo mais perceptível pelo clínico. A Escala de Calgary foi elaborada para refletir a presença de depressão, independente de outras dimensões psicopatológicas tanto em períodos agudos quanto em estágios residuais; é composta por oito perguntas seguidas por um item de observação (BRESSAN *et al.*, 2000).

Retomando a discussão sobre comorbidade psiquiátrica associada à esquizofrenia não se pode desconsiderar o abuso de substâncias psicoativas, a qual parece estar relacionada ao fato de que as características do efeito psicoativo da substância como a diminuição da ansiedade, euforia e outras sensações tendem a serem fortes reforçadores do uso devido às manifestações de sofrimento psicológico do usuário (CALHEIROS; OLIVEIRA; ANDRETTA, 2006). Quanto às comorbidades clínicas, a hipertensão e a diabetes têm sido apontadas em vários estudos com maior frequência na esquizofrenia (PAULA, 2010; BRANQUINHO *et al.*, 2014; SORDI *et al.*, 2015; NUNES *et al.*, 2016; CREPALDE *et al.*, 2016; FREITAS *et al.*, 2017) e como o esquizofrênico apresenta dificuldades no autocuidado, o fato pode contribuir para o agravamento de tais comorbidades (BRANQUINHO *et al.*, 2014).

Os pacientes considerados crônicos, relatam perturbações constantes com delírios, pesadelos, agressividade e distúrbios auditivos e visuais. Os diagnosticados com esquizofrenia correspondem a 1% da população. Existem estudos comparativos indicando que a doença se manifesta igualmente em todas as classes socioeconômicas e nos países ricos e pobres. Isso reforça a ideia de que a esquizofrenia é uma doença própria da condição humana e independe de fatores externos. Em cada 100 mil habitantes, surgem de 30 a 50 casos novos por ano. Dados publicados recentemente aponta que 5% da população mundial têm esquizofrenia, portanto, em termos de Brasil, isso significa que 800 mil habitantes são portadores dessa

doença. Ressalta-se que esses doentes têm uma expectativa de vida reduzida se comparada com a população geral com risco de até 32,5% de desenvolver doenças cardiovasculares (NAKAMURA, 2017).

Uma característica normalmente identificada em pacientes esquizofrênicos é o excesso de peso, e chama-se atenção para o uso prolongado de drogas psicóticas, as quais provocam efeitos metabólicos adversos auxiliando na síntese de gordura corporal. Tal aumento de peso tem relação com fatores ambientais, socioeconômicos, qualidade e estilo de vida e cultura, os quais estão envolvidos no aumento do colesterol, hiperglicemia, além da hiperinsulinemia, provavelmente relacionada a disfunção no EHH na esquizofrenia, levando muitos desses pacientes a desenvolverem obesidade, diabetes melito tipo 2 e síndrome metabólica.

A literatura afirma que o suicídio é a principal causa de morte desse tipo de paciente se comparado com a população em geral, porém levando em consideração todo o quadro metabólico e evidências científicas atuais, a principal causa de mortalidade é composta por doenças cardiovasculares, essas complicações se agravam devido fatores associados, entre eles o uso de remédios, hábito alimentar inadequado relacionado a alto consumo de alimentos ricos em gorduras, açúcar e pobres em fibras (GUEST et al, 2013; OLIVEIRA, 2016; NAKAMURA, 2017).

Em relação ao tratamento da esquizofrenia precisa ser feito pela vida toda, mesmo se os sintomas desaparecerem. Ele ocorre com uma junção de medicamentos controlados e psicoterapia social, o que ajuda o paciente a voltar a realidade e entender o mundo ao seu redor. Existem momentos, os de crise, em que a internação é necessária e indicada pelo psiquiatra (NAKAMURA, 2017). De acordo com Freitas et al. (2017), a farmacoterapia deve fazer parte de uma abordagem terapêutica ampla e abrangente, visando à reabilitação psicossocial do paciente, sendo utilizada na redução dos sintomas positivos e prevenção às recaídas psicóticas, atuando de forma parcial, uma vez que, como retratado acima, o apoio psicoterapêutico com treinamento de estratégias de enfrentamento e manejo de situações de vida são fundamentais no processo de reabilitação do paciente (FREITAS et al., 2017).

O tratamento farmacológico da esquizofrenia iniciou-se com a descoberta dos medicamentos chamados de antipsicóticos, capazes de melhorar os sintomas dos pacientes portadores dessa síndrome. A introdução dos antipsicóticos resultou em uma grande transformação na psiquiatria e ficou conhecida como a “revolução farmacológica da psiquiatria”, porque permitiram que os doentes mentais internados em manicômios pudessem

ser medicados em sua própria casa, alguns chegando a conviver normalmente em sociedade (GRAEFF, GUIMARÃES e ZUARDI, 1999). Porém, além de produzirem efeitos terapêuticos, os compostos antipsicóticos também provocavam importantes efeitos adversos neurológicos, e por essa razão também ficaram conhecidos como neurolépticos. Com a introdução das drogas antipsicóticas atípicas, que produzem menos efeitos adversos motores do que os antipsicóticos típicos ou clássicos, o termo antipsicótico passou a ser mais amplamente usado para descrever a ação das drogas utilizadas no tratamento de psicoses (GRAEFF ET AL., 1999; MARDER e VAN PUTTEN, 1995).

Como qualquer outro medicamento, os antipsicóticos também apresentam efeitos adversos, que são de tipo motor, hormonal e autonômico. Os principais efeitos adversos ocorrem no sistema motor extrapiramidal, produzindo sintomas de parkinsonismo (caracterizado por rigidez muscular, tremores, redução da expressão facial e lentidão de movimentos), acatisia (sentimentos de desassossego, inquietação, ansiedade e agitação), discinesia tardia (movimentação repetitiva e incontrolável na região da boca e lábios, às vezes em outra parte do corpo), distonia aguda (espasmo muscular dos olhos, língua, pescoço e tronco), “síndrome neuroléptica aguda” (caracterizada por rigidez muscular, febre, sudorese excessiva e alterações do batimento cardíaco e da pressão arterial).

Outros efeitos adversos centrais dessas substâncias ocorrem no sistema neuroendócrino, produzindo alterações na secreção de alguns hormônios hipofisários que resultam em sintomas como ginecomastia (desenvolvimento de glândulas mamárias em homens), galactorrêia (formação do leite em mulheres) e amenorréia (bloqueio da menstruação e conseqüentemente da ovulação). Os antipsicóticos também afetam o sistema nervoso autônomo, porque bloqueiam os receptores colinérgicos (tipo muscarínico) e adrenérgicos (alfa-adrenoceptores tipo 1), causando os seguintes sintomas: secura da boca e da pele, midríase, dificuldade de acomodação visual, taquicardia, constipação intestinal, retenção urinária, hipotensão arterial e hipotensão postural. Essas drogas, apesar de não interferirem na ereção, inibem a ejaculação, e causam sedação e sonolência. Desses efeitos adversos, os sintomas extrapiramidais são os mais freqüentes, e podem ser tratados com diminuição ou substituição do antipsicótico, ou ainda com o uso associado de medicamentos específicos, tais como: a) medicamentos antiparkinsonianos como o biperideno; b) medicamentos que diminuem a ansiedade como o diazepam; c) medicamentos com propriedades antihistamínicas como a prometazina; ou d) beta-bloqueadores como o propranolol (GRAEFF 1989; MARDER e VAN PUTTEN, 1995).

Muitos dos mecanismos da fisiopatologia da esquizofrenia ainda não foram elucidados. Vários estudos apontam um desequilíbrio nos sistemas de neurotransmissores e com isso algumas hipóteses foram levantadas na tentativa de explicar a neurobiologia da esquizofrenia. A hipótese dopaminérgica, que representa uma das primeiras teorias etiológicas e com evidências mais consistentes. Essas observações constituem a base da hipótese segundo a qual alterações nos níveis de dopamina seriam responsáveis pelos sintomas observados na esquizofrenia. Numa formulação mais recente, uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal seria responsável pelos sintomas negativos e um evento primário na esquizofrenia, levando a uma hiperfunção dopaminérgica secundária no estriado, o que, por sua vez, levaria ao surgimento dos sintomas positivos (STONE; MORRISON; PILOWSKY, 2007). A hipótese glutamatérgica defende que uma hipofunção nos receptores NMDA está diretamente relacionada com a fisiopatologia da esquizofrenia (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

Outras evidências sugerem que um desequilíbrio no sistema imune estaria envolvido na patogênese da esquizofrenia, com balanço alterado no perfil de citocinas pró-inflamatórias, relacionadas a uma resposta imune Th1 (IL-2, IFN- γ), e anti-inflamatória, relacionada a um perfil de resposta imune Th2 (IL-4, IL-10), desempenhando assim papel importante na esquizofrenia, fato este apontado por estudos que retrataram níveis aumentados de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α no soro e plasma de pacientes esquizofrênicos, sendo estes, portanto, importantes marcadores imunológicos de atividade pró-inflamatória (MULLER et al., 2004). Entretanto, Maes et al. (2002), relataram ter encontrados níveis aumentados de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-8, IL-10) no soro desses pacientes. Nesse sentido, Miller (2011) retrata que uma redução no perfil de citocinas anti-inflamatórias parece indicar que o sistema imunológico dos pacientes esquizofrênicos possui uma incapacidade de limitar uma resposta inflamatória. Embora a atividade anti-inflamatória seja necessária para evitar os efeitos deletérios causados por uma hiperatividade de marcadores pró- inflamatórios, o excesso de uma ativação anti-inflamatória pode reduzir a resistência a agentes infecciosos e a induzir possíveis anomalias fisiológicas. Estas alterações estão relacionadas aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.

Uma redução no perfil de citocinas anti-inflamatórias parece indicar que o sistema imunológico dos pacientes esquizofrênicos possui uma incapacidade de limitar uma resposta inflamatória. Embora a atividade anti-inflamatória seja necessária para evitar os efeitos deletérios causados por uma hiperatividade de marcadores pró- inflamatórios, o excesso de uma ativação anti-inflamatória pode reduzir a resistência a agentes infecciosos e a induzir

possíveis anomalias fisiológicas (MEYER; SCHWARZ; MÜLLER, 2011). Estas alterações estão relacionadas aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.

Em se tratando de inflamação, destaca-se também a Proteína C reativa (PCR), considerada a mais importante na inflamação aguda. Ademais, em indivíduos saudáveis, os hepatócitos secretam baixos níveis dessa proteína (1 mg/L). As citocinas (IL-6, TNF- α e IL-1 β), associadas à inflamação aguda intestinal, podem aumentar rapidamente a PCR e, posteriormente, acarretam a sua diminuição acentuadamente; pois esta apresenta uma meia-vida de aproximadamente 19 horas (ANDREAZZA, 2004)

Os mecanismos serotoninérgicos também têm sido implicados na gênese da esquizofrenia, sabe-se que baixos níveis líquidos do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabólito da serotonina, apresentam sinais de impulsividade e são propensos a cometer atos violentos contra si próprios ou contra os outros, baixos níveis de 5-HIAA no cérebro têm sido associados com sintomas da esquizofrenia, acrescenta-se ainda a presença de alterações morfológicas no cérebro que estão associadas à esquizofrenia, tais como atrofia cortical e ventrículos laterais aumentados quando seus cérebros são visualizados pela tomografia computadorizada (O'MAHONY et al., 2015).

A fisiopatologia da esquizofrenia não é bem compreendida e há um crescente corpo de evidências de que várias vias moleculares estão envolvidas. No entanto, a hipótese mais comum promete uma ligação entre o doença e níveis excessivos de dopamina. As plaquetas podem servir como uma interessante ferramenta de pesquisa para investigar mecanismo de esquizofrenia, porque possuem vários receptores de dopamina e são capazes de armazenar e liberar dopamina. Curiosamente, as plaquetas de esquizofrênicos pacientes apresentam alterações morfológicas acompanhadas pela formação de grandes vacúolos e aumento dos níveis mais prováveis de glicogênio, apontando para um glicogênio alterado metabolismo. O estresse oxidativo também pode desempenhar um papel desenvolvimento de esquizofrenia e acúmulo de espécies de oxigênio podem influenciar a função plaquetária e reatividade. De fato, a resposta das plaquetas ao ADP e colágeno é diferente em pacientes esquizofrênicos para controles saudáveis (EHRlich; HUMPEL, 2012).

2.4 Estresse oxidativo e esquizofrenia

Os Radicais Livres (RL) são espécies altamente reativas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados no seu orbital externo, daí agirem indiscriminadamente nos organismos com carboidratos, proteínas, lipídios e DNA no que se conhece como dano oxidativo. É de grande interesse o dano oxidativo dos lipídios ou peroxidação lipídica, pelas alterações causadas na membrana celular. Os produtos da peroxidação lipídica ou peróxidos de lipídios plasmáticos, como o Malondialdeído (MDA) são medidos pelo TBARS (ANDREAZZA, 2004).

Em condições normais, as Espécies EAO e os RL produzidos numa célula reagem com as defesas enzimáticas e/ou não enzimáticas. O estresse oxidativo acontece quando existe um desequilíbrio entre os processos antioxidantes e pró-oxidantes. Ocorre por consequência do aumento da formação de RL ou pela ineficiência das defesas antioxidantes ou, ainda, pela combinação de ambas (ANDREAZZA et al., 2004). Muito do enfoque no mecanismo de defesa antioxidante está nas enzimas antioxidantes principais: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationaperoxidase (GSHPx), Este tipo de sistema antioxidante também é o primeiro a agir para evitar o acúmulo de radicais livres (ZHANG et al., 2003).

A SOD integra um grupo de metaloenzimas e atua contra os efeitos negativos das EROs, convertendo o ânion radical superóxido em peróxido de hidrogênio, protegendo, assim, as células aeróbicas. Esta enzima ocorre em dois compartimentos distintos das células eucariontes: no citoplasma, associada ao cobre e zinco; na matriz mitocondrial, associada ao manganês (KINNULA, 2005; RAHMAN et al., 2006) A GSH exerce funções essenciais à célula, como, por exemplo, a sua ação, enquanto cofator no ciclo redutor das glutationas, mediante a doação de átomos de hidrogênio durante a redução de peróxidos pela GPx, transformando-se, assim, em glutationa oxidada GSSG (COMHAIR; ERZURUM, 2002). Assinala-se que a inativação de um agente oxidante pode gerar a produção de GSSG e também a depleção de GSH, e, em situações de excesso de agentes oxidantes e de algum tipo de deficiência do sistema antioxidante, haverá desequilíbrio entre a produção de GSSG e o consumo de GSH (ROWNTREE et al., 2004). Acerca da CAT, esta é uma metaloproteína que se encontra, no geral, nos peroxissomos e atua por intermédio da conversão do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, complementando a ação da GPx (RAHMAN et al., 2006).

Destaca-se ainda o sistema antioxidante não enzimático, composto por vitaminas A, E e C, selênio, β- caroteno, e GSH (RAHMAN et al., 2006; HALLIWELL, 2007). A vitamina A é

lipossolúvel, é originária de diferentes alimentos como cenoura, espinafre, brócolis, melão, batata-doce, carne de fígado e pode ser encontrada no interior das membranas celulares sobre forma de ácido retinóico. Sua ação antioxidante consiste na remoção de oxigênio e de radicais livres formados na peroxidação lipídica (HEFFNER E REPINE, 1989; DAMASCENO et al., 2005). A vitamina E é encontrada em alimentos como amêndoas, óleo de milho, óleo de soja, gema de ovo, nozes. Caracteriza-se por ser um antioxidante lipofílico encontrado no interior das membranas celulares, onde age contra a propagação da peroxidação lipídica, ao fornecer hidrogênio ao radical lipídico (POLIDORI, 2001; COMHAIR; ERZURUM, 2002). A vitamina C pode ser obtida em alimentos como acerola, pimentão verde, abacaxi, goiaba, laranja, tangerina, morango, kiwi, limão e atua nas membranas intra e extracelular. Dependendo de seus níveis pode participar da regeneração da vitamina E oxidada e/ou exercer atividade pró-oxidante (ELSAYED, 2001; COMHAIR; ERZURUM, 2002).

Observa-se também que o selênio (Se) é um micronutriente, encontrado em diversos alimentos, que age na proteção contra danos oxidativos nos tecidos e atua associado com a GPx (ANDRIGUETTO et al., 2002; ROWNTREE et al., 2004). Em relação ao Beta-caroteno, o mesmo é um precursor hidrofílico da vitamina A, que pode ser acumulado em uma grande concentração nas membranas de alguns tecidos, e a sua ação antioxidante consiste na remoção de oxigênio e de radicais livres, formados na peroxidação lipídica (HEFFNER E REPINE, 1989; DAMASCENO et al., 2005).

A quantidade dos diferentes antioxidantes presentes no plasma, soro, urina ou outras amostras biológicas é difícil de ser determinada separadamente, pois existe a possibilidade de ocorrer interação entre eles no organismo in vivo, o que poderia representar menor quantidade em relação ao estado antioxidante geral (PRIOR, 2005). Portanto a capacidade antioxidante é uma das maneiras de como o organismo pode se proteger contra os radicais livres prevenindo ou inibindo reações oxidativas nas biomoléculas (EREL, 2004) como exemplo, evitando a peroxidação dos lípidos. (SOCHOR et al., 2010).

No que concerne ao estresse oxidativo, como se relatou, este se apresenta como o desequilíbrio entre o sistema pró-oxidante e antioxidante, nesse sentido, em função de conter altos níveis de ácidos graxos poli-insaturados, o tecido cerebral parece ter uma menor proteção antioxidante sendo mais suscetível a danos causados pelo estresse oxidativo do que outros tecidos (GUIMARÃES et al., 2005; WOLTERS, 2005). Queiros (2012), também relata que muitos tecidos são sensíveis e prejudicados pelo estresse oxidativo, porém o SNC é particularmente afetado devido a sua alta taxa de consumo de oxigênio, oxidação de

neurotransmissores e altos níveis de lipídios poli-insaturados que são capazes de desenvolver peroxidação lipídica. Além disso, o cérebro também é susceptível aos danos secundários da injúria celular ou necrose através dos efeitos neurotóxicos da liberação de aminas excitatórias (principalmente glutamato) e ferro, e da avaliação da resposta inflamatória. Essa vulnerabilidade oxidativa intrínseca do cérebro juntamente com a crescente evidência de alterações degenerativas associadas com doenças psiquiátricas sugere que o dano oxidativo pode ser um candidato patogênico aceitável (ZORTÉA, 2012).

Nesse contexto, muitos distúrbios psiquiátricos, como a esquizofrenia, são associados ao aumento do estresse oxidativo, obesidade, em geral morbidade e aumento da mortalidade por doença cardiovascular (CVD) (ALLISON et al, 2009; BRESEE et al, 2010.; JOHNSEN et al, 2010; ZORTÉA et al., 2010). Além disso, evidências crescentes sugerem que o estresse oxidativo também pode estar associado à fisiopatologia subjacente à esquizofrenia (KUNZ et al., 2008). Uma diminuição no sistema de defesa antioxidante durante o início precoce do primeiro episódio psicótico em pacientes com esquizofrenia foi recentemente demonstrada.

Alta ingestão de calorias e poucas escolhas dietéticas são comuns nesses pacientes e estão associadas a maior produção espécies reativas de oxigênio (ZORTÉA et al., 2012). Zortéa et al. (2012) em seu estudo mostrou o efeito positivo de antioxidantes dietéticos na prevenção de doenças relacionadas ao sistema nervoso, e Arvindakshan et al. (2003) citam a utilização de suplementos orais, tipo as vitaminas A e C, como benéficos em relação ao estresse oxidativo. No entanto, apenas o estudo de Zortéa et al. (2012) avaliou a eficácia de um consumo diário de nutrientes e modulação do estresse oxidativo em esquizofrenicos. Neste, os autores retrataram que os níveis séricos de TRAP (parâmetro de captura de radical total antioxidante) foram mais baixos e os níveis de TBARS (espécies reativas do ácido tiobarbitúrico) foram maiores entre indivíduos esquizofrenicos em uso de dieta hipocalórica em comparação com esquizofrenicos sem esta dieta. Níveis de TRAP mais baixos podem refletir diminuição do estresse oxidativo, enquanto que níveis mais elevados de TBARS provavelmente refletem uma reação bioquímica aos níveis de TRAP diminuídos. Além disso, os níveis de TAR (parâmetro de capacidade antioxidante total) foram semelhantes entre os grupos, sugerindo uma qualidade similar de defesas antioxidantes, apesar de diferenças quantitativas entre os dois protocolos dietéticos em pacientes com esquizofrenia sob atendimento ambulatorial.

2.5 Microbiota e influência na esquizofrenia

Estudos atuais têm comprovado a importância da manutenção de um microbioma intestinal saudável, pois esta é composta por uma série de microrganismos dos tipos vírus, protozoários, fungos, mais principalmente bactérias. O microbioma é formado desde o início da vida do indivíduo, e o tipo de parto pode influenciar na formação dessa microbiota. Indivíduos nascidos de parto normal tem o microbioma superior pois quando estes passam pelo canal vaginal ingerem esses microrganismos (LACH, 2017).

A microbiota consegue transmitir através do nervo vago que é o principal nervo do sistema nervoso parassimpático sinais para o cérebro, e uma das principais causas das perturbações no humor estão associadas a alterações nos níveis dos receptores de GABA (SILVESTRE, 2015).

Um sistema atua diretamente na função do outro, variações e mudanças na composição da microbiota tem influência importante na fisiologia normal ou patológica, contribuindo para o aparecimento ou agravamento de doenças neuropsiquiátricas, entre elas o autismo, transtorno de ansiedade, Doença de Parkinson, Alzheimer, depressão e esquizofrenia sendo uma possível causa para tais anormalidades no comportamento dos indivíduos (SHERWIN et al, 2016; DINAN, 2013; SHEPERJANS et al, 2015; FOSTER, 2015; JIANG, 2015).

O epitélio intestinal é uma barreira dinâmica e física que além de conviver com nutrientes e micróbios, restringe a passagem de patógenos e podendo ser afetada por fatores variados e dependendo dos tipos de agressores essa barreira vai se deteriorando. Ela é composta por células epiteliais que fazem parte do sistema de defesa do intestino com diferentes taxas de renovação (OLIVEIRA, 2016).

Pacientes esquizofrênicos estão relacionados há maior incidência de disfunção da barreira gastrointestinal, perfil inflamatório alterado e síndrome metabólica. Há uma relação estabelecida entre o aumento de anticorpos e antígenos alimentares, onde os anticorpos nomeados anti-caseína, anticorpos - *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) da classe IgA e IgG causam lesões nas paredes do intestino, como o aumento da permeabilidade faz com que haja uma translocação bacteriana de patógenos pela mucosa, a interação desses patógenos com os com as células imunitárias ativam as defesas do organismo e como consequência aumento

de citocinas pró-inflamatórias podendo ser a base de todo o processo da doença. Estados prolongados de stress também geram alterações na barreira (SEVERANCE, 2012).

Nesse sentido, a esquizofrenia é relacionada com um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 6 e 1 β , fator de necrose tumoral (TNF- α) e reduzidos valores da citocina anti-inflamatória, interleucina- 10, mostrando assim, uma desregulação no sistema imunológico (LACH et al, 2017).

2.6 Alimentação e os distúrbios neuropsiquiátricos

A dieta influencia para o bem-estar físico e saúde da população, contudo alguns trabalhos e pesquisas demonstram cada vez mais a relação da composição alimentar com a saúde neuropsicológica (WITHELEY, 2012). Haja vista a ação dos antioxidantes endógenos necessitar ser complementada por antioxidantes exógenos (ácido ascórbico, tocoferol, carotenóides e flavonoides), apenas obtidos a partir da dieta, e assim compor a defesa global contra a oxidação e manutenção da saúde, a alimentação é fator essencial para a prevenção e interrupção dos processos oxidativos (CORREIA, 2011).

O padrão alimentar é crucial para o estabelecimento das espécies comensais dominantes. Alterações na dieta podem condicionar mudanças significativas na comunidade entérica (tabela 1), nomeadamente, a alimentação rica em gorduras animais e pobre em fibras conduz a disbiose intestinal (MAES et al., 2012). Este padrão dietético caracteriza-se por um aumento do género *bacteroides* e diminuição das bactérias pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* (do qual fazem parte as bifidobactérias) enquanto nas dietas que possuem um baixo teor de gorduras e alto conteúdo em fibras, associada à ingesta de vegetais e frutos, há dominância do género *Prevotella*. Estas alterações parecem ser importantes para determinar a existência de um padrão anti ou pró-inflamatório no intestino (WU et al., 2011). Assim, Maes et al., (2012) complementa afirmando que a diminuição das espécies importantes para a proteção da barreira intestinal, como as bifidobactérias, propicia um estado facilitador de doença.

Tabela 1: Alterações na dieta e disbiose.

Dieta rica	Alterações ^a
Gordura	<i>Bifidobacteria spp.</i> ↓
Gordura e açúcares simples	<i>Clostridium innocuum</i> , <i>Enterococcus spp.</i> e <i>Catenibacterium mitsuokai</i> ↑
Açúcares refinados	<i>Clostridium difficile</i> e <i>C. perfringes</i> ↑
Açúcares complexos	<i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Mycobacterium avium</i> ↓ <i>B. longum</i> e <i>B. breve</i> ↑

^a ↓ - diminuição, ↑ - aumento.

Fonte: Adaptado de MAES et al., 2012.

Sabendo que qualidade do alimento age diretamente na composição da microbiota intestinal e estando a quantidade desse microbioma relacionado ao comportamento e cognição dos indivíduos, tem-se dado relevância a componentes como o glúten, lactose, alimentos industrializados ricos em aditivos, gorduras, e conservantes associados a desregulação da permeabilidade intestinal e aumento da sintomatologia da depressão e outras doenças neuropsiquiátricas. Por outro lado, uma dieta rica em alimentos frescos e naturais estão associados a baixos sintomas depressivos (KELY, 2015).

Atualmente, existe uma corrente de investigação que tem como hipótese de trabalho o contributo da disbiose entérica para a inflamação GI e a influência desta no eixo cérebro-intestino. Há evidência de que qualquer perturbação no equilíbrio deste eixo em todas as fases da vida produz alterações na resposta desencadeada face ao estresse e no comportamento em geral (MAGNANO et al., 2012; NICHOLSON et al., 2012). A informação existente sobre a composição microbiana do ecossistema intestinal no estado de saúde e patológico é ainda escassa dada a sua complexidade e diversidade. É por este motivo que a metagenómica tem vindo a ganhar destaque, tornando-se um alvo de estudo intenso na procura do conhecimento dos organismos que vivem em nós (RUDDICK et al., 2006; FERNSTROM & FERNSTROM, 2006).

Nessa perspectiva de distúrbios neurológicos os trabalhos que mais relatam dietas isentas de caseína, lactose e também o glúten, com pacientes autistas, onde esses pacientes melhoraram os sintomas característicos da doença que são semelhantes aos sintomas de pacientes esquizofrênicos pois estudos indicam uma deterioração da barreira do intestino, causando um aumento da permeabilidade intestinal desses indivíduos. Através de estudos

clínicos autores avaliaram a melhora no comportamento de indivíduos após restrição de glúten e caseína na dieta habitual mesmo que os mecanismos pelos quais isso aconteça ainda são desconhecidos devido a carência de estudos clínicos (CARVALHO, 2012).

As caseínas e o glúten são evidenciados nos transtornos neuropsiquiátricos, pois os peptídeos vindos de ambos podem agir como ligantes dos receptores opióides periféricamente no SNC devido as inflamações gastrointestinais. Com as barreiras endoteliais ou epiteliais comprometidas há uma resposta de anticorpos específicos de alimentos. Indivíduos adultos esquizofrênicos ou com transtorno bipolar apresentam sinalização de respostas imunes modificadas com alteração de humor advindo de alimentos e antígenos microbianos (SEVERANCE, 2012). Outros pesquisadores afirmam que pessoas com esquizofrenia possuem anticorpos superiores aos esperados relacionados à doença celíaca e à sensibilidade ao glúten (OKUSAGA et al., 2013).

A intolerância a proteína do glúten, presente na farinha de trigo, causa uma inflamação no intestino, gerando sintomas como diarreia e problemas intestinais, flatulência, irritabilidade, distensão abdominal, dor de cabeça, insônia, entre outros. Para evitá-los, os celíacos procuram dietas livres da proteína, e substituem a farinha de trigo por outras versões, como mandioca; arroz; milho; batata doce; inhame; farinha de arroz; farinha de mandioca; polvilhos; amido de milho; fécula de batata; fubá; araruta; tapioca; trigo sarraceno; quinoa; amaranto; farinha de amêndoa; peixes; ovos; frutas, verduras e legumes (RESENDE et al., 2017).

2.7 A influência dos probiótico na esquizofrenia

Tratando-se de ingestão alimentar e saúde, a Organização Mundial da Saúde (2001) propõe probióticos como organismos vivos que quando ofertados em adequada quantidade promovem benefícios para a saúde (DINAN, 2014).

Os probióticos têm relações benéficas diversas com a permeabilidade intestinal, entre eles, estão a competição com bactérias patogênicas por sítios no epitélio, promoção de secreção de muco que é um protetor natural da membrana, inibição de crescimento ou eliminação de patógenos pela produção de moléculas antimicrobianas, entre elas os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) onde esses rompem a membrana de patógenos. Dentre os

produtos dos microrganismos principalmente os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* produtor de ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório no cérebro. Além da serotonina (5-HT) produzida por *Candida*, *Streptococcus*, *Enterococcus* spp. Outros produzem norepinefrina e dopamina. Esses neurotransmissores tem um importante papel na função endócrina do hospedeiro (DINAN, 2014). O GABA é um dos mais importantes neurotransmissores do SNC sendo o principal neurotransmissor inibitório no cérebro, regulando diversos processos fisiológicos e psicológicos, de tal forma que desregulações neste sistema se encontram associadas a ansiedade e depressão (BARRETT et al., 2012). A serotonina (5-HT) é um metabolito do aminoácido triptofano sendo um outro importante neurotransmissor do SNC e do trato gastrointestinal. Esta regula uma série de funções no organismo como o humor e o comportamento, o sono, o apetite, os ciclos circadianos e outras funções neuroendócrinas, sendo também responsável por regular os movimentos intestinais (FRAZER & HENSLER, 1999).

Estudos mais profundos sobre o assunto ainda são recentes e estão em constante evolução, porém acredita-se que os probióticos atuam no mecanismo de ativação do sistema imune, tendo assim funcionalidade imunológica; funcionalidade microbiológica com a regulação da homeostase microbiana combatendo os patógenos; funcionalidade fisiológica com possível redução na produção de gases, inchaço, melhora da absorção de células epiteliais do intestino, redução dos níveis de colesterol no sangue e por fim, funcionalidade nutricional, pois grupos microbianos podem produzir e liberar vitaminas como B12, K, biotina, ácido fólico, tiamina, piridoxina contribuindo para a saúde do indivíduo, tendo assim efeitos probióticos (VANDENPLAS, 2014).

Embora não estejam devidamente esclarecidos os mecanismos pelos quais os probióticos agem para a melhora de sintomas gastrointestinais como diarreia, constipação crônica, doença celíaca, sabe-se que eles alteram o equilíbrio da microbiota intestinal e combatem a resposta imune exacerbada proveniente de antígenos alimentares. Levando em consideração que em pacientes esquizofrênicos os níveis de antígenos alimentares encontram-se alterados e que dentre os principais distúrbios gastrointestinais o mais prevalente é a constipação, a suplementação probiótica foi considerada útil, principalmente por ser uma população que se utiliza de medicamentos que culmina com o efeito constipante (DICKERSON, 2014).

Pesquisa realizada por Tilmann et al. (2018) sobre o efeito dos probióticos nas moniaminas em modelo experimental de depressão em ratos mostraram que dopamina e norepinefrina foram reduzidas no plasma após tratamento probiótico, mas não no cérebro, sugerindo que as vias extraneuronais do metabolismo e/ou a absorção dessas catecolaminas foram modificadas pela intervenção. O estudo aponta que os sítios extraneuronais de síntese de catecolaminas (medula adrenal para norepinefrina e trato gastrointestinal e rim para dopamina) podem representar órgãos alvo para probióticos. A redução da dopamina plasmática pode ser associada a uma maior mobilidade gastrointestinal. Vale ressaltar que a intervenção com probióticos não afetou os níveis de serotonina e seu metabólito 5-HIAA e que o estudo aponta que a administração de probióticos, juntamente com nutrientes selecionados, como tratamento de suporte para doenças merece investigações adicionais.

Existem diversos estudos conectando a ação de probióticos à ansiedade em modelos animais. Camundongos alimentados com *Lactobacillus rhamnosus* apresentaram redução da ansiedade avaliada pela expressão de receptores GABA; a ingestão de *B. Infantis* melhorou o nível de triptofano plasmático em animais; já a *L. helveticus* reduziu a ansiedade induzida por dieta e uma mistura de *L. helveticus* e *B. longum* reduziu a ansiedade e infarto induzido por depressão (DINAN;CYRAN, 2013)

Estudo de revisão envolvendo 25 estudos experimentais e 15 ensaios clínicos, principalmente com cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) e *Lactobacillus* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*), evidenciou que esses probióticos podem contribuir para a eficácia em melhorar distúrbios psiquiátricos relacionados ao comportamento, como ansiedade, depressão, transtorno de espectro autista, distúrbio obsessivo-compulsivo, melhorando a capacidade de memória, espacial e não espacial (WANG et al., 2016).

Nesse contexto, conhecer e caracterizar este ecossistema tão diverso parece ser crucial para compreender o seu contributo para a saúde e para a doença. Identificar o que desregula o equilíbrio da comunidade microbiana, ou seja, o que provoca disbiose, num indivíduo ao longo do tempo, torna-se um passo importante para prever estados patológicos e para desenvolver novas terapêuticas (TILMANN et al., 2018)

Assim sendo, com a hipótese pacientes esquizofrênicos melhoram a sintomatologia psiquiátrica por sintomas positivos e negativos diante de dieta sem lactose, sem caseína e com adição de probióticos, e com base em estudos que foram referenciados afirmando a possível

relação entre eles, o presente trabalho tem como objetivo investigar alterações bioquímicas, inflamatórias e sintomatológica em pacientes com esquizofrenia mediante modulações dietéticas específicas, como a adição de probióticos a dieta. Vale salientar, que as internações por esquizofrenia vem aumentando nos últimos anos e constituem custo importante para o sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. No Hospital de referência em saúde mental no Estado do Ceará, tais internações passaram 16,8% em 2018 para 21,17% até o mês de junho de 2019, o que acarreta preocupação e ratifica a necessidade de se encontrar mecanismos de tratamento eficazes para tais pacientes, no sentido de reduzir as internações, o tempo de permanência no hospital e melhorar a qualidade de vida dos mesmos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar alterações bioquímicas, inflamatórias, e sintomatológicas em pacientes hospitalizados com esquizofrenia mediante uso de probiótico.

3.2 Objetivos específicos

- Traçar o perfil sociodemográfico e clínico do paciente com esquizofrenia;
- Padronizar a dieta oferecida ao paciente com esquizofrenia hospitalizado;
- Determinar o efeito do uso do probiótico em parâmetros bioquímicos (glicemia, perfil lipídico, ureia, creatinina, ALT, AST, proteína C reativa, cianocobalamina e minerais como cálcio, sódio, potássio, magnésio e ferro) de pacientes com esquizofrenia;
- Investigar o efeito do uso do probiótico no *status* inflamatório de pacientes com esquizofrenia através da determinação do dano oxidativo (níveis de malondialdeído, nitrito/nitrato e glutathiona reduzida);
- Comparar o uso do probiótico e o período de utilização com o quadro sintomatológico de pacientes com esquizofrenia;

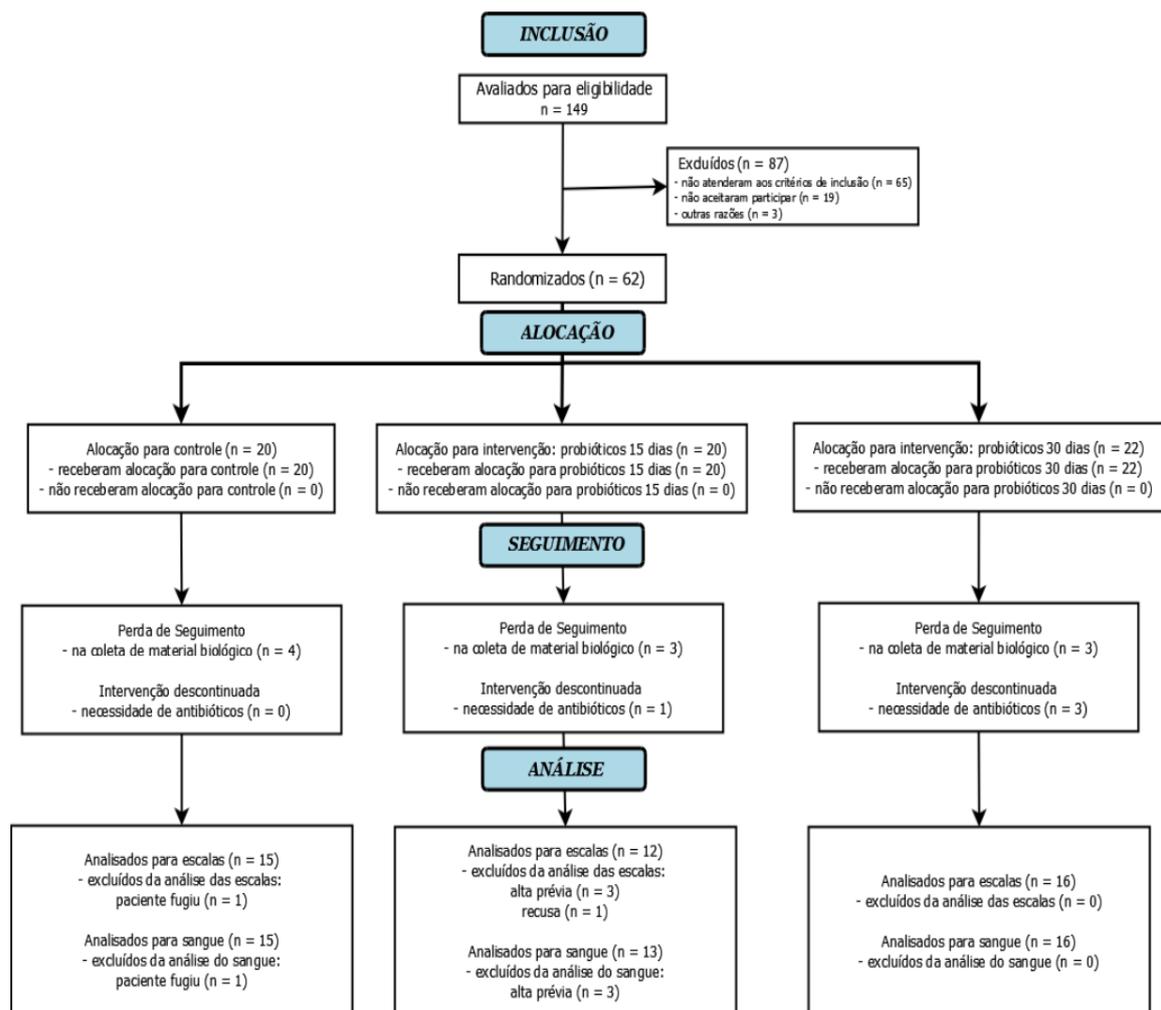
4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento da Pesquisa e período do estudo.

Estudo do tipo ensaio clínico de tratamento, fatorial, duplo cego, randomizado-controlado com 3 braços, realizado com pacientes portadores de esquizofrenia internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto – HSM com admissão compreendida entre 16 de janeiro e 5 março de 2019.

Para alcançar um alto padrão de relato, adotou-se as diretrizes do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) e a declaração que consiste em uma lista de verificação de 25 itens e um fluxograma de 4 fases para relatórios (CONSORT, 2010).

Figura 2: Consolidated Standards of Reporting Trials- CONSORT fluxograma do ensaio.



Fonte: O autor.

Para a sequência de randomização foi utilizado o website Randomization.com e com a utilização do método de randomização por blocos, o qual garante o equilíbrio no tamanho da amostra entre os grupos ao longo do tempo tornando-os mais homogêneos. Assim, originou-se 4 blocos de 12 pacientes sendo cada bloco composto por 4 pacientes de cada grupo (controle, probiótico 15 dias e probiótico 30 dias). Foi designado um profissional nutricionista específico para gerar a sequência de alocação randomizada, inscrever o paciente no respectivo código de randomização e grupo de intervenção, o que gerou uma listagem guardada em envelope lacrado ocultado até a finalização da coleta de dados do último paciente do estudo. Somente este profissional tinha a informação de qual paciente pertencia a qual grupo de intervenção, daí foi o mesmo profissional que, numa sala isolada do serviço de nutrição e dietética do hospital, fez a pesagem dos produtos utilizados (probiótico e maltodextrina) e distribuiu em saquetas transparentes com identificação apenas do nome do paciente, o que facilitou para que o serviço de cooperagem adicionasse o conteúdo das saquetas ao lanche do referido paciente, etapa esta sob supervisão de estudantes de nutrição. Estes últimos acompanharam tais dietas desde a sua elaboração e adição dos produtos até a distribuição e consumação pelo paciente na unidade de internação.

Por meio de um diário de campo contendo o nome dos pacientes os estudantes de nutrição anotaram aceitação e intercorrências que pudessem acontecer que interferisse no consumo da refeição pelo paciente. Dessa forma, todos os participantes da pesquisa, sejam pacientes, profissionais ou assessores, com exceção da nutricionista citada foram cegados para a intervenção realizada.

4.2 Local da Pesquisa

O Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM) é integrante da rede hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS) e dispõe de 240 leitos e três tipos de atendimento, um denominado de hospital-dia, outro de internação e os atendimentos ambulatoriais.

No hospital-dia há o atendimento de pacientes psicóticos e dependentes químicos, com disponibilidade de 60 leitos. Já os ambulatórios atendem em média 2100 pacientes/mês que são distribuídos nos seguintes tipos: ambulatório de psiquiatria geriátrica, núcleo de

transtornos ansiosos - NUTA, psicose de difícil controle, primeiro surto/crise, atendimento ambulatorial em sexualidade humana, epilepsia e transtornos do humor.

O atendimento de internação é realizado em uma unidade para desintoxicação (álcool e outras drogas), com 20 leitos para homens, e quatro unidades para pacientes psicóticos em crise, com 40 leitos cada, sendo duas para homens e duas para mulheres. Nestes, o atendimento é feito pela equipe multidisciplinar composta por médicos psiquiatras e clínicos, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, nutricionistas e psicólogos.

O critério de internação para pacientes com esquizofrenia é encontrar-se com sintomas psicótico com risco para ele ou outro. São internados em média 40 pacientes/mês com diagnóstico de esquizofrenia no HSM, sendo o tempo médio de internação de 38 a 40 dias.

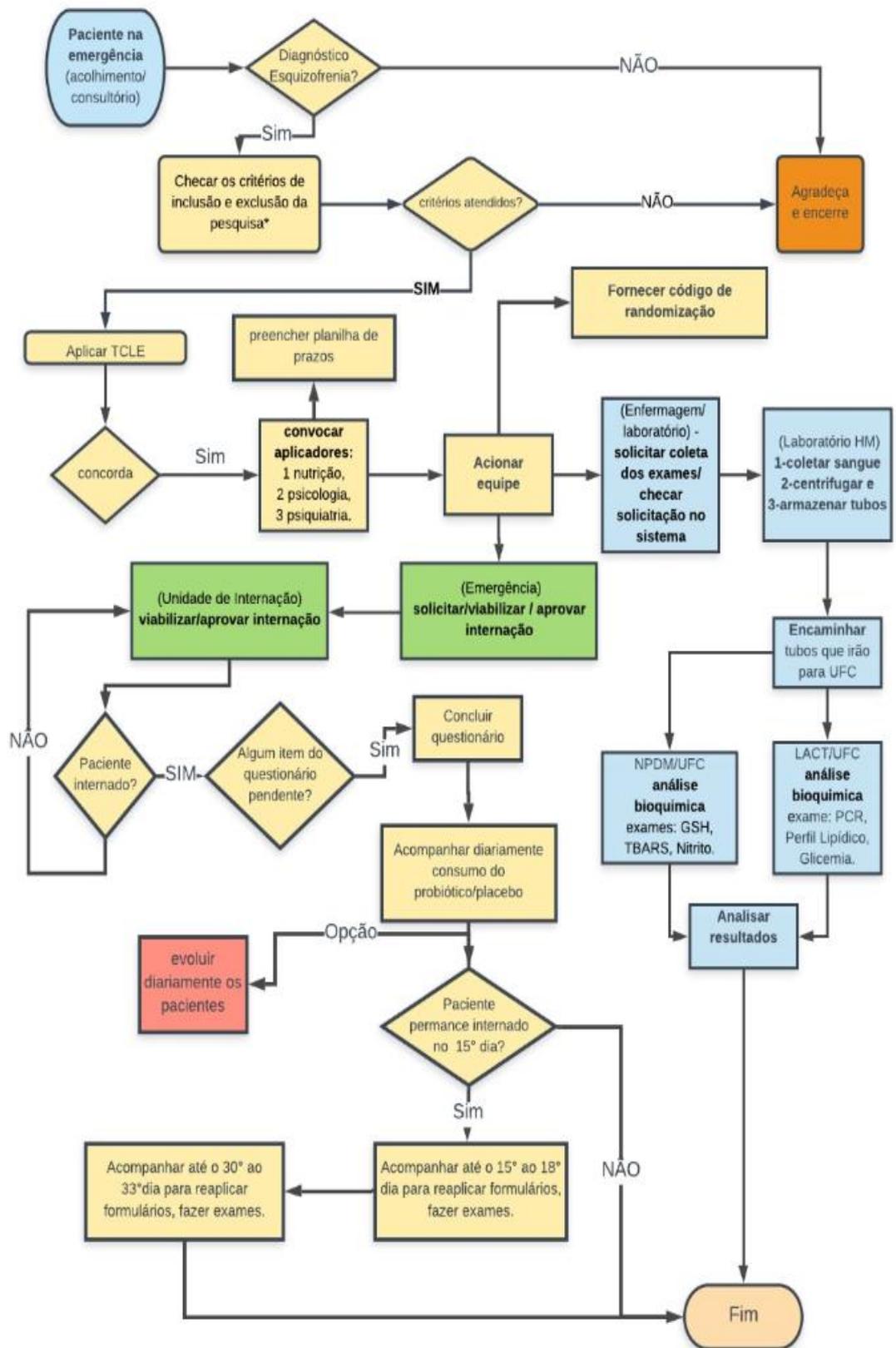
4.3 População e amostra do estudo

A população estudada foi composta de pacientes portadores de esquizofrenia, segundo o DSM-V (Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição), internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM), o que corresponde aproximadamente 38 pacientes por mês. A amostra foi composta por 48 pacientes distribuídos: controle (1) e grupos de intervenção (2 e 3). Não foi possível manter a proporção igual de pacientes por sexo em cada grupo em virtude de as internações de homens serem superiores a de mulheres, o que se justifica pelo prognóstico de mulheres ser melhor que de homens, conseqüentemente o sexo feminino tem menos reinternações psiquiátricas do que o sexo masculino.

O grupo controle foi composto por pacientes com esquizofrenia que receberam a dieta padrão oferecida pelo hospital, realizada as adequações nutricionais pertinentes. Os grupos experimentais foram os pacientes esquizofrênicos que tiveram sua dieta hospitalar acrescida da intervenção, que no caso é o probiótico.

Para realização do estudo formou-se uma equipe composta por médico psiquiatras e residentes de psiquiatria, enfermeiros e técnicos de enfermagem, nutricionistas e estudantes de nutrição e técnico de laboratório, cada um com funções específicas relacionadas a cada fase de coleta de dados da pesquisa, desde o recrutamento de pacientes, seleção, alocação e seguimento com suas etapas de coleta de dados. Para tanto foi elaborado um algoritmo para que cada integrante soubesse sua função e a integração com as demais (figura 3), a fim de evitar perda de amostra

Figura 3: Algoritmo para coleta de dados do ensaio.



Fonte: O autor.

O recrutamento de pacientes para a pesquisa iniciou-se na emergência do hospital HSM. A medida que era atendido pelo médico psiquiatra e havia diagnóstico de esquizofrenia (laudo com CID F20) e indicação para internação os profissionais da emergência acionavam a equipe da pesquisa. Em geral os nutricionistas e estudantes de nutrição, que por abordagem direta, convidava o paciente a participar do estudo, informando-o o objetivo, os riscos e benefícios, como descrito no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No momento do recrutamento eram investigados os critérios de inclusão e exclusão do estudo, a fim de dá prosseguimento as etapas subsequentes de providência do leito de internação, efetivação da internação, coleta dos dados da pesquisa em si.

4.4 Critério de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes internados no Hospital de Saúde Mental de Messejana (HSM) com diagnóstico de esquizofrenia segundo DSM-V conforme aplicação do questionários SCID-V validado em língua portuguesa, idade entre 18 e 60 anos, do sexo feminino e masculino.

4.5 Critério de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de doenças autoimunes, doenças inflamatórias crônicas, doenças sistêmicas graves, uso de antibióticos, outras patologias psiquiátricas associadas, patologias clínicas associadas ao trato gastrointestinal, uso de terapia imunossupressora, uso de álcool ou drogas de abuso. Também se excluiu pacientes gestantes. No caso de acompanhantes com problema cognitivos, a assistente social do hospital solicitou outro acompanhante para responder a pesquisa.

4.6 Procedimentos de intervenção

Inicialmente a dieta recebida pelo paciente foi padronizada levando em consideração as recomendações nutricionais pertinentes segundo sexo, idade, fator injúria e fator atividade de modo a atender às necessidades nutricionais dos mesmos e evitar o viés de ingestão alimentar diversificada durante o estudo.

4.6.1 Avaliação dietética e standardização

As avaliações dietéticas foram realizadas com base na bateria de cardápios pré-estabelecida pelo serviço de alimentação para os pacientes do estudo, no qual tem descrito os alimentos e a quantidade planejada para a ingestão dos pacientes. Tais avaliações foram necessárias para a padronização da oferta de nutrientes aos pacientes, visto que este é um fator de viés em estudos dessa natureza. Esse processo é conhecido como standardização, onde são analisados e padronizados todos os componentes de um cardápio de acordo com as recomendações nutricionais para o público em questão, no caso do estudo, consideraram-se as recomendações para população adulta sadia, pelo fato de não existirem recomendações nutricionais para este público específico.

Para análise nutricional da dieta planejada foram anotadas as quantidades de alimentos e bebidas planejadas/consumidas pelos pacientes do hospital, sendo conferidas as informações garantindo maior precisão das porções ingeridas. Posteriormente, os registros alimentares com todos os alimentos que constam nos cardápios foram analisado em programa computadorizado por meio de tabela nacional (TACO, 2011) e internacional (USDA, 2013) de composição de alimentos. A utilização da tabela TACO segue o fato dela ser uma tabela brasileira de importante utilização nos meios acadêmico e científico, bem como por apresentar a composição dos alimentos cultivados no país, de acordo com as condições climáticas e de solo. As porções de alimentos que não foram quantificados no cardápio foram, criteriosamente, pesados em balança eletrônica de precisão de 2kg com graduação de 0,1g (marca Sartorius) a fim de que se tenha a análise quantitativa real de energia e de nutrientes.

A avaliação dietética dos cardápios na tabela TACO permite avaliar macro e micronutrientes, vitaminas e minerais. Dessa forma, foram analisados energia, carboidratos, proteínas e lipídios, ácidos graxos (monoinsaturados, poli saturados, saturados e trans), alfa-tocoferol (vitamina E), cálcio, cobre, colesterol, equivalente de folato, ferro, fibra alimentar, fósforo, magnésio, manganês, niacina, potássio, riboflavina, sódio, tiamina, vitamina A, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, vitamina D, e zinco. Também, foi utilizada a tabela USDA (2013) para quantificar o selênio, magnésio e zinco dos alimentos, visto que este mineral participa de processos metabólicos importantes na esquizofrenia e a TACO não tem o recurso para análise. As análises utilizando as duas tabelas permitem também uma investigação da quantidade de nutrientes antioxidantes oferecidos aos pacientes, dessa forma, os teores de vitaminas (A, E e C) e minerais antioxidantes (Zn, Mn, Cu e Se) dos alimentos

das dietas foram identificados, sendo o total da ingestão *per capita* diária de cada nutriente antioxidante calculado pela soma do teor de cada alimento.

Após a investigação dos nutrientes presentes a dieta do hospital foi classificada se estas encontram-se dentro do preconizado pelo AMDR (*Acceptable Macronutrients Distribution Range*) a qual estabelece suprimento de nutrientes essenciais, e classifica a ingestão em abaixo, acima ou dentro do intervalo estabelecido. Segundo a AMDR, os intervalos aceitáveis dos macronutrientes em % do Valor Calórico Total, para adultos são: Carboidratos 45-65%; proteínas 10-35% e lipídios 20-35%. Para a avaliação da ingestão dietética da vitamina e minerais foram utilizados os parâmetros segundo o *Institute of Medicine Dietary Reference Intake* (DRI) (USDA 2013), considerando os valores do requerimento médio estimado (*Estimated Average Requirement- EAR*). A EAR é indicada para a avaliação da ingestão de nutrientes uma vez que esta representa a mediana da necessidade de um nutriente. A interpretação simplificada da EAR indica que, se a ingestão é menor que a EAR, há necessidade de implementar intervenção, uma vez que é uma estimativa da prevalência de inadequação de ingestão. Visto esta necessidade de intervenção, as dietas foram adequadas nutricionalmente a fim de que se atingisse valores aproximados de EAR para cada nutriente em questão, sobretudo os oligominerais como Mn, Fe, Cu, Zn, Se e Ca, os quais se encontram alterados em pacientes esquizofrênicos. Quando não houve valores disponíveis de EAR foi considerado valores do nível de ingestão diária recomendada (*Recommended Dietary Allowance- RDA*).

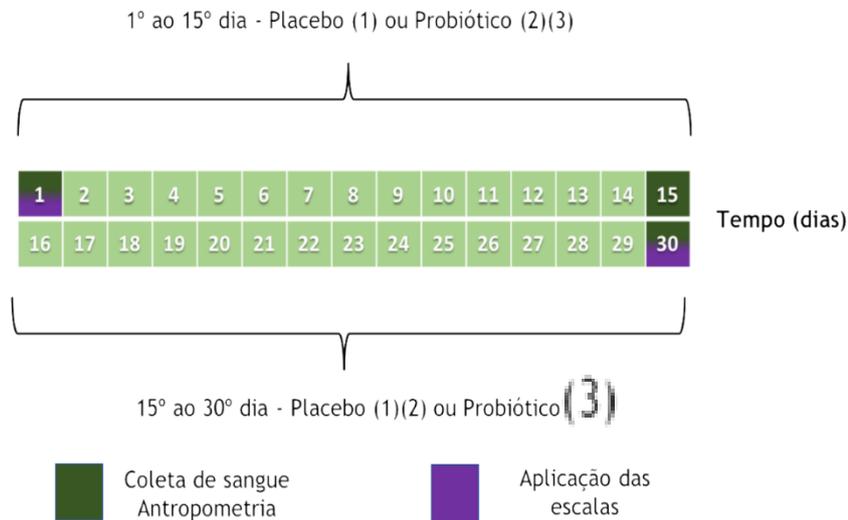
A RDA é a quantidade de nutriente suficiente para atender à necessidade de aproximadamente 97% a 98% dos indivíduos saudáveis de um grupo em determinado estágio de vida e gênero. Vale salientar, que o método mais simples para avaliar a probabilidade de adequação de nutrientes é a abordagem qualitativa que recomenda que, se a ingestão do nutriente for menor que a EAR, esta deve ser implementada; se estiver entre a EAR e a RDA, existe risco de inadequação, e provavelmente a ingestão deva ser aumentada; e se estiver acima da RDA, e, ao mesmo tempo, um número expressivo de dias de consumo alimentar tiver sido avaliado, então é pouco provável que a ingestão do indivíduo seja inadequada.

A ingestão das refeições pelo paciente foi acompanhada por meio de um diário de campo, onde foram registrados fatores relacionados à recusa de alimentos.

Quanto à adição de probiótico, o grupo 1 (controle) recebeu dieta hospitalar padronizada e durante todo período de internação (1º ao 30º dia) um placebo composto por maltodextrina (2 gramas) com diluição e administração igual ao grupo experimental. Os grupos de intervenção 2 e 3 receberam a mesma dieta padronizada desde a admissão

acrescidas de probiótico, sendo que o grupo 2 recebeu o probiótico do primeiro ao 15º dia de internação e o grupo 3 recebeu do primeiro até 30º dia de internação (figura 4).

Figura 4: desenho experimental do procedimento de intervenção do ensaio clínico.



Assim, os pacientes internados foram subdivididos de acordo com os seguintes grupos:

Grupo 1 - Grupo controle: Dieta hospitalar padronizada com placebo desde o primeiro dia de internação até o 30º dia.

Grupo 2: Dieta hospitalar padronizada com probiótico apenas do primeiro dia de internação até 15º dia, continuando com dieta até o 30º dia

Grupo 3: Dieta hospitalar padronizada com probiótico desde o primeiro dia de internação até o 30º dia.

O probiótico adicionado à dieta dos grupos 2 e 3 compreendeu uma formulação comercial de bactérias lácteas liofilizadas (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) na quantidade de 1 sachê/dia (2 gramas) cuja composição é *Lactococcus lactis* LL23, *Lactobacillus casei* Lc11, *Lactobacillus acidophilus* La14, *Bifidobacterium bifidum* Bb06 e *Bifidobacterium lactis* BL04 (10^9 unidades formadoras de colônia/sachê).

Os produtos para tratamento foram indistinguíveis em termos de pacote, cor, sabor e consistência. O serviço de copeiragem foi orientado para dissolver o conteúdo da saqueta (2 gramas) em 100 – 200 ml de suco de fruta gelado, servido no lanche da tarde. O serviço de copeiragem do hospital não soube qual paciente foi administrado o probiótico ou o placebo (cego), a fim de evitar viés na pesquisa.

4.7 Coleta de dados

4.7.1 Avaliações clínicas

Para avaliação da evolução clínica foram considerados dados dos prontuários dos pacientes, levando em consideração aspectos clínicos e psiquiátricos gerais, como os tipos de medicamentos, participação nas atividades propostas na unidade pelos profissionais que os atendem, sinais vitais (aferição de pressão arterial) e complicações de natureza clínica e/ou psiquiátrica adversas registradas nos prontuários. As informações foram apontadas na ficha de registro de evolução clínica.

Cada paciente e/ou responsável foi entrevistado no início do estudo (entrevista clínica padrão) por meio da aplicação de um questionário sociodemográfico próprio do hospital, abrangendo informações relacionadas à idade de início da doença, número de hospitalizações, dose e tipo de antipsicóticos e de outros psicofármacos em uso, história escolar e ocupacional, doenças pregressas etc. Também, nesse momento foram aplicadas as seguintes escalas de avaliação clínica validadas no idioma português:

- Escala de Impressão Clínica Global - CGI-SCH (GUY, 1976)
- Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada (BPRS-A) (WOERNER, 1988);
- Escala Calgary para Depressão em pacientes com Esquizofrenia (ADDINGTON, 1990);
- PANSS (Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa; KAY, 1987)

A CGI foi utilizada para obter uma impressão clínica do paciente. Essa escala classifica o paciente esquizofrênico de acordo com as diferentes possibilidades de gravidade assumidas nas seguintes categorias: normal (1), borderline (2), levemente doente (3), moderadamente doente (4), marcadamente doente (5), severamente doente (6) e extremamente doente (7).

A BPRS foi incluída neste estudo por ser um instrumento internacionalmente utilizado, permitindo comparações entre estudos, e por ser especialmente desenhada para pesquisa nas psicoses. Além de que, essa escala foi desenvolvida para estudos sobre tratamentos farmacológicos em pacientes internados, o que se aplicou na presente investigação. Também, foi utilizada a BPRS-A com 18 itens (WOERNER, 1988), na tradução

feita por Antonio Zuardi para o português (ZUARDI, 1994), com a modificação proposta por Romano & Elkis (1996) que mantiveram os sete níveis de gravidade da BPRS original, porém com um intervalo entre os escores de zero a seis. Essa proposta visa evitar o erro do tipo II, conforme demonstrado por Thompson *et al.* (1994). Segundo este autor, a porcentagem de resposta depende da escala usada. A escala de um a sete leva a uma diminuição da probabilidade do número de respondedores, favorecendo aqueles com escores mais altos de psicopatologia. Na versão original, pessoas sem psicopatologia, por exemplo, apresentam pelo menos 18 pontos na BPRS. Quando se usa uma escala indicando ausência de psicopatologia pelo valor mínimo 'zero', a probabilidade de resposta fica menos influenciada pelo nível inicial de psicopatologia. Esses foram os motivos que impulsionaram a seleção da versão modificada por Romano e Elkis em 1996 neste estudo.

A escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) foi incluída neste estudo por ser uma escala na qual os sintomas são mais discriminados, e por incluir um número amplo de escores, que reflete mesmo pequenas variações na intensidade da psicopatologia (FENTON, 1992). Vessoni (1993) traduziu e adaptou a PANSS para o português, avaliando a confiabilidade dessa tradução. A separação entre sintomas negativos e sintomas positivos permite especificar de qual grupo de sintomas os achados derivam evitando simplesmente associá-los à gravidade global da doença. Nenhuma outra escala permite identificar qual a predominância relativa entre o grupo dos sintomas positivos e negativos. A PANSS contém todos os 18 itens da BPRS, da qual é derivada, e com ela compartilha elevada confiabilidade. A subescala negativa é composta pelos seguintes itens: Retraimento emocional; Embotamento afetivo; Contato pobre; Dificuldade de pensamento abstrato; Falta de espontaneidade; Pensamento estereotipado. A escala completa da PANSS é composta por 30 itens divididos em 3 grupos: escala de sintomas positivos, negativos e geral. O tipo sintomatológico do sujeito é determinado de acordo com a pontuação em cada uma das escalas, cada item podendo receber pontuação de 1 (ausente) a 7 (extremamente grave). Caso três ou mais sintomas recebam pontuação maior ou igual a 4 na escala positiva e menos que três sintomas na escala negativa, a sintomatologia é do tipo Positiva. Caso três ou mais sintomas recebam pontuação maior ou igual a 4 na escala negativa e menos que três sintomas na escala positiva, a sintomatologia é do tipo Negativa. Caso três ou mais sintomas recebam pontuação maior ou igual a 4 em ambas as escalas, a sintomatologia é do tipo Mista. Quando os critérios anteriores não se aplicam, é classificada como Nenhum Tipo

A Escala de Calgary foi utilizada pelo fato de ser específica para depressão em pacientes com esquizofrenia. Ela consegue fornecer uma medida válida de depressão, distinguindo

satisfatoriamente sintomas depressivos de sintomas negativos ou extrapiramidais (ADDINGTON *et al.*, 1993). Também, vale salientar que em paciente esquizofrênico a resolução do quadro agudo torna o sintoma depressivo mais perceptível pelo clínico. A Escala de Calgary foi elaborada para refletir a presença de depressão, independente de outras dimensões psicopatológicas tanto em períodos agudos quanto em estágios residuais; é composta por oito perguntas seguidas por um item de observação. A versão brasileira da escala foi adaptada, e sua confiabilidade e validade confirmadas (BRESSAN *et al.*, 1998).

Na presente estudo as escalas foram aplicadas no momento inicial (até o 3º dia de admissão) e final (a partir do 15º ao 30º dia de internação).

4.7.2 Avaliações antropométricas

As variáveis antropométricas utilizadas foram de natureza quantitativa contínua (peso, altura, idade). Foi calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC), para acompanhamento nutricional dos pacientes durante o curso da pesquisa. Para classificação do estado nutricional foi utilizado como parâmetro o preconizado pela World Health Organization (WHO, 2000) (Quadro 2).

Também foi aferida a medida da Circunferência Abdominal (CA), que de acordo com WHO (2000) é a medida no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca, sendo este indicador um bom preditor de risco para doenças metabólicas. O padrão de referência segue descrito no quadro 3.

Quadro 2: Classificação do estado nutricional pelo IMC.

IMC (Kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
< 18,5	Baixo Peso
18,5 – 24,5	Peso normal
≥ 25,0	Sobrepeso
25,0 a 29,9	Pré-obeso
30,0 a 34,9	Obeso I
35,0 a 39,9	Obeso II
≥ 40,0	Obeso III

Fonte: WHO, 2000.

Quadro 3:Risco de complicações metabólicas em homens e mulheres de acordo com a circunferência abdominal.

Risco de complicações metabólicas	Circunferência Abdominal (cm)	
	Homem	Mulheres
Aumentado	≥ 94	≥ 80
Aumentado substancialmente	≥ 102	≥ 88

Fonte: WHO, 2000.

As medidas foram aferidas no 1º, 15º e 30º dias de acompanhamento, sendo os dados registrados na ficha de acompanhamento dos dados antropométricos. Para avaliação da evolução nutricional foi levado em consideração os resultados obtidos nas avaliações antropométricas acrescido dos exames bioquímicos descritos no próximo tópico.

4.7.3 Avaliações bioquímicas

As avaliações bioquímicas possibilitaram investigar nos pacientes esquizofrênicos marcadores do metabolismo da glicose (Glicemia), do metabolismo de lipídios (colesterol total e lipoproteínas) biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa;) Marcadores de estresse oxidativo (TBARS, Nitritos. GSH) em pacientes esquizofrênicos que receberam dieta padronizada com e sem adição de probióticos.

4.7.3.1 Coleta das amostras

Após 12 horas de jejum, foram coletados, por um técnico de enfermagem especializado, 12 mililitros de sangue de cada paciente por punção venosa e depositados em tubos de coleta a vácuo em três frações do sangue total: um tubo contendo anticoagulante (hematologia) e dois tubos sem anticoagulante (bioquímica e estresse oxidativo). Cada tubo foi identificado com etiqueta contendo o nome do paciente, código de randomização e a letra inicial da etapa da pesquisa (I: etapa Início; M: etapa Meio; F: etapa Fim) e instituição/laboratório a qual se destinava. Após a coleta o sangue foi centrifugado (3000xg durante 10 min) para a obtenção do soro que foi armazenado a -20°C no freezer do laboratório do hospital até o transporte para os locais de realização dos exames (Quadro 4). O transporte do material deu-se em caixas térmicas contendo bolsas de gelo com os tubos de ensaio fixados em suporte de isopor, com tempo de aproximadamente 40 minutos até o local de destino.

Cada caixa foi numerada e acompanhou uma listagem contendo a remessa, a data, os nomes e códigos dos pacientes e data de recebimento pelo local.

A coleta de sangue foi realizada em cada paciente no início dos acompanhamentos (até o 3º dia de admissão no hospital), no meio (no 15º dia de admissão) e no final do acompanhamento (no 30º dia de admissão).

Quadro 4: Laboratórios de realização das análises de sangue dos pacientes do ensaio clínico.

Laboratório	Análise realizada
Laboratório do HSM	hemograma completo, proteínas totais, ureia, creatinina, TGO (AST), TGP (ALT), cálcio, sódio, potássio, magnésio, ferro, vitamina B12
Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológica - LACT da UFC	glicose, triglicerídeos, colesterol total, LDL, VLDL, HDL, e PCR
Laboratório de Neuropsicofarmacologia – NPD	TBARS, GSH e Nitrito

HSM: Hospital de Saúde Mental de Messejana. LACT: Laboratório de análises Clínicas e Toxicológicas. UFC: Universidade Federal do Ceará. NPDM: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos. TGO/AST: Transaminase Glutâmico Oxalacética/Aspartato Aminotransferase. TGP/ALT: Transaminase Glutâmico Pirúvica/Alanina Aminotransferase. LDL: Lipoproteína de baixa densidade. VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade. HDL: Lipoproteína de alta densidade. PCR: Proteína C Reativa. TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. GSH: Glutathiona reduzida.

4.7.3.2 Ensaio para glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações

Para os ensaios, alíquotas de 1mL de soro foram separadas para a realização das dosagens bioquímicas de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triacilglicerol e glicose. Empregaram-se kits comerciais da Bioclin com técnicas padronizadas, baseadas em métodos enzimáticos e colorimétricos, por espectrofotometria (autoanalisador bioquímico Bs 120, Mindray), segundo as recomendações do fabricante.

Os valores de referências de glicemia segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD (2017) segue tabela abaixo:

Tabela 2: Valores de referência de glicemia (SBD, 2017).

Categoria	Referência (mg/dL)
Normoglicêmico	< 100
Pré-diabéticos	≤ 100 e > 126
Diabéticos	≥ 126

Os valores de referências de perfil lipídico para adultos (maiores de 20 anos) segue recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia –SBC (2017) na tabela abaixo:

Tabela 3: Valores de referência e do alvo terapêutico do perfil lipídico (adulto > 20 anos). SBC, 2017.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total†	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175‡	Desejável
Categoria de risco			
	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
LDL-c	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
Não HDL-c	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

* Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; † colesterol total > 310 mg/dL há probabilidade de hipercolesterolemia familiar; ‡ Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante faz outra prescrição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e deve ser considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório clínico.

4.7.3.3 Ensaio para quantificação de Proteína C reativa ultrasensível (PCR)

A determinação quantitativa da proteína C-reativa ultrasensível foi realizada por meio de turbidimetria automatizado (autoanalisador bioquímico Bs 120, Mindray), cujo princípio analítico é o método turbidimétrico com látex aprimorado. A presença ≥ 5mg de PCR na amostra causa aglutinação das partículas de látex cobertos com anticorpos antiproteína C-reativa (anti- PCR). O grau de aglutinação é proporcional a concentração de proteína C-reativa na amostra. Esse processo de aglutinação baseia-se na detecção ótica de partículas

muito pequenas suspensa em meio líquido, formando imunocomplexos. Valor de referência para prova inflamatória normal é $< 0,5\text{mg/dL}$ (5mg/L). (LIMA et al., 2007).

4.7.3.4 Ensaio para avaliação do TBARS

Para a avaliação TBARS, segundo Draper e Hadley (1990), $50\mu\text{L}$ de soro das amostras foram misturadas sucintamente com $100\mu\text{L}$ de ácido tricloroacético a 30% (TCA) e $50\mu\text{L}$ de ácido Tiobarbitúrico - TBA a 0,73% (4,6-di-hidroxi-pirimidina-2-tiol). Esta mistura foi então aquecida em banho-maria (95°C) durante 60 min, e centrifugada a $825g$, a 4°C , durante 10 min. Em seguida, retirou-se $150\mu\text{L}$ de amostra para adição em microplaca para leitura a 535 nm. Foi realizada uma curva analítica de concentração de MDA e os resultados foram expressos como ng equivalentes de malondialdeído/ ml.

4.7.3.5 Ensaio para avaliação do Nitrito

Para a dosagem de nitrito foi seguido a metodologia de Green et al., (1982), onde $100\mu\text{L}$ do Reagente de Griess (ácido fosfórico 5%, sulfonilamida 1% em ácido fosfórico 5%, NEED 0,1% e água destilada) foram adicionados a $100\mu\text{L}$ do soro dos pacientes e incubados a temperatura ambiente por 10 min. Em seguida, foi feita a leitura espectrofométrica à 540 nm e os dados expressos em nM/L.

4.7.3.6 Ensaio para avaliação da Glutathiona reduzida (GSH)

A determinação da concentração de GSH baseou-se na reação do reagente de Ellman, o 5,5'-ditiobis 9ácido 2-nitrobenzóico (DTNB) com o tiol livre originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. Para o preparo das amostras, foi adicionado em um microtubo o equivalente a $65,57\mu\text{L}$ de amostra + $52,45\mu\text{L}$ de água destilada + $13,11\mu\text{L}$ de TCA 50% e centrifugado (5000 rpm , 4°C , 15 min) com material mantido resfriado durante todo o ensaio.

Para o preparo das placas, foi adicionado $131,14\mu\text{L}$ do Tris HCl $0,04\text{M}$ + EDTA $0,05\text{M}$ em cada poço da microplaca. Posteriormente, adicionou-se $65,57\mu\text{L}$ de amostra ou padrão e, imediatamente antes da leitura, foi acrescentado $3,27\mu\text{L}$ DTNB. A medida do produto de reação formado foi feito por leitura da absorbância a 412nm , e a concentração da

glutathiona reduzida foi expressa em ng de GSH/ml, conforme descrito por Sedlak e Lindsay (1968).

4.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas pelo *Programa Statistical Package for the Social Sciences*- SPSS versão 20.0, licença número 10101131007. Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para testar normalidade das variáveis. A associação entre variáveis foi feita pelo teste de razão de verossimilhança, e a correlação linear pelo coeficiente de correlação de Pearson. Para as comparações de duas médias foram utilizados o teste t-Student para amostras dependentes e independentes e os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon. Para as comparações de três ou mais grupos, empregaram-se os testes ANOVA, Kruskal-Wallis e Friedman. Para todas as análises inferenciais foram consideradas como estatisticamente significantes aquelas com $p < 0,05$

Vale salientar que na análise estatística da pesquisa, não foi possível a estratificação da maioria das variáveis segundo o sexo, pois, em virtude dos desvios padrões elevados e do número amostral reduzido de homens e mulheres em cada grupo investigado, o teste estatístico tende a zero. Isso se deve ao fato de que no cálculo do t de Student para amostras não pareadas, o denominador é a raiz quadrada da razão entre o quadrado do desvio padrão e o número amostral, razão esta que será muito alta, fazendo que o t tenda a 0.

4.9 Aspectos éticos

Na realização desta pesquisa, obedeceu à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), que regulamenta os aspectos ético-legais da pesquisa em seres humanos, mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Plataforma Brasil) sob o número de parecer 2.974.118.

5 RESULTADOS

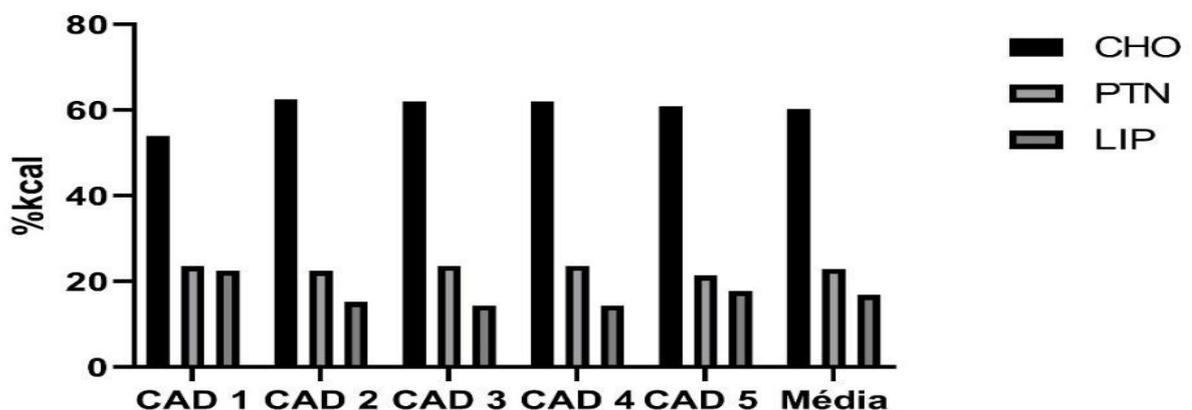
5.1 Padronização das dietas dos pacientes

A análise nutricional da bateria de cardápio habitual do hospital composto por 65 preparações dietéticas distribuídas em 5 semanais com diferentes possibilidades de combinações e servidas aos pacientes com esquizofrenia, apresentou uma média calórica de $1810,37 \pm 180,62$ valor aquém daquele considerado de dieta normocalórica (2.000 kcal).

Quanto à distribuição de macronutrientes, em relação aos lipídios a média percentual foi de $16,83 \pm 3,10$ em relação às calorias totais da dieta (gráfico 1). Ao se verificar a distribuição percentual de lipídios nos diferentes cardápios analisados verificou-se que apenas um cardápio atendia as recomendações (20 a 35%), representando 22,49% das calorias totais da dieta (cardápio 1).

Quanto aos carboidratos da dieta ofertado pelo hospital verificou-se, em toda a bateria de cardápios, quantidades que atendiam ao intervalo recomendado (45 a 65%), representando média percentual de $60,25 \pm 3,19$. Também, o percentual protéico das dietas seguiu as recomendações (10 a 35%), atingindo média percentual de $22,9 \pm 0,90$.

Gráfico 1: Análise de macronutrientes de cardápios de pacientes com esquizofrenia internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto em junho de 2018. Fortaleza-CE, 2018.



CHO: Carboidratos; PTN: Proteínas; LIP: Lipídios; CAD: Cardápios.

Em relação aos minerais analisados (quadro 5), percebe-se que cálcio não se adequou em qualquer dos cardápios em estudo, correspondendo a menos da metade da recomendação de 1000mg da RDA. O potássio também obteve valores abaixo da RDA de 4700mg. Salienta-se que os valores de EAR não estão disponíveis para estes minerais, daí utilizou-se a RDA para efeito investigatório.

Quadro 5: Análise de vitaminas e minerais da dieta de pacientes esquizofrênicos internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto em junho de 2018. Fortaleza-CE, 2018.

Vitaminas e Minerais	CAD 1	CAD 2	CAD 3	CAD 4	CAD 5	MÉDIA	DP	Recomendações
Ca(mg)	353,46	378,38	582,39	582,39	433,61	466,05	98,47	1000*
P(mg)	1.373,90	1.058,43	1.211,06	1.211,06	882,95	1.147,48	165,68	580
Fe (mg)	11,58	9,79	13,96	13,96	10,37	11,93	1,75	6 - 8,1
Na (mg)	3.245,15	2.906,86	2.522,38	2.522,38	2.919,05	2.823,16	273,94	1.500*
K(mg)	2.197,83	1.894,94	1.472,44	1.472,44	1.879,22	1.783,37	278,12	4.700*
B1 (mg)	0,83	1,10	1,35	1,35	0,83	1,09	0,23	1 - 0,9
B2 (mg)	0,88	1,04	1,19	1,19	1,09	1,08	0,11	1,1 - 0,9
Niacina (mg)	35,11	17,87	18,78	18,78	22,00	22,51	6,46	12 a 11
Vit. A (mcg)	386,75	157,75	202,07	202,07	281,31	245,99	80,88	625 - 500
Vit. C (mg)	54,63	765,39	425,14	425,14	612,76	456,61	238,03	75 - 60
Se (µg)	224,03	356,68	260,5	307,58	280,23	285,80	44,69	55 - 45
Zn (mg)	9,79	22,87	20,61	52,48	23,63	25,88	14,20	11 - 6,8
Mg (mg)	93,68	140,69	118,39	133,05	122,51	121,66	16,04	400 - 255

*Recomendações segundo RDA.

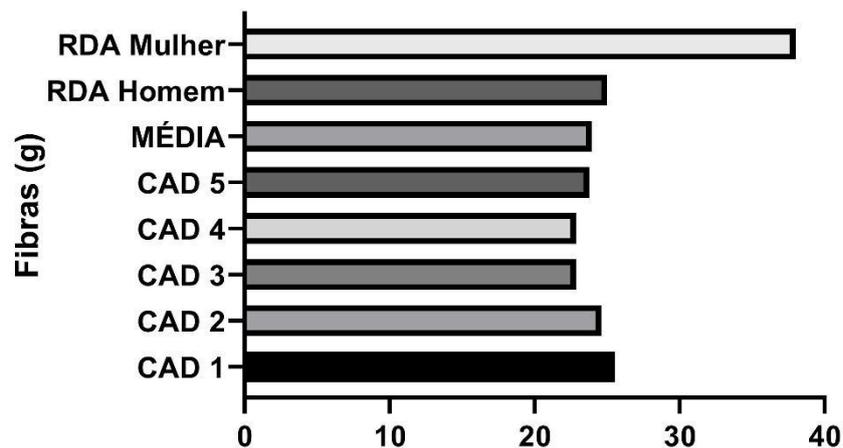
Legenda- Ca: Cálcio; P: Fósforo; Fe: Ferro; Na: Sódio; K: potássio; B1: Tiamina; B2: Riboflavina; Vit. A; Vitamina A; Vit. C: Vitamina C; Se: Selênio; Zn: Zinco; Mg: Magnésio.

Quanto ao ferro, mesmo possuindo diferentes recomendações de acordo com o sexo (6,0mg para homens e 8,1 mg para mulheres segundo EAR), apresentou-se adequado em todos os cardápios investigados. O fósforo, mineral também analisado, apresentou 100% de adequação em relação a EAR, assim como o sódio cujos valores das dietas quase que dobrou o recomendado pela RDA de 1500mg.

Dentre as vitaminas antioxidantes analisadas no estudo, percebe-se em 100% dos cardápios uma inadequação quanto vitamina A, contrariamente a vitamina C a qual revelou-se adequada em todos dos cardápios, assim como a vitaminas do complexo B (B1, B2 e Niacina).

Em se tratando das fibras a EAR não disponibiliza indicação, dessa forma ao avaliar segunda a RDA, que recomenda um consumo de 25g/dia para homens e 38g/dia para mulheres, verificou-se que apenas 80% dos cardápios não atingiam as recomendações para homens e 100% não atingiam para mulheres (gráfico 2), estando os valores de fibras baixos nas dietas com média de $23,38 \pm 1,04g$.

Gráfico 2: Análise de fibras dos cardápios de pacientes com esquizofrenia internada no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto em junho de 2018. Fortaleza-CE, 2018



Legenda: CAD, cardápio; RDA, Recomendação diária

Após a análise dos cardápios as dietas foram padronizadas de acordo com as recomendações nutricionais. A padronização deu-se de forma quantitativa, pelo aumento nos per capita dos cardápios pré-estabelecidos e qualitativa, pela substituição e/ ou adição de alimentos favoráveis a adequação dos nutrientes necessários (Ca, Mg, Vit A, K). Dessa forma, adicionou-se aos cardápios uma maior quantidade de leite, frutas e vegetais amarelos e verdes escuros, aveia e fígado e aumentou-se quantidade de laranja e banana cuja frequência aumentava os níveis de potássio das dietas e assim atingiu-se as recomendações nutricionais preconizadas e referidas acima.

5.2 Características dos pacientes do ensaio clínico

De 149 pacientes admitido para internação com diagnóstico de esquizofrenia de janeiro a março de 2019 e submetidos a triagem, 87 (58,4%) foram excluídos 14 (9,4%) foram perdidos no seguimento, ficando 48 (32,2%) elegíveis para a randomização. Destes 32 receberam suplementação com probiótico, sendo 16 por um período de 15 dias e os outros 16 por um período de 30 dias ininterruptos. O restante dos pacientes (16) recebeu o placebo (grupo controle). Dos 48 participantes inicialmente inscritos no estudo, 44 seguiram e completaram o protocolo até o final (Figura 2). Um paciente do grupo probiótico 15 dias recusou responder as escalas de sintomatologia na fase final.

O perfil sociodemográfico dos pacientes da pesquisa retratou uma média de idade de $38,5 \pm 10,7$ variando de 18 a 59 anos, com a maioria do gênero masculino (64,6%), com início da doença em idade ainda jovem de $20,97 \pm 9,63$ e possuíam ensino fundamental completo (31,3%). Quanto ao número de internações a mediana foi de 5 internações sendo um pouco menor nas mulheres (4) do que nos homens (5) (tabela 4). Ressalta-se que apenas 12,5% (6) da amostra era a primeira internação.

Tabela 4: Características dos pacientes com esquizofrenia randomizados segundo os grupos de probióticos e controle.

Característica	Tratamento			P valor ^c
	Controle (n=16) ^a	Prob15 (n=16) ^a	Prob30 (n=16) ^a	
Idade - anos	37,19 ± 9,30	40,75 ± 10,99	37,69 ± 11,85	0,602
Sexo Masculino – n° (%)	11/16 (69)	9/16 (56)	11/16 (69)	0,695
Idade de início da doença - anos	25,00 ± 9,92	18,92 ± 10,54	18,87 ± 7,86	0,157
Id. Início Trat.	27,00 ± 12,27	28,75 ± 15,12	22,87 ± 10,26	0,413
N° de Int. ^b	4	5	5	

Legenda: Prob15, grupo probiótico 15 dias; Prob30, grupo probiótico 30dias. Id. Início Trat. Idade de início do tratamento; N° Int., número de internações.

^a As colunas mostram a Média ± Desvio Padrão para todas com exceção do sexo masculino.

^b Realizado mediana.

^c teste qui-quadrado de Pearson

As internações dos pacientes esquizofrênicos deram-se na emergência do hospital da pesquisa mediante critérios médicos como risco para si e para outros ou crise intensa. O diagnóstico do tipo de esquizofrenia é difícil, pois se faz necessário uma observação mais contundente por um período considerável, daí a maioria dos pacientes (58,3%) do estudo não foi diagnosticados na subcategoria, já entre os que foram o tipo paranoide se sobressaiu representando 55%, o que equivale a 22,9% do total de pacientes do estudo.

5.3 Análises antropométricas

As avaliações antropométricas retrataram em relação ao IMC que o estado nutricional predominante no início do seguimento nos grupos controle e probiótico 15 dias foram de eutróficos, sendo representado por 42,86% e 40,0% respectivamente em cada um dos referidos grupos (Gráfico 3). Já no grupo probiótico 30 dias, o maior percentual de pacientes era de sobrepeso (31,5%).

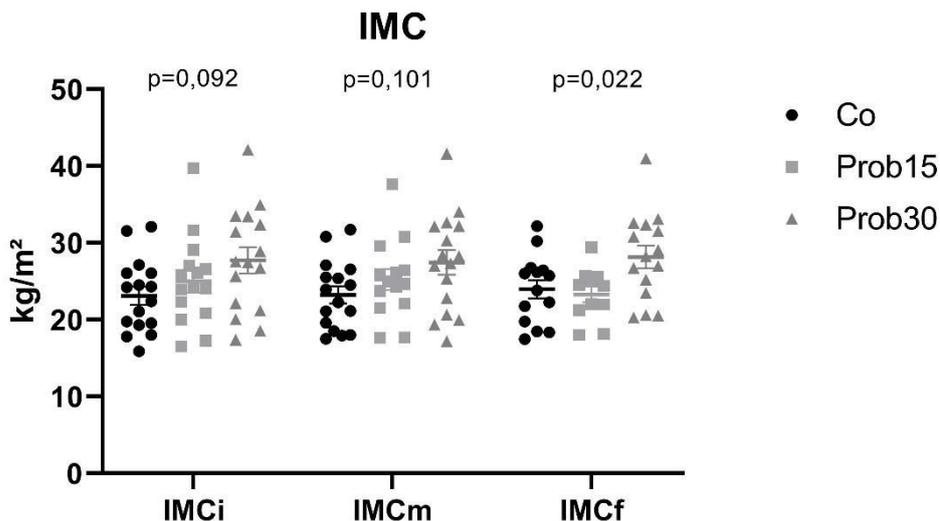
No seguimento do estudo, ao final de 30 dias de acompanhamento, não houve mudança na representação percentual do estado nutricional nos dois grupos que receberam probióticos. Ou seja, o grupo probiótico 15 dias continuou com o maior percentual de pacientes na classe de eutrofia (54,55%) e o grupo probiótico 30 dias, na classe de sobrepeso (33,3%). Contrariamente, o grupo controle teve seu percentual de eutróficos reduzidos em 22,2% e de sobrepesos aumentados em 94,4%.

Dessa forma, o probiótico parece tentar normalizar a massa corpórea do paciente esquizofrênico e/ou amenizar o ganho de peso dos que já estão com sobrepeso, mesmo diante de valores de IMC maior, como ocorreu com o grupo probiótico 30 dias, o qual iniciou no seguimento com média de IMC em kg/m^2 de $27,72 \pm 6,57$ e finalizou com $28,17 \pm 5,52$. Neste contexto, ao analisar as médias de IMC na fase final do acompanhamento verificou-se diferença significativa entre os grupos ($p=0,022$) com médias de IMC menor nos grupos controle e probiótico 15 dias, $23,96 \pm 4,33$ e $23,29 \pm 3,27$ respectivamente, e maior no grupo que recebeu probiótico pelos 30 dias de acompanhamento, sendo de $28,17 \pm 5,52$.

Também fez-se uma investigação a respeito dos antipsicóticos mais utilizados e verificou-se um percentual maior de utilização de atípicos pelos pacientes do grupo probiótico 30 dias (47,62%) em comparação ao grupo controle (28,57%) e probiótico 15 dias (23,80%), sendo a Clozapina e a Olanzapina os mais utilizados (20,8%) (tabela 12). Relata-se que dos 16

pacientes que ingeriram probiótico por 30 dias, 62,5% faziam uso de Clozapina e Olanzapina, o que pode ter relação com o aumento do sobrepeso no referido grupo.

Gráfico 3: Índice de Massa Corporal em pacientes do ensaio clínico de acordo com os grupos controle e intervenção.



Legenda: IMCi: Índice de Massa Corporal inicial; IMCm: Índice de Massa Corporal médio (15 primeiros dias); IMCf: Índice de Massa Corporal final (30 dias). Co: grupo controle; Prob 15: Grupo probiótico por 15 dias; Prob 30: Grupo probiótico por 30 dias.

* P valor pelo ANOVA teste de Games-Howell

Em relação à circunferência abdominal destes pacientes, verificou-se que o probiótico parece ter relação com o aumento da circunferência abdominal (CA) tanto por um período de 15 dias, ou seja no ponto meio do seguimento ($p=0,009$) quanto de 30 dias, ponto final ($p=0,020$) (Gráfico).

Como os parâmetros para risco de complicações metabólicas segundo CA são diferentes para homens e mulheres, ao estratificar a análise nos grupos segundo o sexo, verificou-se que os homens não apresentaram alteração estatisticamente significativa na medida da CA em ambos os momentos da antropometria, na fase meio ($p = 0,296$) e fim ($p=0,150$). Já no sexo feminino, houve mudança estatisticamente significativa na CA no ponto meio do acompanhamento, onde verificou-se medidas mais altas de CA no grupo que tomou probiótico por 30 dias em relação ao controle ($p=0,07$). Aos 30 dias de tratamento não houve

diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos pacientes femininos ($p=0,067$) (tabela 5).

Tabela 5: Circunferência abdominal segundo os tempo e grupos de tratamento o ensaio.

CA (cm)	Tratamento grupos			P valor ^{b*}
	Controle ^a	Prob15 ^a	Prob30 ^a	
Início	83,84 ± 10,75	89,27 ± 17,63	98,28 ± 19,22	0,050
Meio	83,91 ± 9,98	98,86 ± 15,84	98,86 ± 15,84	0,009
Fim	87,96 ± 9,83	87,14 ± 9,31	99,08 ± 15,03	0,020
CA homens				
Início	84,09 ± 8,05	90,89 ± 20,90	91,77 ± 18,20	0,498
Meio	84,55 ± 8,16	89,57 ± 15,01	93,00 ± 13,78	0,296
Fim	87,10 ± 9,46	83,50 ± 8,43	93,87 ± 13,27	0,150
CA mulheres				
Início	93,30 ± 16,46	86,83 ± 12,66	112,60 ± 13,58	0,011
Meio	82,50 ± 14,20	92,00 ± 8,37	111,80 ± 12,76	0,007
Fim	90,10 ± 11,91	93,50 ± 7,85	109,50 ± 13,82	0,067

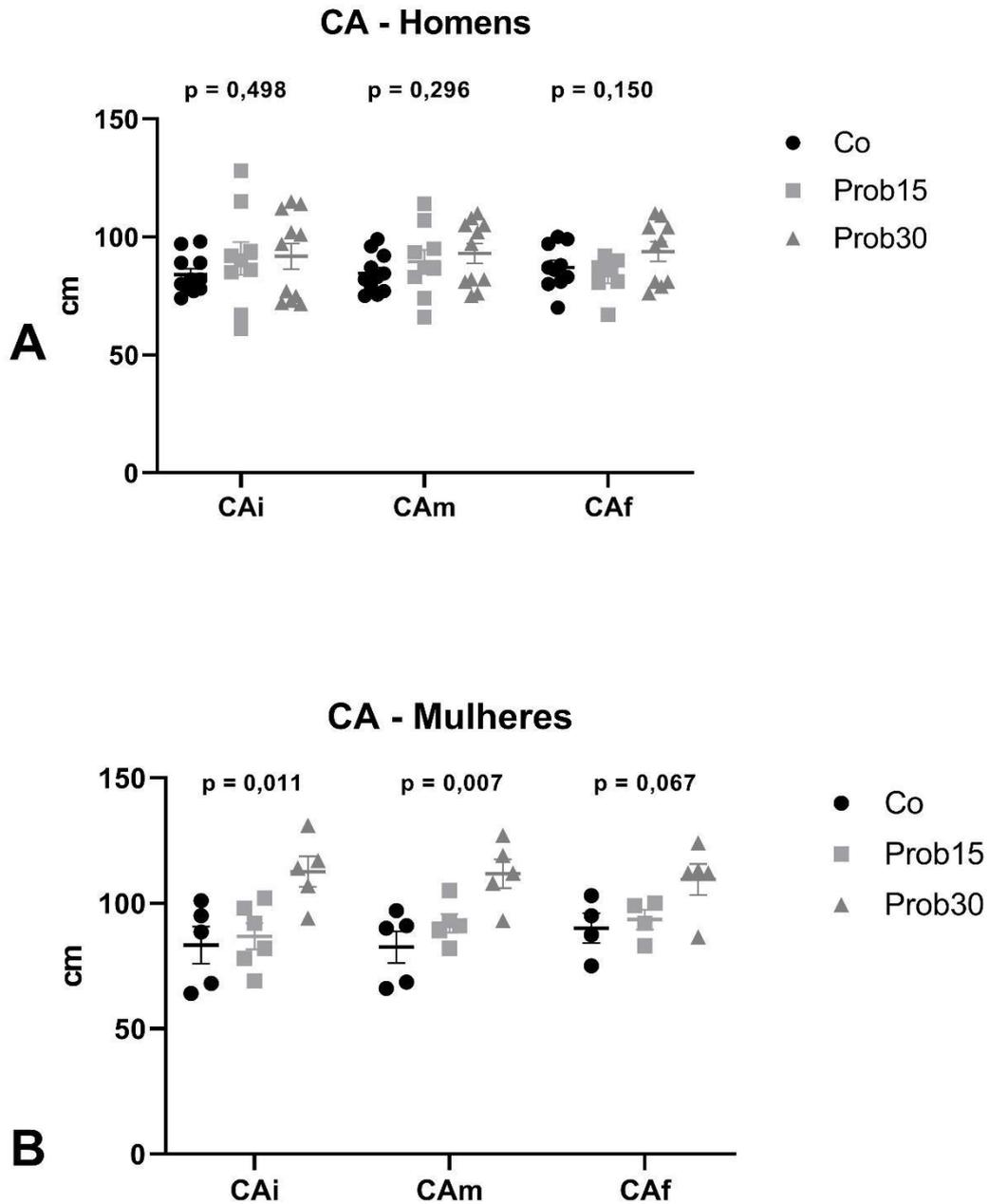
* P-valor reflete comparação entre as médias dos grupos em cada ponto de tempo (início, meio e fim). CA; Circunferência abdominal; Prob15: grupo que tomou probiótico por 15 dias; Prob30: grupo que tomou probiótico por 30 dias.

^a As colunas mostram a Média ± Desvio Padrão.

^b Anova one way

Em análise de risco de doenças cardiovasculares e complicações metabólicas relacionadas às medidas de circunferência abdominal, nos grupos do ensaio não houve risco para o sexo masculino ($CA \leq 94$ cm) e para o feminino esse risco foi aumentado ($CA \geq 80$ cm), sobretudo no grupo de prob30, no qual o aumento foi substancial (≥ 88 cm).

Gráfico 4: Circunferência abdominal de homens e mulheres do ensaio clínico de acordo com os grupos controle e intervenção.

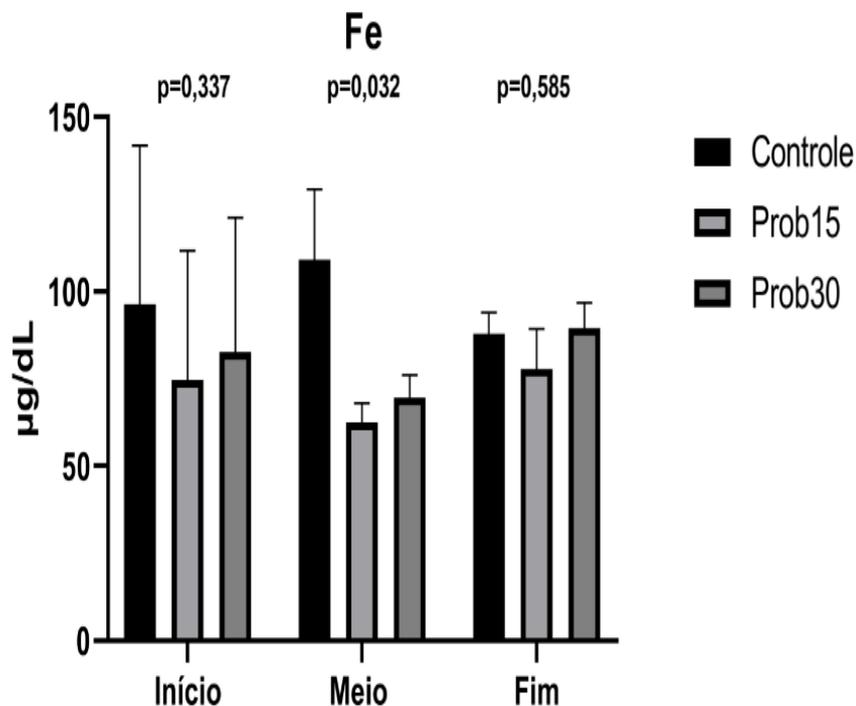


Legenda: CAi: Circunferência abdominal inicial; CAm: Circunferência abdominal médio (nos 15 primeiros dias de acompanhamento); CAf: Circunferência abdominal final (nos 30 dias de acompanhamento). A: homens; B: mulheres. Co: grupo controle; Prob 15: Grupo probiótico por 15 dias; Prob 30: Grupo probiótico por 30 dias.

5.4 Avaliação do perfil hematológico, vitamínico-mineral, renal, hepático e glicolípídico.

Quanto ao perfil hematológico todos os marcadores investigados apresentaram dentro dos parâmetros de normalidade sem alterações estatisticamente significativa nem ao longo do período de tratamento (15 dias e 30 dias) nem entre os grupos controles e de intervenção com probiótico (Apêndice D). O mesmo ocorreu com vitaminas e minerais analisados, com exceção do ferro sérico ($\mu\text{g/dL}$), o qual aos 15 dias de acompanhamento teve redução estatisticamente significativa nos grupos de prob15 e prob30 em comparação com os controles (Co: 109,0; prob15: 62,4 e Prob30: 69,7; $p=0,032$) embora se manteve dentro dos padrões de normalidade (50 a $212\mu\text{g/dL}$). Ressalta-se que ao realizar a comparação de 2 grupos (controle x probiótico) o comportamento do ferro foi o mesmo e também com significância estatística (Co: 109,0; prob: 66,172; $p=0,009$), (gráfico 5) fortalecendo a inferência de que o probiótico pode interferir nos níveis de ferro nestes pacientes.

Gráfico 5: Níveis de ferro dos pacientes com esquizofrenia nos três grupos do ensaio clínico.



*teste Friedman. Os valores foram expressos em médias \pm erro padrão.

Legenda: Co: grupo controle; Prob15: Grupo probiótico 15 dias; Prob30: grupo probiótico 30 dias

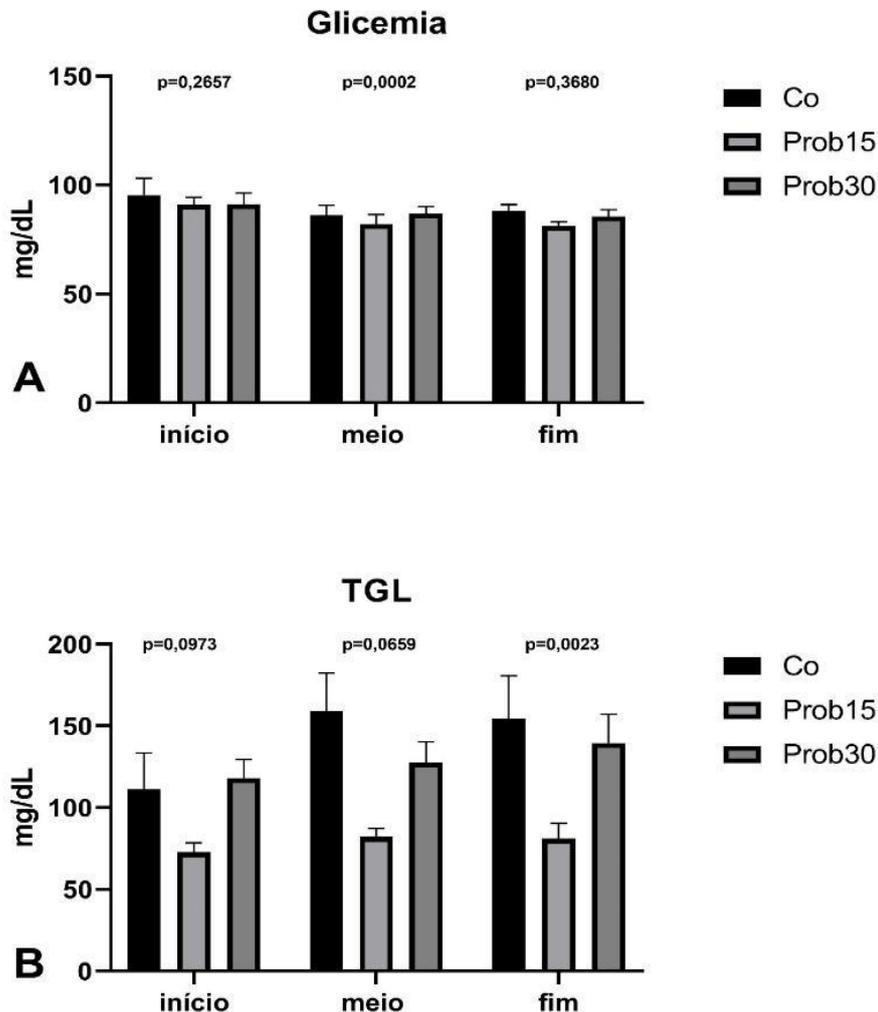
Quanto aos marcadores de função renal (uréia e creatinina) também não houve alteração nos grupos investigados ao longo do tempo. Em relação à função hepática, não se teve diferenças estatísticas na ALT (Co: 22,00; prob15 : 34,93; Prob30: 25,21; $p=0,223$ porém, na AST aos 15 dias de tratamento com probiótico houve diferença estatística nos valores do grupo prob15, que foram maiores, em comparação ao grupo controle (co: 26,75; prob15 : 45,13; Prob30: 25,80; $p=0,048$) e acima do padrão de normalidade de 13 a 39 U/L. Todavia, ao se analisar a AST comparando apenas dois grupos: controle e intervenção, não foi encontrada significância estatística entre ambos (Co: 26,75; prob: 35,46; $p=0,258$).

Quanto ao perfil glicolipídico na maioria dos marcadores não houve alteração significativa entre os grupos do ensaio, com exceção para a glicemia no ponto meio (15 primeiros dias) onde os grupos que tomaram probiótico parecem reduzir ou manter a glicemia, e para os triglicerídeos no ponto final da investigação houve redução significativa para tais grupos que tomaram probiótico.

No seguimento de 15 dias de acompanhamento dos pacientes, houve alteração significativa da glicemia entre os grupos do ensaio ($p=0,0002$) com redução e ou manutenção dos níveis nos grupos de pacientes que tomaram probiótico (Prob15: 82,0; Prob30: 86,0) em relação aos controles (Co: 86,0) (gráfico 6) contudo, em relação aos parâmetros de normalidade da SBD (2017) os pacientes apresentaram normoglicêmicos (glicemia < 100mg/dL)

Ao analisar os triglicerídeos no mesmo ponto do seguimento (meio) verificou-se uma variação que não mostrou significância estatística entre os três grupos ($p=0,0659$). Então realizou-se análise aos pares utilizando o teste Friedman Conover que mostrou uma diferença significativa ($p=0,035$) na média no grupo prob15 que apresentou-se menor (82,0) que no grupo controle (159,0) . Também, no ponto final do investigação (30dias) os triglicerídeos tiveram alterações significativas entre os grupos ($p=0,0023$), retratando algo parecido com o que aconteceu aos 15 dias de tratamento, ou seja, o grupo probiótico 15 dias com média menor (81,0) que o grupo controle(154,5). Diante do achado, parece o probiótico contribuir para reduções dos triglicerídeos em pacientes esquizofrênicos nos primeiro 15 dias de utilização, sendo seu efeito continuado nos próximos 15 dias, mesmo sem seu uso. No entanto, o uso por 30 dias ininterruptos (Prob30) não teve diferença em relação ao grupo controle ($p=0,7992$) no ponto final de acompanhamento, o que parece reforçar a utilização do probiótico nos 15 dias iniciais do tratamento (gráfico 6).

Gráfico 6: Glicemia e Triglicerídeos de pacientes nos três grupos do ensaio clínico.



*teste Friedman. Os valores foram expressos em médias \pm erro padrão.

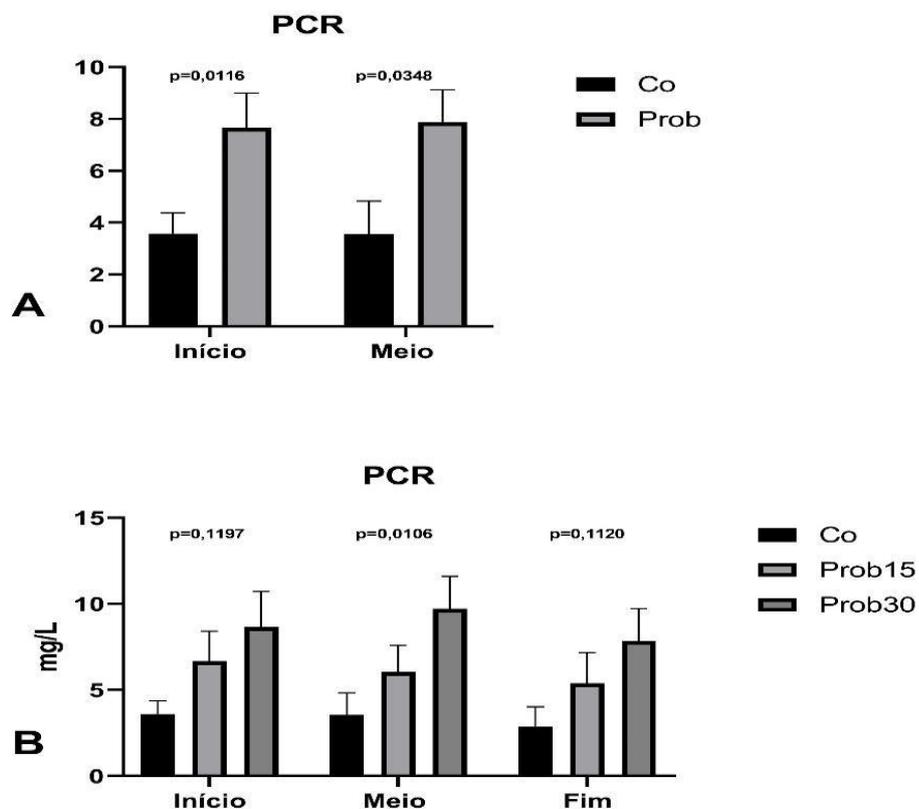
Legenda: A: Glicemia; B: Triglicerídeos; Co: grupo controle; Prob15: Grupo probiótico 15 dias; Prob30: grupo probiótico 30 dias.

Quanto a avaliação de PCR, análises foram realizadas tanto considerando dois grupos (controle e intervenção) como os três grupos (controle, intervenção 1 e intervenção 2). No caso da análise de 3 grupos, o grupo intervenção se distribuiu em dois subgrupos, um que recebeu probiótico nos primeiros 15 dias e passou mais 15 dias do seguimento do estudo sem receber (prob15), e a outro que recebeu probiótico durante todo período de 30 dias ininterruptos (prob30). Assim temos na análise de três grupo o Co (controle), o probiotico 15 dias (Prob15) e o probiótico 30 dias (prob30) e na análise de dois grupos temos o controle (Co) e o Probiótico (Prob).

Na primeira análise, comparou-se os dois grupos (Co e Prob) nos 15 primeiros dias do seguimento do estudo, onde se verificou que dentro de cada grupo as médias de PCR não diferem no grupo controle ($p=0,981$) nem no grupo que recebeu probiótico ($p=0,901$). Nota-se que essas médias são muito próximas, como se mantivesse em níveis equilibrados no início dessa fase aguda do paciente. Já na comparação entre os grupos em cada ponto de seguimento as alterações entre as médias foram estatisticamente significativa tanto para no início ($p=0,0116$) como aos 15 dias de seguimento do estudo (meio) ($p=0,0348$) com expressão de médias maiores de PCR no grupo probiótico em relação ao grupo controle (gráfico 7).

Esse resultado no ponto meio do ensaio foi ratificado quando analisou-se os três grupos (Co, Prob15 e Prob30), pois também houve diferença significativa entre as médias ($p=0,0106$) com níveis mais altos de PCR nos grupos que receberam probiótico (Prob15=6,041nmol/mL e prob30= 9,713nmol/ml) em comparação com o controle (3,552nmol/mL).

Gráfico 7: Comparação de Proteína C-Reativa entre os dois grupos do ensaio (A) e entre os três grupos do ensaio (B) ao longo do acompanhamento.



*Teste t-Student em A; Teste Friedman em B. Valores foram expressos em médias \pm erro padrão.
 Legenda:; Co: grupo controle; Prob15: Grupo probiótico 15 dias; Prob30: grupo probiótico 30 dias.

5.5 Avaliação do Estresse oxidativo em pacientes do ensaio

No presente estudo as primeiras avaliações do estresse oxidativo foram realizadas considerando 2 grupos comparativos, o grupo controle (que não recebeu probiótico, n=16) e o grupo probiótico (todos que receberam o probiótico do seguimento de 15 dias, n=32). Assim tais comparações foram realizadas considerando as medidas de início do ensaio e as medidas no ponto meio do ensaio (aos 15 dias de acompanhamento). Como forma de detalhamento da investigação dos marcadores de estresse oxidativo, essas análises foram realizadas entre os grupos (Co e Prob), dentro do próprio grupo (intragrupo) e as análises de diferenças de médias entre os grupos (Df_x). Já para as avaliações seguintes do ensaio foram realizadas comparativos entre os 3 grupos, o controle (Co), o Prob15 (que recebeu probiótico nos primeiros 15 dias de acompanhamento) e o Prob30 (que recebeu probiótico durante os 30 dias de acompanhamento) com valores registrados no início (I), no meio (M, aos 15 dias) e no fim (F, aos 30 dias) de acompanhamento.

Seguindo a investigação das primeiras avaliações, ou seja nos dois grupos (Co e Prob) dos marcadores de estresse oxidativo nos pacientes do ensaio quanto ao TBARS, verificou-se no início do acompanhamento as médias foram diferentes entre os grupos ($p=0,0185$) (mais elevadas para o controle) e aos 15 dias de seguimento não houve diferença estatística significativa entre eles ($p=0,3784$) (gráfico 8). Um comportamento tão diferente entre os grupos levou a fazer uma análise dentro dos próprios grupos (intragrupo) verificando que no controle houve diferença significativa entre as médias de início e meio do acompanhamento ($p=0,03$), com redução dos níveis. Também no grupo probiótico houve redução dos níveis de TBARS com diferença significativa entre as médias ($p=0,001$). Diante das reduções intragrupos ambos com diferença estatística, fez-se uma análise da variável diferença entre as médias (Df_x) e comparou-se os grupos. Nesta, verificou-se que no grupo controle as médias de TBARS (em MDA ng/ml) passou de 10897,2 para 1261,7 e, no grupo Prob passou de 5143,07 para 1780,85. A diferença entre as médias dos dois grupos foi significativa ($p=0,009$) sendo maior no controle (Df_x=9635,41) que no grupo Prob (Df_x=3362,22). Assim, o uso de probiótico parece promover alterações que dificultem maiores reduções nos níveis de TBARS.

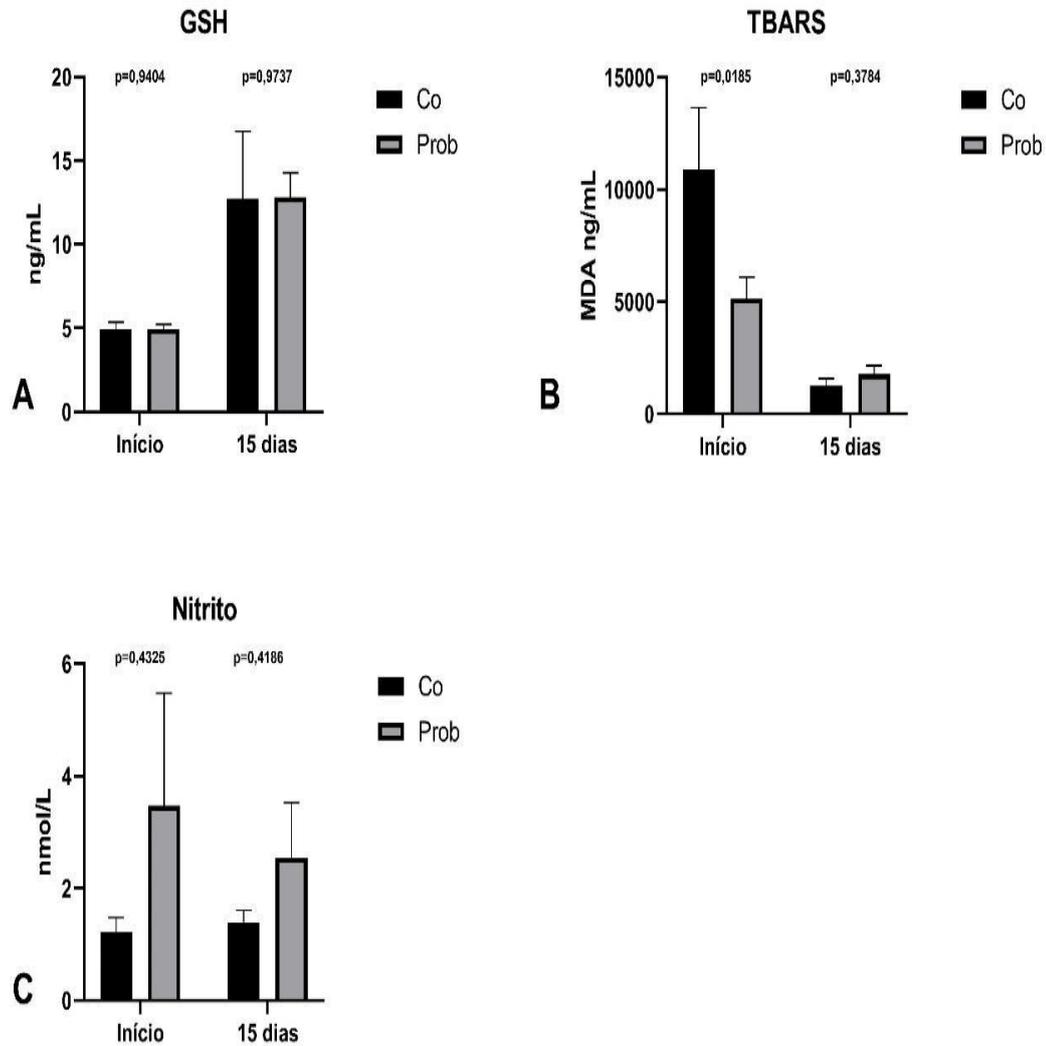
Ao se investigar o TBARS nos três grupo do ensaio, embora os níveis pareçam reduzir nos primeiros 15 dias de acompanhamento e retornar a aumentar no fim (aos 30 dias), verificou-se que não houve alterações significativas ($p>0,05$) entre os grupos Co, Prob15 e Prob30 em cada um dos pontos do seguimento do estudo (início, meio e fim) (gráfico 9).

Em se tratando do marcador de estresse oxidativo GSH, o qual se espera valores aumentados como resultado positivo, na avaliação de dois grupos (Co e Prob) não houve diferença entre as médias nem quando se considerou a análise entre grupos em cada ponto do seguimento, ou seja no início (Co e Prob, $p=0,9404$) e aos 15 dias: (Co e Prob, $p=0,9737$), nem ao considerar a análise dentro do grupo controle (Início e aos 15 dias: $p= 0,054$) (gráfico 8). Todavia, na análise dentro do grupo de probióticos verificou-se diferença significativa ($p<0,001$) entre as médias de GSH em ng/mL no início (4,9647) e aos 15 dias de seguimento (12,8267), reportando que a ingestão de probiótico nas duas primeiras semanas de internação poderá trazer benefícios, aumentando o GSH que é um antioxidante importante no sistema de defesa enzimático contra o aumento de radicais livres.

Na comparação do GSH considerando os três grupos do ensaio (gráfico 9), verificou-se que as médias não diferiam no início nem no meio do tratamento em nenhum dos grupos ($p<0,05$) no entanto, ao final do seguimento de 30 dias houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,0361$) com médias de GSH maiores nos grupos que receberam probiótico, mesmo naquele (prob15) que parou de utilizar após 15 dias de ingestão do produto ainda sim o aumento foi significativo em relação ao grupo controle ($p=0,0247$ teste Friedman Conover para amostras emparelhadas). Quando comparado o grupo prob30 e o controle o aumento não mostrou significância estatística ($p>0,009$). Dessa forma, parece que a ingestão de probiótico é fator protetor de estresse oxidativo em relação ao marcador GSH em pacientes esquizofrênicos internados durante 15 primeiros dias de uso. Infere-se que a utilização de probiótico em pacientes esquizofrênicos mantém níveis mais altos de GSH após os 30 dias de seguimento, se utilizado apenas durante os 15 dias iniciais de internação. Por outro lado, a continuidade na utilização após esse período, durante os 15 dias subsequentes de seguimento, não mostrou o mesmo efeito.

Quanto ao nitrito ao considerar os dois grupos do ensaio embora pareça que os níveis são maiores no grupo prob em relação ao controle (gráfico 8) em cada um dos pontos do seguimento, as médias não diferiram, não havendo significância estatística nem no início (Co e Prob: $p= 0,4325$) nem aos 15 dias de seguimento do estudo (Co e Prob: $p = 0,4186$). Na análise intragrupo, embora também pareça que o grupo controle tenha aumentado os valores de nitrito ao longo dos 15 dias de acompanhamento (passando de 1,21 para 1,39nmol/mL) e o grupo probiótico tenha reduzido (passando de 3,47 para 2,59nmol/ml) tais médias estatisticamente não diferiram (Co: $p=0,440$ e Prob: $p=0,684$) e a diferença entre elas segue a mesma análise (Df_x) : $p=0,631$).

Gráfico 8: Comparação de GSH, TBARS e Nitrito entre os dois grupos do ensaio ao longo do acompanhamento (início e meio).



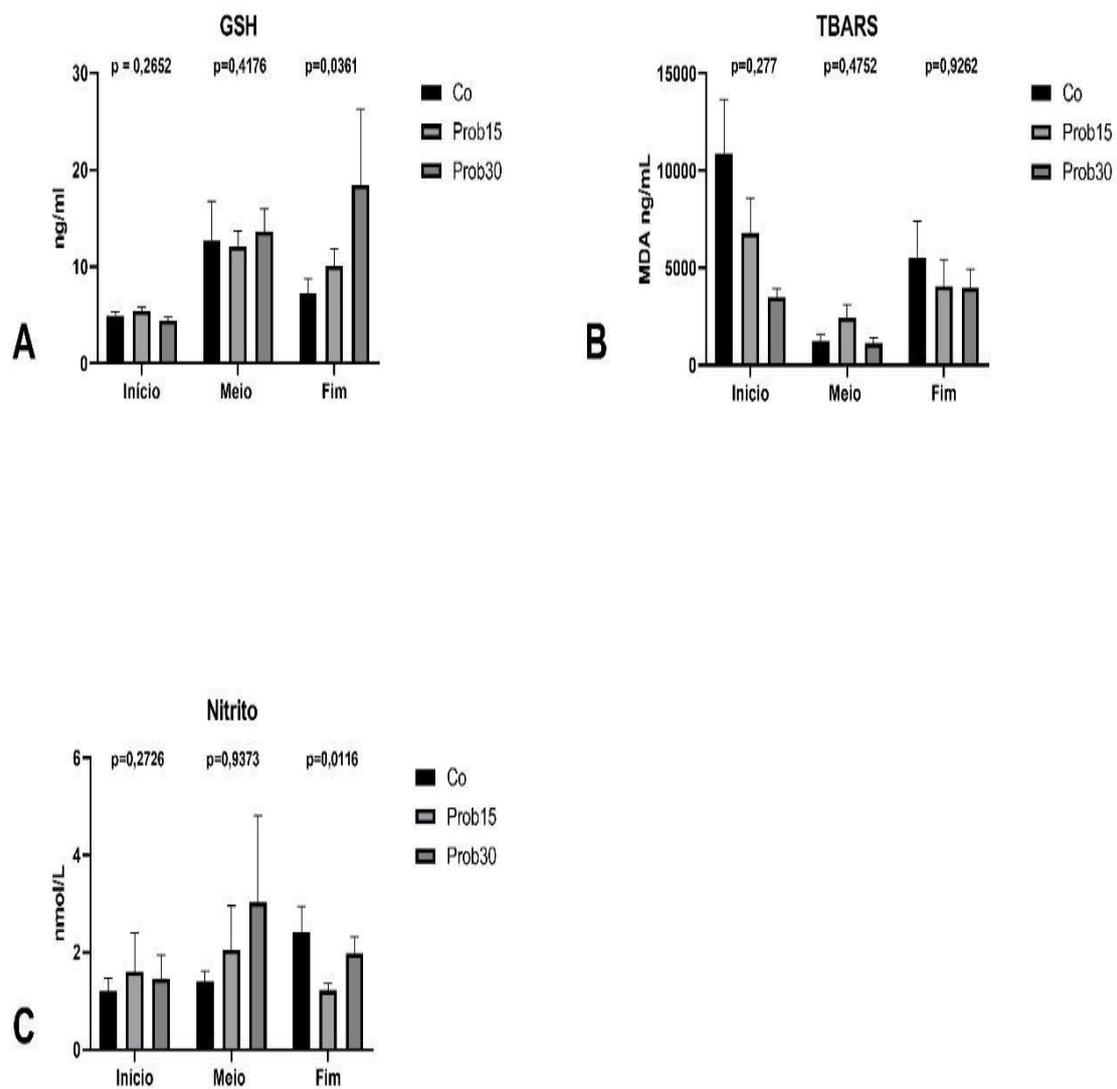
*teste t-student. Valores foram expressos em médias \pm erro padrão.

Legenda: Co: grupo controle; Prob 15: Grupo probiótico por 15 dias; Prob 30: Grupo probiótico por 30 dias.

Ao analisar os níveis de Nitrito entre os três grupos do ensaio (gráfico 9), verificou-se que as médias não diferiam no início nem no meio do tratamento em nenhum dos grupos ($p < 0,05$), no entanto, ao final do seguimento houve diferença significativa ($p = 0,0116$), que pôde ser retratada tanto entre o grupo Co e Prob15 ($p = 0,0089$), onde houve uma redução dos níveis, como entre os grupos de Prob15 e Prob30 onde ocorreu uma elevação ($p = 0,0089$). A comparação entre o grupo Co e prob30 não resultou em significância estatística ($p > 0,999$)

(gráfico 9). Da mesma forma que o GSH, parece que a utilização de probiótico em pacientes esquizofrênicos mantém níveis mais baixos de nitrito após os 30 dias de seguimento, quando utilizado apenas durante os 15 dias iniciais de internação, sendo sua continuidade após esse período, não mostrar o mesmo efeito.

Gráfico 9: Comparação de GSH, TBARS e Nitrito entre os três grupos do ensaio ao longo do acompanhamento (início, meio e fim).



Legenda: Co: grupo controle; Prob 15: Grupo probiótico por 15 dias; Prob 30: Grupo probiótico por 30 dias.
*ANOVA one way. Os valores foram expressos em médias \pm erro padrão.

Vale ressaltar que, ainda analisando o estresse oxidativo, em virtude dos resultados de aumento do IMC no grupo controle e manutenção do estado nutricional inicial nos dois grupos probióticos, investigou-se relação entre o IMC e o estresse oxidativo nestes pacientes. Nesse sentido, o teste de correlação de Pearson mostrou não existir correlação entre os vários parâmetros de estresse oxidativo (TBARS, GSH e Nitrito) e os valores de IMC nem no grupo controle (GSH: $r = 0,187$ e $p=0,489$; TBARS: $r=0,185$ e $p=0,494$; Nitrito: $r = -0,331$ e $p=0,0,210$) nem nos que receberam probiótico (GSH: $r = 0,710$ e $p=0,711$; TBARS: $r=0,109$ e $p=0,565$; Nitrito: $r = -0,420$ e $p= 0,827$).

5.6 Avaliação da sintomatologia

A avaliação sintomatológica dos pacientes do ensaio foi realizada com base nas escalas BPRS, PANSS, ECDE e CGI, nestas quanto menor os escores totais (pontuação) melhor o quadro de sintomas avaliados. Assim, como tais escalas foram aplicadas em dois momentos distintos (no início do estudo e fim do tratamento do paciente), foram criadas variáveis diferenças entre a pontuação final e inicial do paciente. Se os sintomas melhoraram, essa variável diferença dará negativa, já que a pontuação final é menor que a inicial. Se essa diferença for positiva, então os pacientes não houve melhora no quesito analisado.

Ao analisar os três grupos do ensaio (Co, Prob15 e Prob30) as escalas BPRS, PANSS, e ECDE retrataram uma redução do escores totais da avaliação final em relação a inicial dentro de todos os grupos do ensaio (comparação intragrupos nos três grupos: Co, Prob15 e Prob30). Contudo, somente a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) apresentou significância estatística (Co: $p=0,004$; prob15: $p=0,029$; Prob30: $p=0,002$) na melhora do quadro em todos os grupos (tabela 6). Nesta escala ao se avaliar a redução percentual nos escores totais da avaliação final nos grupos investigados verificou-se uma maior redução acima de 30% em todos os grupos.

A PANSS na subescala de psicopatologia geral houve melhora significativa dos sintomas apresentados apenas dentro do grupo controle ($p= 0,047$) e a ECDE, escala com foco na depressão, a melhora significativa foi somente dentro do grupo de intervenção que recebeu probiótico pelos 30 dias do acompanhamento ($p=0,036$).

Também, ao se investigar a melhora do quadro sintomatológico quanto ao sexo nas escalas verificou-se que na BPRS, os dados confirmam a significância estatística em ambos os

sexos, dentro de todos os grupos investigados, com exceção para o sexo feminino no grupo prob15 ($p=0,387$).

Em se tratando da escala de psicopatologia geral da PANSS apenas as mulheres do grupo controle teve melhora significativa ($p=0,038$), podendo elas serem o fator diferencial e contribuidor para avaliação de melhora significativa na escala quando considerada ambos os sexos (tabela 7), já que neste grupo os homens não obtiveram resultados significativos de melhora ($p=0,341$).

Tabela 6: Avaliação dos escores totais das escalas BPRS, PANSS e ECDE dentro grupos do ensaio clínico ao longo do acompanhamento.

Grupo		N	Média	Erro Padrão M,	Desvio Padrão	p-valor ^a
Controle	BPRS inicial	15	21,133	± 2,6884	± 10,4120	0,004
	BPRS final	15	11,733	± 3,2870	± 12,7305	
	PANSS G inicial	15	35,467	± 2,4100	± 9,3340	0,047
	PANSS G final	15	29,867	± 2,6074	± 10,0986	
	ECDE inicial	15	5,600	± 1,7010	± 6,5879	0,122
	ECDE final	15	2,667	± 0,6522	± 2,5261	
Prob15	BPRS inicial	12	25,333	± 4,1712	± 14,4495	0,029
	BPRS final	12	16,833	± 3,4899	± 12,0893	
	PANSS G inicial	12	39,917	± 4,1148	± 14,2539	0,517
	PANSS G final	12	37,250	± 3,3735	± 11,6862	
	ECDE inicial	11	4,364	± 1,3092	± 4,3422	0,223
	ECDE final	11	2,636	± 0,6505	± 2,1574	
Prob30	BPRS inicial	16	22,625	± 2,9139	± 11,6555	0,002
	BPRS final	16	13,375	± 2,2171	± 8,8685	
	PANSS G inicial	16	35,313	± 2,8427	± 11,3708	0,172
	PANSS G final	16	31,125	± 2,3361	± 9,3443	
	ECDE inicial	16	5,513	± 1,1244	± 4,4977	0,036
	ECDE final	16	2,938	± 0,9638	± 3,8552	

Legenda: BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*; ECDE, Escala Calgary de Depressão na Esquizofrenia; Prob15, grupo probiótico 15 dias; Prob30, grupo probiótico 30dias

^aANOVA one way

Na escala de depressão para esquizofrenia (ECDE) a melhora significativa do quadro sintomatológico foi também para mulheres e somente no grupo probiótico 30 dias ($p=0,008$) em contraste com os homens, onde não houve significância estatística ($p=0,459$) (tabela 7).

Tabela 7: Comparação entre as escalas BPRS, PANSS e ECDE quanto à melhoria dos sintomas de esquizofrenia de acordo com o sexo e grupos do ensaio.

	Co		Prob15		Prob30	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
BPRS	+	+	+	0	+	+
PANSS	0	+	0	0	0	0
ECDE	0	0	0	0	0	+

Legenda: BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*; ECDE, Escala Calgary de Depressão na Esquizofrenia; Prob15, grupo probiótico 15 dias; Prob30, grupo probiótico 30 dias; +, melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$); 0, sem alteração estatisticamente significativa ($p > 0,05$); -, piora estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

O tipo sintomatológico dos pacientes do estudo baseado na escala PANSS, retratou que na maioria dos pacientes não conseguiu-se aplicar os critérios para determinação entre os tipos positivo, negativo ou misto, sendo classificado pela própria escala como classe “nenhum tipo”. Entretanto, em termos frequenciais o grupo controle no início do acompanhamento tinha 20% como sendo do tipo sintomatológico negativo. No grupo prob15, havia 25% negativo, e no grupo prob30 era de 18,8%. Ao final do acompanhamento foi significativo no grupo que recebeu probiótico por 30 dias ininterruptos (grupo prob30) a redução percentual de pacientes do tipo sintomatológico negativo e positivo que passaram de 18,8% e 25%, respectivamente para 0% em ambos ($p=0,046$) (tabela 8).

De acordo com as subescalas (positiva e negativa) da PANSS quanto menor a pontuação melhor a sintomatologia específica do paciente. Nesse perspectiva, ao analisar os sintomas positivos e negativos entre 2 grupos, o controle e o grupo que recebeu probiótico (grupo de intervenção) nas primeiras duas semanas de acompanhamentos, verificou-se que não há diferença estatística entre os grupos em relação a redução da pontuação e melhora sintomatológica, como segue a tabela 9. Vale salientar que quanto ao sexo, também não houve significância estatística ($p > 0,05$) entre os grupos investigados, o que pode ter ocorrido em virtude da amostra pequena em cada grupo e desvio padrão elevado, interferindo nos valores do teste.

Tabela 8 : Tipo sintomatológico, segundo a PANSS, dos pacientes do ensaio segundo os grupos de tratamento no início e fim do acompanhamento.

Grupo		Tipo sintomatológico final				Total	p-valor*		
		Pos.	Neg.	Mist.	Nenh.				
Control e	Tipo sintomatológico inicial	Pos.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 6,7%	0,066	
		Neg.	Contagem % do Total	0 0,0%	1 6,7%	1 6,7%	1 6,7%		3 20,0%
		Mist.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 6,7%		1 6,7%
		Nenh.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	10 66,7%		10 66,7%
	Total	Contagem % do Total	0 0,0%	1 6,7%	1 6,7%	13 86,7%	15 100,0 %		
Prob15	Tipo sintomatológico inicial	Pos.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 8,3%	0,414	
		Neg.	Contagem % do Total	0 0,0%	1 8,3%	1 8,3%	1 8,3%		3 25,0%
		Mist.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	1 8,3%	1 8,3%		2 16,7%
		Nenh.	Contagem % do Total	1 8,3%	0 0,0%	0 0,0%	5 41,7%		6 50,0%
	Total	Contagem % do Total	1 8,3%	1 8,3%	2 16,7%	8 66,7%	12 100,0 %		
Prob30	Tipo sintomatológico inicial	Pos.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 25,0%	0,046	
		Neg.	Contagem % do Total	1 6,7%	0 0,0%	0 0,0%	2 12,5%		3 18,8%
		Mist.	Contagem % do Total	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		0 0,0%
		Nenh.	Contagem % do Total	0 0,0%	1 6,7%	0 0,0%	8 50,0%		9 56,3%
	Total	Contagem % do Total	1 6,7%	1 6,7%	0 0,0%	14 87,5%	16 100,0 %		

Legenda: Prob15: grupo probiótico 15 dias; Prob30: grupo probiótico 30 dias; Pos:positivo; Neg: Negativo; Mist; Misto; Neh: Nenhum.^aTeste de Wilcoxon

Tabela 9: Sintomas positivos e negativos da escala PANSS no seguimento final de tempo em relação ao grupo controle e grupo de intervenção do ensaio.

Sintomas PANSS	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Erro padrão da média	P valor ^a
	Prob	28	2,000	8,11948	1,53444	
Negativos	Co	15	2,8000	4,37852	1,13053	0,632
	Prob	20	4,0357	9,33921	1,76495	

Legenda: Df_PANSSpos. Diferença entre escore final e inicial da subescala PANSS sintomas positivos; Df_PANSSneg Diferença entre escore final e inicial da subescala PANSS sintomas negativo. ^aTeste t- Studente

Outra escala de avaliação utilizada no ensaio foi a CGI, que avalia o nível de funcionamento global do paciente, categorizando estes sintomas em 4 tipos: positivos, negativos, depressivos e cognitivos. Ao realizar a diferença entre as pontuações no fim e início do acompanhamento verificou-se que entre o grupo controle e o grupo que recebeu probiótico (intervenção) a melhoria do pacientes em cada subtipo de sintomas não teve significância estatística ($p > 0,05$), apesar das reduções de pontuação (tabela 10).

A CGI apontou um maior percentual de pacientes com gravidade moderada (33,3%) no início do acompanhamento, enquanto no final a amostra nessa classe reduziu para 16,3%. Verificou-se uma mudança na gravidade da doença apontada pela CGI na fase final do acompanhamento onde o maior percentual de pacientes (37,2%) encontrou-se no estágio de levemente doente. Ao analisar a mudança de gravidade da doença de acordo com o grupo que não recebeu probiótico (controle) e o grupo que recebeu probiótico (teve a intervenção) verificou-se, pela comparação das medianas pelo teste de Wilcoxon, que a maior parte dos pacientes passaram do estágio 4 (moderadamente doente) para o estágio 3 (levemente doente) tanto no grupo controle ($p=0,030$) como no grupo de intervenção ($p=0,01$).

Tabela 10: Tipos de sintomas da escala CGI segundo os pacientes do grupo controle e grupo probiótico do ensaio.

Escala	Grupo	N	Média	Erro Padrão da Média	Desvio Padrão	p-valor ^a
CGI positivo (início - fim)	Co	15	1,0667	± 0,48272	± 1,86956	0,643
	Prob	28	1,3214	± 0,30452	± 1,61138	0,659
CGI negativo (início - fim)	Co	15	0,3333	± 0,41019	± 1,58865	0,245
	Prob	27	1,0000	± 0,35406	± 1,83973	0,227
CGI depressivos (início - fim)	Co	15	0,1333	± 0,49634	± 1,92230	0,641
	Prob	28	0,4286	± 0,37596	± 1,98939	0,639
CGI cognitivos (início - fim)	Co	15	1,0000	± 0,46803	± 1,81265	0,954
	Prob	28	0,9643	± 0,36905	± 1,95282	0,953

Legenda; CGI, Clinical Global Impression scale. Co: grupo controle; Prob: grupo que recebeu probiótico.

^ateste *t*- Studente

Quanto aos sintomas específicos da esquizofrenia os de mais elevados escores foi delírio, alucinações e hostilidade. Dessa forma, ao verificar a diferença entre os escores iniciais e finais dos referidos sintomas nas escalas BPRS e PANSS e considerando os três grupos de investigação verificou-se a melhora significativa do quadro de delírio no grupo controle (BPRS; $p=0,01$) e de hostilidade no grupo que recebeu probiótico durante 30 dias (PANSS; $p=0,048$) (tabela 11).

Tabela 11: Diferenças entre escores iniciais e finais dos principais sintomas de esquizofrenia segundo grupos do ensaio.

Grupo		Df_delírio	Df_delírio	Df_alucinações	Df_alucinações	Df_Hostilidade	Df_Hostilidade
		BPRS	PANSS	BPRS	PANSS	BPRS	PANSS
Co	Z	-2,579 ^b	-1,015 ^b	-1,316 ^b	-,883 ^b	-1,254 ^b	-1,186 ^b
	p	0,010	0,310	0,188	0,377	0,210	0,236
Prob15	Z	-,946 ^b	-1,105 ^b	-1,138 ^b	-,862 ^b	-1,382 ^b	-1,134 ^b
	p	0,344	0,269	0,255	0,389	0,167	0,257
Prob30	Z	-1,061 ^b	-1,616 ^b	-1,309 ^b	-,957 ^b	-1,254 ^b	-1,980 ^b
	p	0,289	0,106	0,191	0,339	0,210	0,048

Legenda: BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*; Co, controle; Prob15, probiótico 15 dias; Prob30, probiótico 30 dias; Df, diferença entre escores iniciais e finais .

a. Teste de Wilcoxon

b. Com base em postos positivos.

Aqui vale relatar que os antipsicóticos, mais utilizados foram os típicos (56,3%) em relação aos atípicos, o que é de se esperar visto que é a primeira opção de tratamento. Entre os típicos o Haloperidol foi utilizado pela maioria dos pacientes. Dentre a classe de atípicos os mais utilizados foram a Risperidona, Olanzapina e Clozapina (tabela 12).

Tabela 12: Antipsicóticos utilizados pelos pacientes do ensaio.

ANTIPSICÓTIPO	Nº	%
TÍPICOS		
CLOPROMAZINA	14	29,2
HALOPERIDOL	35	72,9
LEVOMEPRIMAZINA	9	18,8
ATÍPICOS		
CLOZAPINA	4	8,3
OLANZAPINA	6	12,5
QUETIAPINA	1	2,1
RISPERIDONA	10	20,8

6. DISCUSSÃO

6.1 Padronização das dietas dos pacientes do ensaio.

As dietas oferecidas pelo hospital aos pacientes com esquizofrenia possuíam média calórica aquém daquele considerado de dieta normocalórica (2.000 kcal). Contudo cabe ressaltar o risco aumentado de síndrome metabólica, obesidade e outras doenças crônicas não transmissíveis. Também, se sabe que a alimentação pode resultar em efeitos protetores ou danosos. Como demonstramos em estudo realizado por Zortéa et al (2012) a dieta hipocalórica pode ao mesmo tempo em que é eficaz para a redução de peso, estar reduzida em nutrientes importantes quando comparada a uma dieta normocalórica, e assim trazer um desequilíbrio nas defesas antioxidantes. Tais autores mostraram que ao ajustar o IMC e a dose da medicação clozapina em paciente com esquizofrenia houve redução das defesas antioxidantes e aumento da peroxidação lipídica em pacientes com dieta hipocalórica em relação aqueles com dieta normal e sem restrição, além de que o marcador de antioxidantes não enzimáticos também estava reduzido diante do uso de dietas hipocalóricas. Vale salientar que os antioxidantes não enzimáticos podem estar reduzidos em virtude da diminuição da ingestão de gorduras, fato este que também ocorreu ao se investigar a distribuição percentual de macronutrientes dos cardápios dos pacientes esquizofrênico do presente estudo.

Atenção especial deve ser dada aos lipídios da dieta para que atendam as recomendações indicadas, pois tanto dietas ricas em gorduras como as pobres podem ser prejudiciais. Em relação a dietas com elevado teor de lipídios, Cardoso et al. (2010) e Queiros, Oliveira e Freitas (2012) em estudos com pacientes esquizofrênicos retrataram associação com doença cardiovasculares e o aumento do estresse oxidativo. Em se tratando de baixa concentração de lipídios da dieta, Zortéa et al. (2012) em trabalho com esse mesmo público em uso de dieta hipocalórica relataram que a diminuição da ingestão de gorduras pode reduzir a biodisponibilidade das vitaminas lipossolúveis. Tal apontamento corrobora com o achado da pesquisa ao se verificar baixas quantidades de vitamina A (lipossolúvel) nas dietas analisadas com média ($245,99 \pm 80,88$ mcg) representando aproximadamente apenas 40% da ingestão recomendada segundo EAR.

Quanto à adequação de vitaminas e minerais em dietas, viu-se que Vitamina C, Fe, P, B1, B2, Niacina, selênio e zinco encontraram-se adequadas enquanto que cálcio, sódio,

potássio, magnésio e Vitamina A estavam aquém do recomendado. Aqui, chama-se atenção pra o relato de Vannucchi et al. (1998) ao retratar que a presença de diferentes quantidades de vitamina A, E, C, carotenóides, selênio, zinco, ferro, enzimas e PUFA's irão influenciar nas propriedades antioxidantes ou pró-oxidantes da dieta, ou seja, alteração no estresse oxidativo pode ser causados pelo desequilíbrio nutricional devido à deficiência de antioxidantes e/ou excesso de pró-oxidantes. Yanik et al. (2004) destaca o fato de que oligoelementos como o magnésio, ferro, cobre, zinco, selênio e o cálcio têm um importante papel nas vias metabólicas e encontram-se em concentrações alteradas no plasma dos esquizofrênicos portanto, é fundamental o suporte dietético que atenda as necessidades destes pacientes.

Em relação aos minerais considerados essenciais para a saúde do cérebro, o selênio e o zinco encontraram-se adequados, já o suporte de magnésio ofertado nos cardápios estava 100% abaixo da recomendação mínima do nutriente. O zinco é necessário para a maturação e funcionamento do cérebro e a sua concentração parece estar associada à esquizofrenia, uma vez que baixos níveis deste oligoelemento no cérebro resultam em disfunções cerebrais e dificuldade de aprendizagem. Yanik et al. (2004) e Karin et al (2006) encontraram níveis plasmáticos de zinco mais baixos em doentes esquizofrênicos do que a população em geral. De acordo com Grabrucker, Rowman e Garner (2011), nesses casos a suplementação poderá ser benéfica, uma vez que, normalizando os seus níveis plasmáticos verifica-se melhorias da sintomatologia. No entanto, uma dieta que forneça o suporte adequado do mineral a este paciente dispensa a suplementação, como no caso do estudo em questão.

Importância também deve ser dada a quantidade de selênio oferecido nas dietas, pois este mineral atua em enzimas que diminuem o estresse oxidativo do cérebro, sendo que a baixa oferta no organismo aumenta os riscos de problemas de cognição e pode até agravar quadros de patologias cerebrais (YANIK et al., 2004).

Em se tratando de importância, o magnésio está entre os minerais fundamentais para o funcionamento cerebral porque participa de várias ações, entre elas, controlar os níveis de neurotransmissores. A Associação Brasileira de Nutrição chama a atenção para estudos que mostraram que o aumento de magnésio no cérebro melhorou a aprendizagem e a memória em ratos jovens e velhos. Isso sugere que ingerir magnésio pode melhorar capacidades cognitivas, reforçando a memória em seres humanos. De acordo com Scorza et al. (2012) baixos níveis séricos de magnésio estão associados a efeitos nocivos ao coração e indivíduos com esquizofrenia tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam alteração do ritmo cardíaco, possivelmente, estes fatores em conjunto podem alterar o funcionamento normal do

coração e, conseqüentemente, culminar em um evento catastrófico, o que reforça o suporte adequado deste nutriente na dieta.

De acordo com Karin et al. (2006) e Rahman et al. (2009) possível que o Cálcio também esteja envolvido nos défices estruturais e cognitivos característicos da esquizofrenia. Lindow (2003) relatou que possíveis modificações na sinalização do cálcio podem estar implicadas no sistema dopaminérgico e glutaminérgico, uma vez que, este mineral é necessário para a captação de dopamina para as vesículas sinápticas e para a atividade do receptor NMDA e da 5-HT (KARIN et al, 2006; RAHMAN et al., 2009)

Em relação as fibras, as análises mostraram quantidades baixas nas dietas, o que é um fator importante pois se sabe que a quantidade de fibras ingeridas interfere na microbiota intestinal à medida que influencia no estabelecimento das espécies comensais dominantes. Alterações na dieta podem condicionar mudanças significativas na comunidade entérica nomeadamente, a alimentação rica em gorduras animais e pobre em fibras conduz a disbiose intestinal (MAES et al., 2012). Este padrão dietético caracteriza-se por um aumento do género *Bacteroides* e diminuição das bactérias pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* (do qual fazem parte as bifidobactérias) enquanto nas dietas que possuem um baixo teor de gorduras e alto conteúdo em fibras, associada à ingestão de vegetais e frutos, há dominância do género *Prevotella*. Segundo Wu et al., (2011), estas alterações parecem ser importantes para determinar a existência de um padrão anti ou pró-inflamatório no intestino.

6.2 Características dos pacientes do ensaio clínico.

A prevalência do género masculino na amostra estudada pode ter ocorrido em virtude de ser uma pesquisa com pacientes internados e como relata Chaves (2000), a mulher tem um melhor prognóstico da doença que os homens, portando a quantidade de internações é menor, o que realmente se confirma na pesquisa ao se averiguar a mediana do número de internações entre os pacientes masculinos e femininos. Em estudo realizado por Crepalde et al., 2016, também foi demonstrado que a maior parte dos portadores de esquizofrenia internados eram do sexo masculino (60,6%). Outros autores demonstraram um maior número de pacientes do sexo masculino em leitos psiquiátricos, característica que pode estar relacionada a um curso mais grave da doença em homens, considerando que a prevalência da doença é semelhante entre os sexos. Durbin et al., 2014, encontraram que homens com esquizofrenia tem uma

chance maior de serem hospitalizados (OR=1,42) e Wakim et al. (2019) comprovou que as reinternações de pacientes esquizofrênicos do sexo masculino é bem maior (29%) do que o feminino (9%). Esse mesmo autor retratou que em relação ao número de internações 46,30% apresentaram de 2 a 3 vezes e 16,67% deles de 4 a 6 vezes, enquanto no presente estudo 35% tiveram mais do que 6 internações, com uma mediana em torno de 5 internações.

A média de idade dos pacientes do estudo segue a de outras pesquisas como o estudo descritivo com pacientes internados realizado por Crepalde et al., (2016), que retratou de 37 ±12 anos e o estudo de Avrichir, 2004, com pacientes ambulatoriais com média de idade de 36 anos e já com algumas internações durante o curso da doença. Ou seja, a amostra estudada constitui uma amostra comum e que pode ser comparada com outras. Já em relação ao grau de instrução Crepalde et al., 2016, encontraram que 29,8% de sua amostra cursou o ensino fundamental incompleto, enquanto na população do presente estudo o maior percentual foi daqueles que possuíam o ensino fundamental completo (31,3%), corroborando com ensaio clínico recentes com esquizofrênicos realizados por Vidal Gutiérrez et al. (2019) no Chile, no qual o nível de instrução da maioria dos pacientes também foi ensino fundamental completo (75,93%).

Quanto a idade de início dos sintomas, não houve diferença significativa entre o sexo, ambos iniciando por volta de 21 anos de idade, diferente do retratado por Chaves (2000), que encontrou uma variação de acordo com o sexo, sendo mais precoce para o sexo masculino que acontece entre 18-25 anos e mais tardio para o sexo feminino que acontece entre 25-35 anos.

6.3 Perfil antropométrico dos pacientes esquizofrênicos

Quanto a avaliação antropométrica pelo IMC verificou-se que o grupo controle teve seu percentual de pacientes eutróficos reduzidos e de sobrepesos aumentados em relação aos grupos que receberam probióticos onde o maior percentual manteve-se ao final do seguimento na mesma classe nutricional de admissão. Dessa forma, o probiótico parece tentar normalizar a massa corpórea do paciente esquizofrênico e/ou amenizar o ganho de peso dos que já estão com sobrepeso, mesmo diante de valores de IMC maior, como ocorreu com o grupo probiótico 30 dias.

Ao verificar os resultados da relação entre IMC e antipsicóticos utilizados pelos pacientes viu-se um percentual maior de utilização de atípicos pelos pacientes do grupo

probiótico 30 dias (47,62%). Leitão-Azevedo et al. (2006) e Hugo (2018), os antipsicóticos atípicos tem uma relação forte com o ganho de peso de pacientes esquizofrênicos. Os autores relatam que dados de meta-análises, revisões da literatura, de ensaios clínicos e experiências clínicas evidenciam que alguns pacientes apresentam importante ganho de peso durante o tratamento com antipsicótico. Wirshing et al. (1999), em sua análise retrospectiva com 92 pacientes esquizofrênicos do sexo masculino, observaram que esse ganho de peso foi maior com uso de clozapina e olanzapina, comparadas com risperidona, haloperidol e sertindol. Também, Covell et al.(2004) em um ensaio clínico aberto randomizado (n = 227), obtiveram maior ganho de peso em pacientes tratados com clozapina, comparados aos que estavam em tratamento com antipsicóticos típicos. Tal achado reforça o encontrado no presente ensaio onde entre os pacientes do grupo prob30, a Clozapina e a Olanzapina foram utilizadas por mais da metade deles. Portanto, pode ser que a utilização desses antipsicóticos possam ter interferido na redução do IMC dos pacientes deste grupo, já que se tem retratado na literatura que atuações positivas dessa suplementação são evidenciadas no peso (WOODARD et al., 2009; KADOOKA et al., 2010; DORIA et al., 2013; SHARAFEDTINOV et al., 2013), composição corporal (KADOOKA et al., 2010; KADOOKA et al., 2013) e parâmetros bioquímicos (EJTAHED et al., 2011; EJTAHED et al., 2012) de pacientes com excesso de peso.

O achado de circunferência abdominal elevada em paciente com esquizofrenia encontrado em nossa investigação, também foi relatada em estudo de Zórtea et al., (2010) com pacientes ambulatoriais onde média de CA foi de $94,75 \pm 13,2$ cm. É importante ressaltar que esses indicadores são fatores de risco tanto para doenças cardiovasculares quanto para o desenvolvimento de síndrome metabólica (ELKIS et al., 2008). Quanto ao uso de probiótico, Lee et al. (2014) em seu estudo com mulheres obesas e suplementação de probiótico, perceberam que as mesmas apresentavam uma redução no peso, no índice de massa corporal (IMC), na circunferência abdominal, no percentual de gordura corporal e massa gorda, após o uso. Assim, a condição das mulheres do estudo já iniciarem o ensaio com CA aumentada, sobretudo as do grupo de prob30, pode não ter relação negativa com o uso de probiótico e sim com o uso de antipsicóticos atípicos, pois viu-se que no grupo prob30 o percentual de usuários de atípicos foi maior que nos outros 2 grupo.

6.4 Perfil hematológico, vitamínico-mineral, renal, hepático, glicolípídico e inflamatório.

Os marcadores hematológicos, vitamínico-mineral, renal hepático e glicolípídico no presente estudo encontraram-se em sua maioria, dentro dos parâmetros de normalidade, com exceção do ferro (reduziu, mais ainda ficou dentro dos parâmetros normais) glicemia e triglicerídeos.

Os oligoelementos como o Mn, Fe, Cu, Zn, Se e o Ca têm um importante papel nas vias metabólicas e encontram-se em concentrações alteradas no plasma dos esquizofrênicos (YANIK et al, 2009; RAHMAN et al, 2009). Resultados diferentes foram encontrados no nosso estudo, ao se investigar concentrações de Fe e Ca nesses pacientes ambos estavam dentro dos limites de normalidade ao longo do acompanhamento. Somente o Ferro que reduziu nos pacientes que usaram o probiótico, mas ainda manteve-se em níveis suficientes.

Em relação ao ferro, vale salientar que quando não ligado à ferritina no citoplasma de células hepáticas, é facilmente dissociado na forma de íon, o que o torna cataliticamente ativo e apto para participar de reações de óxido-redução e, conseqüentemente, de geração de radicais livre (BARBOSA et al., 2010). Gattermann et al. (2011). Relata que o ferro livre é um potente oxidante com capacidade de atravessar membranas e reagir com moléculas celulares, sobrecarregar a capacidade antioxidante celular e esgotar antioxidantes celulares como a glutathiona (GSH), resultando em dano tecidual oxidativo e disfunção de diversos órgãos vitais. O fato do grupo de probióticos terem os níveis de ferro reduzidos em relação ao grupo controle pode ser um fator protetor já que, mesmo com a redução, os níveis se mantiveram adequados e menos íons ferro estará disponível para a geração de radicais livres e aumento do estresse oxidativo.

Quanto à glicemia dos pacientes do estudo percebeu-se que aos 15 dias de acompanhamento houve elevação naqueles que tomaram probiótico, porém ainda mantiveram-se normoglicêmicos. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes do estudo iniciaram e finalizaram o ensaio com glicemia dentro dos padrões de normalidade. Apesar dos benefícios citados em estudos experimentais, em humanos o efeito de redução da glicemia com o uso de probiótico ainda não está muito bem descrito devido aos poucos estudos disponíveis, porém, alguns trabalhos já indicam um papel positivo da utilização de bactérias probióticas por exemplo em pacientes com diabetes tipo 2 (PANWAR et al., 2013).

Alterações no perfil lipídico de pacientes com esquizofrenia já foi encontrado em outros estudos como o de caso controle de Mhalla et. all, (2018), onde comparou os perfis

lipídicos de 78 pacientes com esquizofrenia e 68 pacientes saudáveis, no período de abril de 2013 a março de 2014, e verificou que em pacientes acometidos por essa patologia, há um risco aumentado de até 20 vezes, dependendo do parâmetro a ser analisado, de ter alterações no perfil lipídico. Os mesmos autores relatam que pacientes com esquizofrenia apresentaram concentrações significativamente mais altas de CT e LDL-C que do grupo controles. Nos pacientes do presente ensaio os níveis aumentados deram em relação aos triglicerídeos no início da investigação, com valores até mesmo superior a referência ($< 150\text{mg/dL}$). Nesse sentido, reforça-se o que Elkis et al. (2008) e Zortéa et al. (2009) relatam que pacientes tratados com antipsicótico, além de apresentarem significante aumento de peso, podem desenvolver anormalidades lipídicas dos triglicerídeos. O nosso estudo evidenciou redução desses níveis de triglicerídeos nos pacientes que receberam probiótico nos 15 dias iniciais do acompanhamento e este efeito perdurou até os 30 dias do acompanhamento. Segundo Gibson, Maccartney e Rastall (2005), o mecanismo pelo qual os probióticos atuam na redução dos triglicerídeos é via niacina formada pelas bifidobactérias, a qual diminui o fluxo de ácidos graxos livres que, ao diminuir a biossíntese da lipoproteína VLDL, contribui para a redução dos níveis plasmáticos dos triglicérides.

Na análise da PCR o estudo mostrou aos 15 dias de acompanhamento níveis elevados no grupo que recebeu probiótico. O aumento dos níveis de PCR tem sido extensivamente associado ao aumento do IMC e, portanto, à síndrome metabólica e ao risco cardiovascular (SICRAS-MAINAR et al, 2013; MORE et al., 2015). Como constatado, todos os pacientes do estudo já iniciaram com PCR acima de 3mg/L , o que já indica risco cardiovascular aumentado (NACB LMPG COMMITTEE, 2008). Ao considerar a PCR como marcador de processos inflamatórios, os pacientes do ensaio, ao longo de todo seguimento, encontraram-se dentro da faixa que indica processo inflamatório leve (10 a 50mg/L) (CLYNE, OLSHAKER, 1999). Segundo Severance et al. (2013) os marcadores de translocação foram associados ao aumento da PCR, dessa forma, intervenções para restaurar a integridade da barreira intestinal (nomeadamente probióticos e intervenções na dieta) podem ser úteis para melhorar o estado de inflamação em indivíduos com perturbações da microbiota / aumento da permeabilidade do intestino e inflamação periférica de baixo grau (FOND, LANÇON e BOYER, 2018).

6.5 Estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos do ensaio

No ensaio realizado quanto aos estresse oxidativo verificou-se uma redução nos níveis de TBARS nos pacientes que receberam probiótico aos 15 dias do seguimento (comparação intragrupo), assim como dentro do grupo dos pacientes que não receberam também houve essa redução, sendo nestes reduções ainda mais consideráveis. Talvez uma interação medicamentosa reduzindo a ação dos antipsicóticos, talvez mudanças metabólicas na via de produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. A hipótese de que o uso de probiótico baixasse os níveis de TBARS confirmou-se dentro do próprio grupo que tomou probiótico por apenas 15 dias, mas não no grupo que tomou por 30 dias. Entretanto no grupo controle também houve tal redução e ainda maior que o Prob15. Assim, faz-se necessário estudos mais aprofundados acerca dos fatores de interação originados pelos probióticos nos marcadores de estresse oxidativo, no caso TBARS, e a relação talvez com os antipsicóticos. Alteração no estresse oxidativo é algo comumente relatado em paciente esquizofrênicos, contudo, os achados parecem ainda controversos, visto que alguns estudos mostram níveis reduzidos das principais enzimas antioxidantes – SOD, CAT e GSH (BEM et al., 2008) nestes pacientes e outros trabalhos relatam níveis inalterados dessas três enzimas (SRIVASTAVA et al., 2001) ou alterações apenas na concentração de enzimas individuais (ZHANG et al., 2006).

Quanto ao GSH e Nitrito, ambos tiveram ação de melhoria semelhante, sendo que a GSH mostrou-se aumentada nos pacientes que utilizaram probiótico nos primeiros 15 dias de internação em relação ao grupo que não recebeu, considerando o seguimento de 30 dias na comparação intergrupos, e o nitrito retratou reduções no mesmo grupo e no mesmo ponto de análise. Infere-se que a utilização de probiótico em pacientes esquizofrênicos mantém níveis mais altos de GSH e mais baixos de nitrito após os 30 dias de seguimento, se utilizado apenas durante os 15 dias iniciais de internação, já que a continuidade na utilização após esse período, durante os 15 dias subsequentes de seguimento, não mostrou o mesmo efeito. Um estudo feito por Young et al. (2007) não identificou alterações em marcadores de estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos, embora a pesquisa tenha tido limitações, como uma pequena população estudada e tratada com grande diversidade de medicações antipsicóticas, o que pode ter influenciado nos resultados.

Com relação ao efeito dos probióticos as pesquisas vem demonstrando diversos efeitos benéficos em modelos experimentais em diferentes doenças. LITGENDORFF et al.,

(2008) investigaram os efeitos de probiótico contendo 6 cepas viáveis *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em modelo experimental de pancreatite aguda em ratos concluindo que os probióticos reduziram o estresse oxidativo induzido pela pancreatite aguda, não somente preveniram a depleção dos níveis de GSH no pâncreas, mas também aumentaram seus níveis quando comparado com o grupo controle, sugerindo um aumento da capacidade antioxidativa depois de pré-tratamento com probióticos. Em nível sistêmico concluiu-se que o pré-tratamento com probiótico demonstrou um efeito ainda mais pronunciado, resultando a um aumento quase duplicado do GSH no plasma comparando aos animais de controle.

Também, ensaio clínico, randomizado, controlado com suplementação de 300g de iogurte contendo *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus* por seis semanas, em indivíduos com diabetes tipo 2 encontrou aumento na atividade da glutathione peroxidase e superóxido dismutase mostrando benefício do emprego dessas bactérias na redução do estresse oxidativo, propondo o efeito benéfico desse iogurte sob a progressão do diabetes (EJTAHED et al., 2012).

Em se tratando da esquizofrenia, ensaios clínicos com suplementos nutricionais para o tratamento da esquizofrenia são relativamente escassos, exceto no caso dos ácidos graxos ômega-3. Além disso, há uma heterogeneidade marcante entre os ensaios e o rigor metodológico é improvável, incorre na necessidade de realizar mais destes estudos a fim de aprofundar os efeitos dos probióticos no estresse oxidativo de pacientes esquizofrênicos, conduzindo assim numa terapêutica de tratamento mais eficaz.

6.6 Sintomatologia em pacientes esquizofrênicos do ensaio

A sintomatologia do paciente esquizofrênico pode ser analisada por diferentes escalas, a depender do objetivo investigado. No presente ensaio a BPRS, escala de psicopatologia geral, apresentou melhora significativa dentro de cada um dos três grupos (Co, Prob15 e Prob30) (intragrupo), não podendo dessa forma inferir algo relacionado ao probiótico como responsável pelo achado. A PANSS não mostrou alteração estatisticamente significativa na subescala de sintomas positivos e negativos, porém ao analisar individualmente cada sintoma, verificou-se melhora significativa no sintoma de hostilidade dentro do grupo de prob30.

Vale salientar quanto a diferença de resultados entre as escala BPRS e PANSS que apesar de a PANSS ser uma extensão da BPRS, e de alguns dos sintomas negativos que aparecem na PANSS e na BPRS-A terem a mesma denominação (por exemplo, retraimento emocional), sua descrição foi ampliada. Além disso, alguns itens foram adicionados à PANSS, ou seja, suas medidas não são idênticas e portanto, não devem ser consideradas intercambiáveis (WELHAM et al., 1999).

Ainda segundo a PANSS, ao final do acompanhamento foi significativo no grupo que recebeu probiótico por 30 dias ininterruptos (grupo prob30) a redução percentual de pacientes do tipo sintomatológico negativo e positivo. Fato este que pode retratar remissão da quantidade de sintomas negativos e positivos que caracteriza o subtipo sintomatológico da esquizofrenia, já que para identificar o paciente em um subtipo ou outro precisa-se que três ou mais sintomas recebam pontuação maior ou igual a 4 em uma determinada subescala (positiva ou negativa) e menos que três sintomas na escala oposta (negativa ou positiva) para relacionar o tipo sintomatológico predominante. a sintomatologia é do tipo Positiva. Caso três ou mais sintomas recebam pontuação maior ou igual a 4 na escala negativa e menos que três sintomas na escala positiva, a sintomatologia é do tipo Negativa.

A escala PANSS foi utilizada no nosso ensaio porque é indicada em estudos que haja a intenção, por exemplo, de reavaliar os pacientes de tempos em tempos, sendo melhor em virtude dos seus sete níveis de escores e a cobertura ampla dos sintomas negativos, conferir-lhe maior sensibilidade a pequenas variações (ALVRICHIR, 2004). Assim, se o que se deseja auferir é função de uma medida mais ampla de sintomas negativos (dimensões que cubram perdas da eficiência cognitiva, sociabilidade e anergia, por exemplo), o acesso deve ser feito através de um instrumento cuja medida dê maior cobertura, como a PANSS. Por outro lado, se uma medida mais estreita cujo foco principal é perda afetiva, por exemplo, o fator anergia / isolamento da BPRS-A é suficiente (WELHAM et al., 1999).

Na Escala CGI também aplicada em nosso estudo, que avalia a mudança na gravidade dos sintomas, o ensaio verificou que a maior parte dos pacientes passaram do estágio 4 (moderadamente doente) para o estágio 3 (levemente doente) tanto dentro do grupo controle ($p=0,030$) como no grupo de intervenção ($p=0,01$) (intragrupo), não podendo delegar efeito de redução ao probiótico utilizado.

Uma revisão sistemática do efeito da suplementação probiótica em esquizofrenia realizada por Qin et al. (2018) revisaram três ensaios clínicos e retratou que não houve diferença significativa nos sintomas de esquizofrenia entre o grupo que recebeu suplementação de probióticos e o grupo placebo pós-intervenção pois a diferença média

padronizada foi de $-0,0884$ (IC 95% $-0,380$ a $0,204$ $p = 0,551$). Os mesmos autores fizeram Análises separadas foram realizadas para investigar o efeito da suplementação probiótica sobre sintomas psicóticos “positivos” (por exemplo, delírios e alucinações) ou sintomas “negativos” (por exemplo, afeto embotado, isolamento social e avolição da fala) sozinhos. Em ambos os casos, nenhuma diferença significativa foi observada também (QIN et al., 2018)

A suplementação por 14 semanas de um comprimido com uma combinação de *Lactobacillus Rhamnosus GG* e *Bifidobacterium animalis lactisBb12* ($n = 33$), que são os tipos mais utilizados, não foi mais eficaz do que o placebo ($n = 32$) para reduzir a gravidade clínica avaliada pela escala PANSS. (DICKERSON et al., 2014; TOMASIK et al., 2015). Mais estudos relatam que a suplementação probiótica não teve diferença significativa nos escores da PANSS, mas maiores efeitos foram observados para sintomas positivos do que para sintomas negativos (DICKERSON et al., 2014; SEVERANCE et al., 2017; TOMASIK et al., 2019).

Importante relatar que a sintomatologia manifesta do paciente esquizofrênico é um dos pontos chaves para a conduta farmacológica. Quando há predominância de sintomas positivos e de agitação psicomotora deve-se escolher um antipsicótico de alta potência. Estudos de PET (tomografia por emissão de pósitrons) e de nível plasmático mostram que a dose do antipsicótico deve variar entre 10 mg e 20 mg de haloperidol ou doses equivalentes. Nessas doses, todos os receptores ficam ocupados, e doses maiores só aumentam as possibilidades de distonias e discinesias. No primeiro surto, a dose deve ser menor ainda. Tratando-se de paciente que nunca tomou medicação antipsicótica, doses de 2 mg a 5 mg de haloperidol ou equivalentes são suficientes. Igualmente, em pacientes idosos as doses devem ser as mais baixas possíveis. Quando há predominância de sintomas negativos, a escolha pode recair nos novos antipsicóticos: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulprida etc. Esses e a tioridazida são indicados para os pacientes que não responderam aos antipsicóticos convencionais ou apresentaram efeitos colaterais indesejáveis. Para os casos refratários, a clozapina deve ser sempre considerada (SHIRAKAWA, 2000).

Apesar dos dados pré-clínicos promissores sobre os efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores dos probióticos (FREI et al., 2015), a revisão sistemática apontada acima e realizada como todo rigor metodológico retrata que há uma escassez de estudos clínicos sobre os efeitos da suplementação probiótica sobre os sintomas da esquizofrenia. Apenas um

ensaio clínico foi identificado, apesar de uma pesquisa bibliográfica completa e sistemática. Todos os três estudos publicados foram baseados no mesmo ensaio clínico.

Quanto aos sintomas específicos da esquizofrenia em nosso estudo, os de mais elevados escores foi delírio, alucinações e hostilidade. Entre estes, o de hostilidade teve seus escores finais reduzidos significativamente no grupo que recebeu probiótico durante 30 dias, com conseqüente melhoria (PANSS; $p=0,048$).

Quanto a escala ECDE, conhecida como escala de Calgary, muito utilizada para avaliar a depressão, o ensaio mostrou uma redução nos escores finais apontando melhora significativa dentro do grupo que utilizou o probiótico por 30 dias, sobretudo em mulheres. Um estudo encontrou uma associação entre depressão atual e PCR anormal em indivíduos com esquizofrenia (FALGERE et al., 2018), fato registrado no presente ensaio, enquanto outro não encontrou associação com depressão, mas com consumo de antidepressivos (FOND e al., 2016), retratando mais uma vez a necessidade de pesquisas na área, com amostras maiores onde se possa controlar variáveis como a medicação, IMC, estágio da doença.

Importante salientar que esse estudo de revisão envolvendo 25 estudos experimentais e 15 ensaios clínicos, principalmente com cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) e *Lactobacillus* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*), evidenciou que esses probióticos podem contribuir para a eficácia em melhorar distúrbios psiquiátricos relacionados ao comportamento, como ansiedade, depressão, transtorno de espectro autista, distúrbio obsessivo-compulsivo, melhorando a capacidade de memória, espacial e não espacial (WANG et al., 2016). Esse relato corrobora com o encontrado por Steenbergen et al.(2015) em ensaio clínico randomizado e controlado por placebo com participantes saudáveis sem transtorno de humor atual recebeu uma intervenção suplementar de probiótico de 4 semanas com os probióticos multiespecíficos (*Bifidobacterium e Lactobacillus*) com resultados de redução global significativa reatividade cognitiva ao humor triste. Tais resultados fornecem a primeira evidência de que o consumo de probióticos pode ajudar a reduzir os pensamentos negativos associados ao humor triste. A suplementação de probióticos é portanto um campo para pesquisa e um potencial estratégia preventiva para a depressão.

7. CONCLUSÃO

Ensaio clínico com suplementos nutricionais para o tratamento da esquizofrenia são relativamente escassos, exceto no caso dos ácidos graxos ômega-3. Além disso, há uma heterogeneidade marcante entre os ensaios e o rigor metodológico é duvidoso, o que dificulta a replicação.

Neste ensaio clínico, ao investigar os efeitos do uso de probióticos em pacientes esquizofrênicos, verificou-se resultados positivos na redução de triglicerídeos, efeitos antioxidantes com redução de nitritos e elevação de GSH, e melhora sintomatológica sobretudo nos sintomas de hostilidade e depressão, comum nos pacientes esquizofrênicos. Quanto ao uso de probiótico por períodos de 15 dias ou 30 dias ininterruptos, os valores significativos de melhoria foi utilizar por um período de 15 dias.

Alguns pontos importante a considerar é que para ensaios clínicos desta natureza faz-se necessário controlar variáveis como a dieta do paciente, visto esta interferir nas funções metabólicas e no estabelecimento de uma microbiota característica que possa vir a promover resultados distorcidos. Outra questão é o tamanho da amostra nesse grupo investigado, pois ao se determinar critérios de exclusão, a fim de garantir o afastamento de fatores intervenientes ou até mesmo controlar variáveis, fica-se limitado a amostras pequenas. Embora alguns dados não tenham retratado significância estatística, os efeitos comprovados dos probióticos na redução da obesidade e da dislipidemia abrem perspectivas para o desenvolvimento de novos ensaios clínicos na esquizofrenia, visto ser fatores presentes neste tipo de paciente.

Os pacientes com esquizofrenia muitas vezes apresentam deficiências em vários nutrientes essenciais para o funcionamento do cérebro; portanto, uma implicação prática para os médicos é identificá-los por determinações analíticas. No entanto, a associação descrita entre esquizofrenia e déficit nutricional não implica necessariamente uma relação causal e, de fato, nem sempre se traduz em eficácia comprovada em ensaios com suplementação. Esta situação é análoga a outras áreas da medicina nutricional por isso não deve desencorajar o progresso da pesquisa em psiquiatria.

Nesse sentido, com base nos dados coletados os probióticos poderiam ser utilizados como adjuvantes no tratamento de pacientes esquizofrênicos, embora haja a necessidade de outros ensaios clínicos para que sejam investigados seus efeitos com relação a interações com medicamentos, o tempo de utilização e posologia adequados.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, D.B. et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report, **Am. J. Prev. Med.** v.36 , n.4, p. 341–350, 2009.
- ANDREAZZA, A.C.; SOARES, D.G.; KEHL, L.F.; BORELLA, M.LL.; SALVADOR M. Transtornos neuropsiquiátricos estresse oxidativo. In: Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos, KAPCZINSKI F, QUEVEDO J, IZQUIERDO I. 2a ED., Artmed, Porto Alegre, 2004.
- ANDRIGUETTO, J.M. et al. Nutrição animal – Alimentação animal. 4ªed. São Paulo: Nobel; 2002. 395p
- ARUMUGAM, M.; RAES, J.; PELLETIER, E.; PASLIER, D. LE; YAMADA, T.; MENDE, D. R.; BORK, P. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, 2011.
- ARVINDAKSHAN, M.; GHATE, M.; RANJEKAR, P. K.; EVANS, D. R.; MAHADIK, S. P. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia, **Schizophr. Rev.** v.62, n.3, p.195–204, 2003.
- AVRICHIR, B. S. **Sintomas negativos na esquizofrenia refratária e super-refratária.** 2004. Tese (Doutorado em Psiquiatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- BARBOSA K. B. R. et al . Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 23, n. 4, p. 629-643, Aug. 2010 .
- BEM O. M. et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(1):155-9
- BENZIE, I.F.F.; STRAIN J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the frap assay. **Analyt.Biochem.**, v. 239, p. 70- 76, 1996
- BERGSTRÖM, A.; SKOV, T. H.; BAHL, M. I.; ROAGER, H. M.; CHRISTENSEN, L. B.; EJLERSKOV, K. T.; LICHT, T. R. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. **Applied and Environmental Microbiology**, v.80, n.9, p. 2889–2900., 2014.
- BRANQUINHO, J. S. et al. Doenças crônicas em pacientes com transtornos mentais. **Gestão e Saúde**, v. 5, n. especial, p. 2458-2464, 2014.
- BRESEE, L.C.; MAJUMDAR, S.R.; PATTEN, S.B.;JOHNSON, J.A. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia, **Eur. Psychiatry.**v.26, n.5, p.327–332, 2010.
- BRESSAN, R. A. A depressão na esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, p. 27-30, 2000.
- BRESSAN, R. A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 3, p. 177–183, 2003.

- CALHEIROS, P. R. V.; OLIVEIRA, M. S.; ANDRETTA, I. Comorbidades psiquiátricas no tabagismo. **Aletheia**, n. 23, p. 65-74, 2006.
- CARABOTTI, M.; SCIROCCO, A.; MASELLI, A.; SEREVI, C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbita, central and enteric nervous systems. **Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology**.v.28, n.203-209, 2015.
- CARDOSO, A. R; CABRAL-COSTA, J.V.; KOWALTOWSKI, A. J. Effects of a high fat diet on liver mitochondria: increased ATP-sensitive K⁺ channel activity and reactive oxygen species generation. **J BioenergBiomembr**. V.42, n.3, p.245-53. 2010
- CARVALHO, J. A.; SANTOS, C. S. S.; CARVALHO, M. P.; SOUZA, L. S. A. Nutrição e autismo: Considerações sobre alimentação do autista. **Revista Científica do ITPAC**. v. 5, n.1, 2012.
- CARVALHO, M. S; DALMAS, C.; NUNES, D. F. S.; YONAMINEA, C. M.; HAVASHI, M. A. F. Metabolismo do triptofano em transtornos mentais: Um enfoque na esquizofrenia. **Rev. Vitale**, v. 29, n. 2, p. 44 – 56, 2-17. 2007.
- CHENIAUX, E. Psicopatologia e diagnóstico da esquizofrenia. In: NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; SILVA, A. G.; **Esquizofrenia: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2015. p. 37-44.
- CID-10. **Classificação Internacional de Doenças**. 10. ed.São Paulo, 2012.
- Clínica.v.5, n.5, p.355-361. 2005.
- CLYNE, Brian; OLSHAKER, Jonathan S. The C-reactive protein. **The Journal Of Emergency Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.1019-1025, nov. 1999. Elsevier BV.
- COLLINS, S., SURETTE, M., & BERCIK, P.The interplay between the intestinal. **Nature Review Microbiology**. v. 10, p.735-742, 2012.
- COMHAIR, S.A.A; ERZURUM, S.C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lungdiseases.American Journal of Physiology - Lung Cellular and MolecularPhysiology. v. 283, p.L246-L255.2002.
- CONSORT Translations. Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado. Disponível em: [http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Portuguese_pt/Portuguese CONSORT Checklist.doc](http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Portuguese_pt/Portuguese_CONSORT_Checklist.doc). Acessado em 2018 (2 nov).
- CORREA, F.S.M. Relação entre a dieta e a atividade antioxidante do plasma. Universidade Atlântica. Licenciatura em Ciências da Nutrição. Universidade Atlântica, Barcarena, junho, 2011.
- COVELL, N. H.; WEISSMAN, E. M.; ESSOCK, S. M. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. **Schizophr Bull**. v.30, n.2, p.29-40, 2004.
- CREPALDE, R. et al. Perfil epidemiológico de portadores de esquizofrenia internados no Instituto Raul Soares. **RevMed Minas Gerais**, v. 26 (Supl 5), 2016.
- CRYAN, J. F., & O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **NeurogastroenterolMotil**. v. 23, p.187-192. 2011

- DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- DAMASCENO, D. C. et al. Radicais livres, estresse oxidativo e diabete. *Diabetes*
- DICKERSON, F.B, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014; 16(1)
- DICKERSON, F. B.; STALLINGS, C.; ORIGONI, A.; SAVAGE, C. L.; SCHWEINFURTH, L. A.; GOGA, J.; KHUSHALANI, S. YOLKEN, R. H. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized placebo-controlled trial. **The primary care companion for CNS disorders**.v.16, n.1, 2014.
- DINAN, T. G.; BORRE, E.Y.; CRYAN, F. J. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome?.**Molecular Psychiatry**.v.19, n.10.1038, p. 1252-1257, 2014.
- DINAN, T.G.; CRYAN, J.F. Metabolicmicrobes: a link between gut microbiota and depression?.**Neurogastroenterology Motil.** v.25, n.723-719, p.714, 2013.
- DORÉ, J., SIMRÉN, M., BUTTLE, L., & GUARNER, F. Hot topics in gut microbiota. **United European Gastroenterology Journal**.v. 1, p.311-318. 2013.
- DRAPER, H. H.; HADLEY, M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.*, v. 186, p. 421-431, 1990.
- DSM-V- **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- DURBIN A, RUDOLER D, DURBIN J. Examining patient race and area predictors of inpatient admission for Schizophrenia among hospital users in California. *J Immigr Minor Health*. 2014; 16(6):1025-34
- EHRlich, D.; HUMPEL, C. Platelets in psychiatric disorders.**World J Psychiatr**.v.2, n.6, p. 91-94, 2012.
- EJTAHED, H. S. et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci*, v. 94, n. 7, p. 3288-3294, jul. 2011.
- EJTAHED, H. S. et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, v. 28, n. 5, p. 539-543, maio 2012
- ELKIS, H.; GAMA, C.; SUPlicy, H.; TAMBASCIA, M.; BRESSAN, R. LYRA, R. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Rev Bras Psiquiatr**. V.30, n.1, p.77-85.2008.
- ELSAYED, N.M. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: a dynamic environmental- nutritional interaction. *Nutrition*.v.17, n.10, p.828-34. 2001.

- EREL, O., A novel direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **ClinBiochem.**, v. 37, n. 4, p. 277-285, 2004
- FAUGERE, M. et al. Quality of life is associated with chronic inflammation in schizophrenia: a cross-sectional study. *Sci Rep.* (2015) 5:10793. doi: 10.1038/srep10793 16.
- FAUGERE, M.; MICOULAUD-FRANCHI, J-A.; FAGET-AGIUS, C.; LANÇON, C. CERMOLACCE, M.; RICHIERI, R. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J Affect Disord.* (2018) 225:671–5.
- FERNANDES, B. S. et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry* (2016) 21:554–64.
- FERRARI, C.K.B. Capacidade antioxidante total (CAT) em estudos clínicos, experimentais e nutricionais. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde.** v. 28, n. 4, p. 307-310, 2010.
- FOND, G. et al. Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. *J Affect Disord.* (2016) 191:209–15. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.017 17. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L,
- FOND, Guillaume et al. C-Reactive Protein as a Peripheral Biomarker in Schizophrenia. An Updated Systematic Review. **Frontiers In Psychiatry**, [s.l.], v. 9, 23 ago. 2018.
- FORSYTHE, P., SUDO, N., DINAN, T., TAYLOR, V., & BIENENSTOCK, J. Mood and gut feelings. **Brain, Behavior, and Immunity** v. 24, p. 9-16, 2010.
- FORSYTHE, P. Gut microbes as modulators of neuro-immuno-endocriesystem. **Pharma Nutrition.** v. 1, p.115–122. 2013..
- FOSTER, J. A; LYTE, M.; MEYER, E.; CRYAN, F. J. Gut microbiota e brain function: Na envolving field in neuroscience. **International Jornal of Neuropsychopharmacology.** v. 19, n.5, p.1, 2015.
- FOSTER, J. A; MCVEY, N. K. A. Gut microbiota axis: how microbiome influences anxiety and depression. **Thends in neurosciences.** v. 36, n.5, p. 205-12, 2013.
- FREI, R.; AKDIS, M.; O'MAHONY L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Mar; 31(2): 153–8
- FREITAS, B. S. de; MATOS, C. C. R. de; SILVA, P. M. da; SANTOS, J. S. dos; BATISTA, E. C. Perfil dos usuários diagnosticados com esquizofrenia de um CAPS do interior de Rondônia. **Nucleus**,v.14, n.1,abr.2017, p. 41- 54.
- FUSAR-POLI P. et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull.* 2015 Jul; 41(4): 892–9.
- GENEDI, Mohamed et al. Dysregulation of the gut–brain axis in schizophrenia and bipolar disorder. **Current Opinion In Psychiatry**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.185-195, maio 2019.

- GHISELLI, A.; SERAFINI, M.; MAIANI, G.; AZZINI, E.; FERRO-LUZZI, A.A. fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capability. **Free Radical Biol. Med**, v.18, p. 29-36, 1995.
- GIBSON, G. R.; MCCARTNEY, A. L.; RASTALL, R. A. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *British Journal of Nutrition*, London, v. 93, n. 1, p. 31-34, 2005.
- GILL, S. R.; POP, M.; DEBOY, R. T.; ECKBURG, P. B.; TURNBAUGH, P. J.; SAMUEL, B. S.; NELSON, K. E. . Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. **Science**, v. 312, n. 5778, p. 1355–135, 2006.
- GLAZER, A.N. Phycoerythrinfluorescence-based assay for reactive oxygen species, **Methods Enzymol.**, v. 186, p. 161-168, 1990.
- GODIN O. et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* (2015) 168:388–94.
- GRABRUCKER, A., M.; ROWMAN, C.; GARNE., Brain-Delivery of Zinc-Ions as Potential Treatment for Neurological Diseases: Mini Review. *Drug Deliv Lett*, 2011. 1: p. 13 - 23.
- GRAEFF, F. G. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. (Segunda Edição ed.). São Paulo: E.P.U. 1989.
- GRAEFF, F. G., GUIMARÃES, F. S., & ZUARDI, A. W. Medicamentos antipsicóticos. In F. G. Graeff & F. S. Guimarães (Eds.), *Fundamentos de psicofarmacologia* (pp. 69-91). São Paulo: Atheneu, 1999.
- GREEN, L.C.; WAGNER, D.A.; GODOWSKY, J.; SKIPPER, P.L.; WISHNOK, J.S.; TANNENBAUM, S.R. Analysis of nitrate, nitrite and [15 N] nitrate in biological fluids. **Anal.Biochem.**v.126, p.131-138. 1982
- GUEST, L. F; DE SOUZA, D. M.; RAHAMOUNE, H.; BAHN, S; GUEST, P. C. Os efeitos do estresse na função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal em indivíduos com esquizofrenia. **Revista de psiquiatria clínica.** v.40 n.1, p. 22, 2013.
- GUIMARÃES, S.B; SANTOS, J.M.V.; ARAGAO, A.A; KIMURA, O.S; BARBOSA, P.H.U.; VASCONCELOS, P.R.L. Protective effect of flipoic acid in experimental spermatic cord torsion. *Nutrition.*v.23, p.76-80. 2005.
- GUY, W. Clinical Global impression. In: Health NIOm, editor. *Assessment Manual for Psychopharmacology* . Rockville: ECDU, p. 218-221. 1976.
- HALLIWELL, B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J.* v.401, p.1-11. 2007.
- HEFFNER, J.E.; REPINE, J.E.; Pulmonary strategies of antioxidant defense. *American Review in Respiratory Disease.*v.140, p.531-54. 1989.
- HEIJTZ, R. D.; WANG, S.; ANUAR, F.; QIAN, Y.; BJORKHOLM, B.; SAMUELSSON, A. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** v. 108, p. 3047-3052, 2011.
- HILAND, P. B.; CRYAN, F. J. Microbe- host interactions: Influence of the microbiota on the enteric nervous system. **Developmental Biology**, v.417, n.2, p. 182, 2016.

HUGO, M. Antipsicóticos atípicos e o ganho de peso. Ver. Altus Ciência, v. 7, p- 2018.

JIANG, H.; LING, Z.; ZHANG, Y.; MAO, H.; MA, Z.; YIN, Y.; WANG, W.; TANG, W.; TAN, Z.; SHI, J.; LI, L.; RUAN, B. Altered fecal microbiota composition in pacientes with major deressive disorder. **Brain Behavior, and immunity**. v. 48, n. 1, p. 186-94, 2015.

JOHNSEN, E. et al. Cardiovascular risk in patients admitted for psychosis compared with findings from a population-based study, Nord. **J. Psychiatry**, 2010. [Epub ahead of print]

KADOOKA, Y. et al. Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. Br J Nutr, v. 110, n. 9, p. 1696-1703, nov. 2013.

KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr, v. 64, n. 6, p. 636-643, jun. 2010

KARIM, P., et al., Serum levels of cadmium, Calcium, Lead and Iron in Schizophrenic Patients. J Pharm Sci, 2006. n.5: p. 9 - 13.

KELY, R. J.; KENNEDY, J. P.; CRYAN, F. J.; DINNAN, G. T.; CLARKE, G.; HYLAND, P. N. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Front Cell Neuroscience**.v.9, n. 1, p. 392, 2015.

KHANDAKER GM, PEARSON RM, ZAMMIT S, LEWIS G, JONES PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. JAMA Psychiatry (2014) 71:1121–8.

KINNULA, V.L. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies insmoking related airway disease. **Thorax**.v.60, p.693-00. 2005.

LACH, G.; MORAIS, H. L; COSTA, R. P. A.; HOELLER, A. A. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. **Vitalle- Revista de ciências da saúde**. v.29, n.0, p.3, 2017.

LATVALA, S. et al. Lactobacillus rhamnosus GG and Streptococcus thermophilus induce suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. Clinical & Experimental Immunology, UK, v.165, n. 1, p. 94–103, 2011.

LATVALA, S. et al. Lactobacillus rhamnosus GG and Streptococcus thermophilus induce suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. Clinical & Experimental Immunology, UK, v.165, n. 1, p. 94–103, 2011.

LEE, S.J. et al. The effects of coadministration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized doubleblind controlled clinical trial. Clin Nutr, v.33, n.6, p. 973 – 981, 2014.

- LEIMGRUBER A. et al. The Pharmacia CAP System: A New Assay for Specific IgE. **J. Allergy Clin Immunol.** v. 83, p.176, 1989.
- LEITAO-AZEVEDO, Carmen Lúcia et al . Sobre peso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul**, Porto Alegre , v. 28, n. 2, p. 120-128, Aug. 2006
- LERNER, A.; NEIDHOFER, D.; MATTHIAS, T. The gut microbiome feelings of the Brain: A perspective for non-microbiologists. **Microorganisms**, v.5, n.66, p.2, 2017.
- LEY, R. E.; PETERSON, D. A.; & GORDON, J. I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. **Cell.** v. 124, n.4, p. 837–848, 2006.
- LIDOW, M.. Calcium signaling dysfunction in schizophrenia: a unifying approach. Elsevier Science B.V., 2003. 43: p. 70 - 84.
- LIMA, L.M. et al. Proteína C-reativa ultra sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. **J. Bras. Patol. Med. Lab** . 2007
- LINDENMAYER, J. P. Psicopatologia. In: LIEBERMAN. A.J.; STROUP, S.T.; PERKINS. O. D. **Fundamentos da esquizofrenia**. 1. Ed. São Paulo: Artmed, 2013. p. 31.
- LOGAN AC, KATZMAN M, BALANZÁ-MARTÍNEZ V. Natural environments, ancestral diets and microbial ecology: is there a modern “paleodeficit disorder”? Part I. **J Physiol Anthropol**. 2015 Jan 31;34:1.
- LUCKEY, T. Introduction to intestinal microecology. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, n.12, p. 1292–1294, 1972.
- LUTGENDORFF, Femke et al. Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis. **American Journal Of Physiology-gastrointestinal And Liver Physiology**, [s.l.], v. 295, n. 5, p.1111-1121, nov. 2008. American Physiological Society
- M.T. DRESCH, S.B. ROSSATO, V.D. KAPPEL, R. BIEGELMEYER, M.L. HOFF, P. MAYORGA, J.A. ZUANAZZI, A.T. HENRIQUES, J.C. MOREIRA, Optimization and validation of an alternative method to evaluate total reactive antioxidant potential. **Anal. Biochem.** v.385, n.1, p. 107–114. 2009.
- MAES, M. et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. **Schizophrenia Research**, v. 54, n. 3, p. 281–291, 2002
- MAES, M.; KUBERA, M.; LEUNIS, J.; & BERK, M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. **J Affect Disord.** v. 141, p.55-62, 2012.
- MAGNANO, M.; VALASTRO, I.; RAMPELLO, L.; VACANTE, M.; MALAGUARNERA, M.; RAMPELLO, L. et al. The gut-brain axis. Effect of probiotics on anxiety. **Acta Medica Mediterranea**. v. 28, p.231-235. 2012.
- MARDER, S. R., & VAN PUTTEN, T. Antipsychotic medications. In A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology* (pp. 247-261). London: American Psychiatric Press, 1995.

- MAYER, E. A. Gut feelings:the emerging biology of gut and brain communication. **Nature Reviews** v. 12, p.453-466. 2011
- MEYER, U.; SCHWARZ, M. J.; MÜLLER, N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 132, n. 1, p. 96–110, 2011.
- MHALLA, A. et al. Lipid profile in schizophrenia: case control study. **Tunis Med**, v.96, n.1, p.22-29, jan. 2018.
- MILLER, B. J. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. **Biological Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 663–671, 2011.
- MILLER, B.J.; CULPEPPER, N.; RAPAPORT, M.H. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* (2014) 7:223–30.
- MILLER, N.J.; RICE-EVANS, C.; DAVIES, M.J.; GOPINATHAN, V.; MILNER, A.A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. **Clin. Sci.**, v. 84, p. 407–412, 1993
- MORI, N.; MCEVOY, J.P.; MILLER, B.J. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res.* (2015) 169:30–5. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.001
- NACB LMPG COMMITTEE. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: : Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. **Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.378-384, 2 out. 2008. American Association for Clinical Chemistry (AACC). .
- NAKAMURA, Y.; MAHLICH, J. Productivity and losses due to relapses odschizophrenia in Japan. **Neuropsychiatr Dis Treat.** v. 13, n. p. 1341-1348, 2017.
- NGUYEN, Tanya T. et al. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 204, p.23-29, fev. 2019.
- NICHOLSON, J. K.; HOLMES, E.; KINROSS, J.; BURCELIN, R.; GIBSON, G.; JIA, W. et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. **Science**.v. 336, p.1262-1267, 2012.
- Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, Universidade Estadual de Campinas (NEPA-UNICAMP). Tabela brasileira de composição de alimentos: TACO.4 ed. Campinas: NEPA-UNICAMP; 2011.
- NUNES, F. D. D. et al. Síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária: características sociodemográficas, clínicas e comportamentais. **R. Enferm. Cent. O. Min.**, v. 6, n. 1, 2016.
- OKUSAGA, O. et al. Elevated gliadin antibody levels in individuals with schizophrenia. **World J Biol Psychiatry**.v. 14, n. 7, p.509-15, 2013.

OLIVEIRA, A. L. HAMMES, T. O. Microbiota e barreira intestinal: Implicações para obesidade. *Clin Biomed Res.* v. 36, n. 4, p. 222-229, 2016.

OLIVEIRA, E. C. D. Suplementação de fibras dietéticas em pacientes moradores de hospital psiquiátrico. 2016. 68 f. Tese (Mestrado em Enfermagem) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo. 2016

PANWAR, H. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2

PAULA, C. T. C. Perfil epidemiológico dos usuários de um Centro de Atenção Psicossocial na cidade de Recife. **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental**, v. 2, n. 4-5, p. 94-106, 2010.

POLIDORI, M.C. et al. Profiles of antioxidants in human plasma. **Free Radical Biol Med.** v.30, n.5, p.456-62. 2001.

PRIOR, R.L.; WU, X.; SCHAICH, K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in food and dietary supplements. **J. Agricult. Food Chem.**, v. 53, p. 4290-4302, 2005.

QIN, J., LI, R.; RAES, J.; ARUMUGAM, M.; BURGDORF, K. S.; MANICHANH, C.; WANG, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v.464, p. 59–65, 2010.

QUEIROS, A. I. G.; OLIVEIRA, G. A. L.; FREITAS, R. M. Associação de antipsicóticos e vitaminas (ácido ascórbico, alfa-tocoferol e complexo b) e seu papel na memória de portadores de esquizofrenia. **Revista eletrônica de farmácia.** v.2, p. 61-75, 2012.

RAHMAN, I. et al. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. **European J Pharma.** V.533, n.1-3, p.222-39. 2006.

RAHMAN, M., et al., Zinc, Manganese, Calcium, Copper, and Cadmium Level in the Scalp Hair Samples of Schizophrenic Patients. *Biological Trace Element Research*, 2009. v.127: p. 102 - 108.

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YAG, M.; RICEEVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Rad. Biol. Med.**, v. 26, p. 1231-1237, 1999.

RESENDE, P.V.G.; SILVA, N.L.M.; SCHETTINO, G.C.M.; LIU, P. M. F. Doença relacionada ao glúten. **Rev Med Minas Gerais**, v. 27, supl 3, p. 51-58, 2017.

REYES, A.; HAYNES, M.; HANSON, N.; ANGLY, F. E.; HEATH, A. C.; ROHWER, F.; & GORDON, J. I. Viruses in the fecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. **Nature**, v. 466, n.7304, p. 334–338, 2010.

ROWNTREE, J.E. et al. Effect of se on selenoprotein activity and thyroid hormone metabolism in beef and dairy cows and calves. **J Animal Science.**v.82, p.2995-005. 2004.

RUDDICK, J.P.; EVANS, A.K.; NUTT, D.J.; LIGHTMAN, S.L.; ROOK, G.A.; LOWRY, C.A. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. **Expert Rev Mol Med** v.8, p.1–27, 2006.

SAPONE, A.; BAI, J.C; CIACCI, C.; DOLINSEK, J.; GREEN, P.H. ET AL. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. **BMC Med.**v.10, n. 13, 2012.

SBD - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo Editora Clannad, 2017.

SCHEPERJANS, F.; AHO, V.; PEREIRA, P. A.; KOSKINEN, K.; PAULIN, L.; PEKKONEN, E.; HAAPANIEMI, E.; KAAKKOLA, S.; EEROLA-RAUTIO, J.; POHJA, M.; KINNUNEN, E.; MURROS, K.; AUVINEN, P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. **Movement disorders: official journal of the movement disorder society**. v. 30 n. 3. p. 350-8, 2015.

SCORZA, F. A.; ALBUQUERQUE M. de; ARIDA, R. M. CYSNEIROS, R. M. Níveis séricos de magnésio em morte súbita entre pessoas com esquizofrenia: erro ou acerto?. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** [online]. 2012, vol.70, n.10, pp.814-816.

SENDER, R.; FUCHS, S.; & MILO, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. **PLoS Biology**, v. 14, n.8, 2016.

SEVERANCE E. G, et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain Behav Immun*. 2017 May; 62: 41-5.

SEVERANCE, E.G. et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res.* (2013) 148:130-7.

SEVERANCE, Emily G. et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 62, p.41-45, maio 2017.

SEVERANCE, G. E.; ALAEDINI, A.; YANG, S.; HALLING, M.; GRESSITT, K. L.; STALLINGS, C. R.; ORIGONI, A. E.; VAUGHAN, C.; KHUSHALANI, S.; LEWUEKE, F. M.; DRIKERSON, F. B.; YOLKEN, R. H. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in Schizophrenia. *Schizop Rev.* v. 138. n. 1. p. 48-53, 2012.

SHARAFEDTINOV, K. K. et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J*, v. 12, p. 138, out. 2013

SHERWIN, E.; SANDHU, K.V.; DINAN, T.G.; CRYAN, J. F. May the force be with you: The microbiota- gut- brain axis in neuropsychiatry **SpringerLink**.v.30, n.1019, p.1, 2016.

SHIRAKAWA, I. Aspectos gerais do manejo do Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. **Rev Bras Psiquiatr**, v.22(Supl I): p.56-8, 2000.

SICRAS-MAINAR A, REJAS-GUTIÉRREZ J, NAVARRO-ARTIEDA R, BLANCA-TAMAYO M. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *Eur Psychiatry* (2013) 28:161-7. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.07.003

SILVESTRE, C. O diálogo entre o cérebro e o intestino: Qual o papel dos probióticos?. 2015. 51 f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa. 2015

SOCHOR, J.; RYVOLOVA, M.; KRYSTOFOVA, O.; SALAS, P.; HUBALEK, J.; ADAM, V.; TRNKOVA, L.; HAVEL, L.; BEKLOVA, M.; ZEHNALÉK, J.; PROVAZNIK, I.; KIZEK, R. Fully automated spectrometric protocols for determination of antioxidant activity: advantages and disadvantages. **Molecules**, p. 8618-8640, 2010. .

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC. FALUDI et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.** vol.109 no.2 supl.1 São Paulo Aug. 2017

SORDI, L. P. et al. Comorbidades em usuários de um serviço de saúde mental. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, n. SPE2, p. 89-94, 2015.

SORZO, A. R. Impacto do microbioma intestinal no eixo cérebro intestino. **International Journal of Nutrology**. v. 10, n.1, p.298-305, 2017.

SOUZA, N. C.; VENTURA, C. N. S. B. A vinculação do portador de esquizofrenia no centro de atenção psicossocial - CAPS. **Revista Científica da FEPI**, v. 6, n. 1, 2015.

SRIVASTAVA N. et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(2):140-5.
STEENBERGEN, L.; SELLARO, R.; HEMERT, S. V.; BOSCH, J. A.; COLZATO, L. S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav. Immun*. 2015.

STONE, J. M.; MORRISON, P. D.; PILOWSKY, L. S. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. **Journal of psychopharmacology** (Oxford, England), v. 21, n. 4, p. 440–452, 2007.

STRAUSS, J.S.; CARPENTER, W.T.; BARTKO, J. J. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs: III. *Schizophr Bull*. 1974; 1(11): 61–9.
TILLMANN, S.; AWWAD, H.M.; ESKELUND, A. R.; TRECCANI, G.; GEISEL, J.; WEGENER, G.; OBEID, R. Probiotics affect one-carbon metabolites and catecholamines in a genetic rat model of depression. **Mol. Nutr. Food. Res.** v. 62, 2018, p. 1 - 10

TOMASIK, J.; YOLKEN, R. H.; BAH, S.; DICKERSON, F.B. Immunomodulatory effects of probiotic supplementation in schizophrenia patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomark Insights*. 2015 Jun; 10: 47–54.

TOURJMAN, V.; FUSAR-POLI, P. et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* (2013) 151:43–7.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; HAMADY, M.; FRASER-LIGGETT, C.; KNIGHT, R.; & GORDON, J. I. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. **Nature**, v. 449, n.7164, p. 804–810, 2007.

United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 26 [Internet]. Nutrient Data Laboratory

Home Page; 2013. Disponível em: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list> (Acessado em 20 de maio de 2018).

VALENÇA, A. M.; NARDI, A. E. Histórico do conceito de esquizofrenia. In: NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; SILVA, A. G.; **Esquizofrenia: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2015.

VANDENPLAS, Y.; HUYS, G.; DAUBE, G. Probiotics: na update. **Jornal de Pediatria**.v. 91, n. 1, p. 6-21, 2015.

VANNUCCHI, H.; MOREIRA, E.A.M.; CUNHA, D.F.; JUNQUEIRA-FRANCO, M.V.M.; BERNARDES, M.M.; JORDÃO JÚNIOR, A.A. Role of nutrient on lipid peroxidation and antioxidant defense system. **Medicina (Ribeirão Preto)**. V.31, n.1, p.31-44. 1998.

VASCONCELOS, S.M.L.; GOULART, M.O.F.; MOURA, J.B.F.; MANFREDINI, V.; BENFATO, M.S.; KUBOTA, L.T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: Principais métodos para sua determinação. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323- 1338, 2007

VIDAL GUTIERREZ, D. A. et al . Effectiveness of behavioral family therapy in people with schizophrenia: a randomized, controlled clinical trial. **Salud Ment**, México , v. 42, n. 2, p. 65-74, abr. 2019

VILLAÑO, D; FERNÁNDEZ-PACHÓN, M.S.; TRONCOSO, A.M.; PARRILLA, G. The antioxidant activity of wines determined by the ABTS^{•+} method: influence of sample dilution and time. **Talanta** 64, p. 501-509, 2004.

WAKIM, A. S. et al . Cross-sectional study of readmissions to the psychiatric ward of Hospital Estadual Mário Covas in Santo André, state of São Paulo, between 2008 and 2015. **Trends Psychiatry Psychother.**, Porto Alegre , v. 41, n. 2, p. 121-127, June 2019

WANG, H. et al. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. **J Neurogastroenterol**, v. 22, n. 4, p. 589-605, 2016.

WHITELEY,P.; SHATTOCK,P.; KNIVSBERG, A.; SEIM, L.; REICHEL, K. L.; TODD, L.; CARRE, K.; HOOPER, M. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. **Frontiers in human neuroscience**.v.1, n.1, p. 2, 2012.

WIRSHING, D. A. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. **J Clin Psychiatry**. v.60, n.6, p.358-63, 1999.

WOERNER, M. G.; MANNUZA, S.; KANE, J. Anchoring the BPRS: an aid to improve reliability. **Psychopharmacology Bull**, v. 24, n. 1, p. 112 – 117. 1988.

WOLTERS, M. Diet and psoriasis: experimental clinical and evidence. **Br J Dermatol**. V. 153, p.706-14. 2005.

WOODARD, G. A. et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. **J Gastrointest Surg**, v. 13, n. 7, p. 1198-1204, jul. 2009.

WU, G. D.; CHEN, J.; HOFFMANN, C.; BITTINGER, K.; CHEN, Y.; KEILBAUGH, S. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**. v. 334, p.105-108, 2011.

XIANG, Qin et al. A Systematic Review of the Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms. **Neuropsychobiology**, [s.l.], v. 78, n. 1, p.1-6, 2019.

YANIK, M., et al., Plasma Manganese, Selenium, Zinc, Copper, and Iron Concentrations in Patients with Schizophrenia. **Biological Trace Element Research**, 2004. n. 98, p. 109-117.

YOUNG, J.; MCKINNEY, S. B.; ROSS, B. M.; WAHLE, K.W.; BOYLE, S.P. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**. 2007;76(2):73-85.

ZHANG, X.Y. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. **Schizophr Res**. 2006;81(2-3):291-300.

ZHANG, X.Y.; ZHOU, D.F.; CAO, L.Y.; ZHANG, P.Y.; WU, G.Y . Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. **Psychiatry Res**. v.117, n.1,p. 85-8,2003.

ZORTÉA, K. et al. Nutritional status of patients with schizophrenia who attend the Psychosocial Care Center (CAPS) Hospital de Clínicas de Porto Alegre, **J. Bras.Psiquiatr**.v.59 n.2,p.126–130, 2010.

ZORTÉA, K. et al. Reduced serum non-enzymatic antioxidant defense and increased lipid peroxidation in schizophrenic patients on a hypocaloric diet. **Neuroscience Letters**.v.512 , p. 43–47, 2012.

ZORTÉA, K.; BOCK, P. M.; MORENO, D. B; BELMONTE DE ABREU, P. S. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. **Rev Nutr**. v.22, n.5, p.697-705. 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário para perfil sócio demográfico e clínico

**Projeto de pesquisa – ALTERAÇÕES NEUROQUÍMICAS,
NEUROINFLAMATÓRIAS E SINTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA MEDIANTE USO DE PROBIÓTICO.**

Codificação do paciente: _____ **Nº do prontuário** _____

1. Código do paciente: _____

2. Número do formulário: _____

4. Data de início da coleta do dado: __/__/____ **5. Data de nascimento:** __/__/____

6. Idade no dia de início da coleta: _____

7. Sexo: () 7.1 masculino () 7.2 Feminino

8. Grau de Instrução

() 8.1 Analfabeto

() 8.2 Primário incompleto (até a 3º série fundamental)

() 8.3 Primário completo/ ginásial incompleto (até 4º série fundamental)

() 8.4 Ginásial completo/ colegial incompleto (Fundamental completo)

() 8.5 Colegial completo/ superior incompleto (Médio completo)

() 8.6 Superior completo (superior completo)

9. Início da doença psiquiátrica: _____

10. Idade de início do tratamento: _____

11. Número de internações: _____

12. Doenças associadas:

12.1 () Diabetes

12.2 () Hipertensão

12.3 () Síndrome metabólica

12.4 () Outras: _____

APÊNDICE B- Ficha de acompanhamento de dados antropométricos, medicações utilizadas e efeitos adversos

Data de nascimento: ___/___/____. Idade: ____nº PRONTUÁRIO: _____

1. Código do paciente: _____

2. Diagnóstico e tipo de Esquizofrenia: () 2.1paranoide () 2.2
herbefrência/desorganizada ()2.3 catatônica () 2.4 indiferenciada ()2.5 residual ()
2.6 simples () 2.7 depressão pós-esquizofrenica () 2.8 outras esquizofrenias ()2.9
esquizofrenia não especificada

Parâmetro antropométrico	MOMENTO INICIAL	MOMENTO MEIO	MOMENTO FINAL
	(A) DATA: \ \	(B) DATA: \ \	(C) DATA: \ \
3.1Peso			
3.2 Altura			
3.3 IMC			
3.4 Classificação IMC	() 3.4.1. Baixo peso () 3.4.2. Eutrofia () 3.4.3 Sobrepeso () 3.4.5 Pré-obeso () 3.4.6.Obesidade I () 3.4.7 Obesidade II () 3.4.8 Obesidade III	() 3.4.1 Baixo peso () 3.4.2 Eutrofia () 3.4.3 Sobrepeso () 3.4.5 Pré-obeso () 3.4.6.Obesidade I () 3.4.7 Obesidade II () 3.4.8 Obesidade III	() 3.4.1 Baixo peso () 3.4.2 Eutrofia () 3.4.3 Sobrepeso () 3.4.5 Pré-obeso () 3.4.6.Obesidade I () 3.4.7 Obesidade II () 3.4.8 Obesidade III
3.5 CA			
3.6 Classificação risco metabólico	() 3.6.1 Risco de complicação metabólica aumentado () 3.6.2 Risco de complicação metabólica aumentado substancialmente	() 3.6.1 Risco de complicação metabólica aumentado () 3.6.2 Risco de complicação metabólica aumentado substancialmente	() 3.6.1 Risco de complicação metabólica aumentado () 3.6.2 Risco de complicação metabólica aumentado substancialmente
3.7 Medicamentos utilizadas	() 3.7.1 Atípicos () 3.7.1.1 Clozapina () 3.7.1.2 Olanzapina () 3.7.1.3Quetiapina () 3.7.1.4 Risperidona () 3.7.1.5 Ziprazina () 3.7.1.6 Outros; _____	() 3.7.1 Atípicos () 3.7.1.1 Clozapina () 3.7.1.2 Olanzapina () 3.7.1.3Quetiapina () 3.7.1.4 Risperidona () 3.7.1.5 Ziprazina () 3.7.1.6 Outros; _____	() 3.7.1 Atípicos () 3.7.1.1 Clozapina () 3.7.1.2 Olanzapina () 3.7.1.3Quetiapina () 3.7.1.4 Risperidona () 3.7.1.5 Ziprazina () 3.7.1.6 Outros; _____

	<input type="checkbox"/> 3.7.2.Típicos <input type="checkbox"/> 3.7.2.1Clorpromazina <input type="checkbox"/> 3.7.2.2Haloperidol <input type="checkbox"/> 3.7.2.3 outros: _____ _____	<input type="checkbox"/> 3.7.2.Típicos () 3.7.2.1 Clorpromazina <input type="checkbox"/> 3.7.2.2 Haloperidol <input type="checkbox"/> 3.7.2.3 outros: _____ _____	<input type="checkbox"/> 3.7.2.Típicos () 3.7.2.1 Clorpromazina <input type="checkbox"/> 3.7.2.2 Haloperidol <input type="checkbox"/> 3.7.2.3 outros: _____ _____
3.8 Efeitos adversos registrados	<input type="checkbox"/> 3.8.1 boca seca <input type="checkbox"/> 3.8.2 visão turva <input type="checkbox"/> 3.8.3 constipação <input type="checkbox"/> 3.8.4 sonolência <input type="checkbox"/> 3.8.5 tontura () 3.8.6 problemas controle muscular <input type="checkbox"/> 3.8.7 problemas com estimulação <input type="checkbox"/> 3.8.8 tremores	<input type="checkbox"/> 3.8.1 boca seca <input type="checkbox"/> 3.8.2 visão turva <input type="checkbox"/> 3.8.3 constipação <input type="checkbox"/> 3.8.4 sonolência <input type="checkbox"/> 3.8.5 tontura () 3.8.6 problemas controle muscular <input type="checkbox"/> 3.8.7 problemas com estimulação <input type="checkbox"/> 3.8.8 tremores	<input type="checkbox"/> 3.8.1 boca seca <input type="checkbox"/> 3.8.2 visão turva <input type="checkbox"/> 3.8.3 constipação <input type="checkbox"/> 3.8.4 sonolência <input type="checkbox"/> 3.8.5 tontura () 3.8.6 problemas controle muscular <input type="checkbox"/> 3.8.7 problemas com estimulação <input type="checkbox"/> 3.8.8 tremores

APÊNDICE C – Ficha de Avaliação de exames bioquímicos

EXAMES	MOMENTO INICIAL (A) DATA: \ \	MOMENTO INTERMEDIÁRIO (B) DATA: \ \	MOMENTO FINAL (C) DATA: \ \
1. Glicemia			
2. TGL			
3. CT			
4. HDL			
5. LDL			
6. VLDL			
7. GSH			
8. TBARS			
9. Nitrito			
10. PCR			

APENDICE D: Resultados Bioquímicos

Tabela 13: Resultados Bioquímicos dos pacientes do ensaio

		N	Média	Desvio Padrão	p-valor
84C7.HI	Co	15	4,987	±0,4207	0,100
	Int15	15	4,553	±0,6116	
	Int30	15	4,787	±0,5643	
	Total	45	4,776	±0,5556	
85C7.HM	Co	16	4,925	±0,4091	0,308
	Int15	15	4,660	±0,5356	
	Int30	15	4,753	±0,4969	
	Total	46	4,783	±0,4841	
86C7.HF	Co	15	4,887	±0,2900	0,549
	Int15	13	4,685	±0,5829	
	Int30	16	4,819	±0,5516	
	Total	44	4,802	±0,4849	
87C8.HtI	Co	15	43,487	±3,7409	0,373
	Int15	15	39,920	±4,9653	
	Int30	15	65,713	±93,1010	
	Total	45	49,707	±53,8834	
88C8.HtM	Co	16	43,163	±3,8059	0,123
	Int15	15	40,493	±4,2535	
	Int30	15	41,347	±2,6205	
	Total	46	41,700	±3,7257	
89C8.HtF	Co	15	42,760	±3,1188	0,267
	Int15	13	40,554	±4,1420	
	Int30	16	41,844	±3,3617	
	Total	44	41,775	±3,5620	
90C9.HbI	Co	15	14,667	±1,4266	0,041
	Int15	15	13,273	±1,6355	
	Int30	15	13,913	±1,2778	
	Total	45	13,951	±1,5329	
91C9.HbIM	Co	16	183,838	±677,6447	0,431
	Int15	15	29,800	±43,1782	
	Int30	15	13,707	±1,0505	
	Total	46	78,130	±399,7285	
92C9.HbIF	Co	15	14,473	±1,2970	0,088
	Int15	13	13,415	±1,2041	
	Int30	16	13,925	±1,1897	
	Total	44	13,961	±1,2759	
93C10.LINFI	Co	15	6238,927	±16718,3859	0,347
	Int15	15	1494,933	±528,3652	
	Int30	15	2026,667	±670,5559	
	Total	45	3253,509	±9683,5405	
94C10.LINFM	Co	16	2047,719	±920,0501	0,217
	Int15	15	1623,333	±588,5507	
	Int30	15	2056,200	±740,7179	
	Total	46	1912,098	±775,8106	
95C10.LINFF	Co	15	2117,867	±533,5963	0,077
	Int15	13	1641,615	±547,3764	
	Int30	16	2067,625	±657,8855	
	Total	44	1958,886	±609,0538	
96C11.PTNtotalI	Co	15	6,993	±0,4559	0,812

	Int15	15	6,913	±0,5805	
	Int30	15	7,020	±0,3427	
	Total	45	6,976	±0,4613	
97C11.PTNtotalM	Co	15	8,327	±5,4761	0,508
	Int15	13	7,169	±0,3568	
	Int30	15	7,053	±0,4533	
	Total	43	7,533	±3,2325	
98C11.PTNtotalF	Co	13	6,946	±0,5681	0,114
	Int15	13	7,323	±0,4952	
	Int30	16	7,125	±0,2620	
	Total	42	7,131	±0,4625	
99C12.URI	Co	15	23,733	±6,7344	0,975
	Int15	15	23,667	±7,2375	
	Int30	15	23,200	±7,1734	
	Total	45	23,533	±6,8940	
100C12.URM	Co	16	21,863	±7,9672	0,252
	Int15	15	26,867	±9,9274	
	Int30	15	23,800	±6,7422	
	Total	46	24,126	±8,3858	
101C12.URF	Co	15	25,733	±8,2589	0,714
	Int15	13	27,923	±6,9458	
	Int30	16	26,125	±6,9366	
	Total	44	26,523	±7,3024	
102C13.CREI	Co	16	,812	±0,1746	0,240
	Int15	15	,727	±0,1580	
	Int30	15	,733	±0,1291	
	Total	46	,759	±0,1572	
103C13.CREM	Co	15	2,573	±7,0362	0,370
	Int15	15	,747	±0,1125	
	Int30	15	,733	±0,1175	
	Total	45	1,351	±4,0651	
104C13.CREF	Co	15	,773	±0,1580	0,337
	Int15	13	2,346	±5,9056	
	Int30	16	,762	±0,1455	
	Total	44	1,234	±3,2061	
105C14.TGOI	Co	16	37,750	±22,6495	0,174
	Int15	15	55,333	±59,1423	
	Int30	15	30,000	±15,0333	
	Total	46	40,957	±37,9748	
106C14.TGOM AST	Co	16	26,750	±14,0641	0,048
	Int15	15	45,133	±36,9843	
	Int30	15	25,800	±10,9427	
	Total	46	32,435	±24,6709	
107C14.TGOF	Co	15	27,067	±14,3102	0,106
	Int15	13	37,846	±31,6039	
	Int30	16	22,313	±5,9073	
	Total	44	28,523	±19,9738	
108C15.TGPI AST	Co	16	22,000	±11,0212	0,248
	Int15	15	34,933	±34,3209	
	Int30	14	25,214	±11,9369	
	Total	45	27,311	±22,1306	
109C15.TGPM	Co	16	22,300	±13,4174	0,223
	Int15	15	46,333	±63,2328	
	Int30	15	30,600	±18,3957	
	Total	46	32,843	±38,8728	

110C15.TGPF	Co	15	36,800	±35,3274	0,474
	Int15	12	55,417	±118,9557	
	Int30	16	24,250	±11,8856	
	Total	43	37,326	±65,8124	
111C16.CAI	Co	16	9,244	±0,3558	0,300
	Int15	15	9,047	±0,3833	
	Int30	15	9,113	±0,3248	
	Total	46	9,137	±0,3574	
112C16.CAM	Co	16	17,194	±31,9508	0,379
	Int15	15	8,927	±0,3195	
	Int30	15	8,993	±0,3035	
	Total	46	11,824	±18,8697	
113C16.CAF	Co	14	9,121	±0,3641	0,664
	Int15	12	9,008	±0,3679	
	Int30	16	9,100	±0,2733	
	Total	42	9,081	±0,3285	
114C17.NaI	Co	16	137,625	±2,0616	0,765
	Int15	15	137,600	±1,8048	
	Int30	15	137,200	±1,4243	
	Total	46	137,478	±1,7605	
115C17.NaM	Co	16	130,400	±33,6381	0,555
	Int15	15	135,733	±4,3172	
	Int30	14	138,286	±1,6838	
	Total	45	134,631	±20,0920	
116C17.NaF	Co	15	137,867	±1,6417	0,079
	Int15	12	135,917	±4,5017	
	Int30	16	138,375	±2,1252	
	Total	43	137,512	±2,9791	
117C18.KI	Co	16	4,213	±0,3384	0,289
	Int15	15	4,033	±0,2769	
	Int30	15	4,167	±0,3457	
	Total	46	4,139	±0,3242	
118C18.KM	Co	16	4,156	±0,6957	0,541
	Int15	15	4,307	±0,5007	
	Int30	15	4,353	±0,2200	
	Total	46	4,270	±0,5116	
119C18.KF	Co	15	4,233	±0,3244	0,568
	Int15	12	4,333	±0,3499	
	Int30	15	4,347	±0,2669	
	Total	42	4,302	±0,3096	
120C19.MGI	Co	16	2,081	±0,2136	0,530
	Int15	15	2,007	±0,1580	
	Int30	14	2,050	±0,1698	
	Total	45	2,047	±0,1817	
121C19.MGM	Co	16	8,563	±26,2503	0,544
	Int15	15	2,027	±0,1438	
	Int30	15	4,593	±010,0721	
	Total	46	5,137	±016,3938	
122C19.MGF	Co	14	1,971	±0,1490	0,793
	Int15	13	2,000	±0,1528	
	Int30	16	1,969	±0,0946	
	Total	43	1,979	±0,1301	
123C20.FEI	Co	16	96,250	±45,5068	0,337
	Int15	15	74,733	±36,9352	
	Int30	15	82,740	±38,4487	

	Total	46	84,828	±40,6993	
124C20.FEM	Co	15	109,000	±78,6729	0,032
	Int15	14	62,429	±21,2810	
	Int30	15	69,667	±24,9132	
	Total	44	80,773	±52,7702	
125C20.FEF	Co	14	87,857	±22,5213	0,585
	Int15	11	77,818	±38,2984	
	Int30	16	89,500	±29,4324	
	Total	41	85,805	±29,6793	
126C21.B12I	Co	15	362,067	±123,0339	0,540
	Int15	15	345,267	±144,0637	
	Int30	15	308,113	±137,9167	
	Total	45	338,482	±134,1341	
127C21.B12M	Co	12	433,583	±135,9007	0,838
	Int15	12	401,833	±148,0466	
	Int30	14	405,714	±146,5886	
	Total	38	413,289	±140,5512	
128C21.B12F	Co	12	432,917	±96,3728	0,463
	Int15	7	491,286	±175,7031	
	Int30	13	416,077	±127,9664	
	Total	32	438,844	±128,3028	

ANEXOS

ANEXO A- Critérios diagnósticos para esquizofrenia (DSM- V)

Critérios Diagnósticos

A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado.
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).

B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor

ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F* Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Especificar se: Os especificadores de curso a seguir devem somente ser usados após um ano de duração do transtorno e se não estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico.

Primeiro episódio, atualmente em episódio agudo: A primeira manifestação do transtorno atende aos sintomas diagnósticos definidos e ao critério de tempo. Um episódio agudo é um período de tempo em que são satisfeitos os critérios de sintomas. Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial: Remissão parcial é um período de tempo durante o qual é mantida uma melhora após um episódio anterior e em que os critérios definidores do transtorno são atendidos apenas em parte. Primeiro episódio, atualmente em remissão completa: Remissão completa é um período de tempo após um episódio anterior durante o qual não estão presentes sintomas específicos do transtorno. Episódios múltiplos, atualmente em episódio agudo: Múltiplos episódios podem ser determinados após um mínimo de dois episódios (i.e., após um primeiro episódio, uma remissão e pelo menos uma recaída). Episódios múltiplos, atualmente em remissão parcial Episódios múltiplos, atualmente em remissão completa Contínuo: Os sintomas que atendem aos critérios de sintomas diagnósticos do transtorno permanecem durante a maior parte do curso da doença, com períodos de sintomas em nível subclínico muito breves em relação ao curso geral. Não especificado .Especificar se: Com catatonia (consultar os critérios para catatonia associada a outro transtorno mental, p. 119-120, para definição) Nota para codificação: Usar o código adicional 293.89 (F06.1) de catatonia associada a esquizofrenia para indicar a presença de catatonia comórbida. Especificar a gravidade atual: A gravidade é classificada por uma avaliação quantitativa dos sintomas primários de psicose, o que inclui delírios, alucinações, desorganização do discurso, comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. Cada um desses sintomas pode ser classificado quanto à gravidade atual (mais grave nos últimos

sete dias) em uma escala com 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (presente e grave). (Ver Gravidade das Dimensões de Sintomas de Psicose Avaliada pelo Clínico no capítulo “Instrumentos de Avaliação”.) Nota: O diagnóstico de esquizofrenia pode ser feito sem a utilização desse especificador de gravidade.

ANEXO B: Escala de Impressão Clínica Global – Esquizofrenia (CGI-SCH)

(Fonte: GUY, 1976)

I. Gravidade da Doença								
Considerando a sua experiência clínica com pacientes esquizofrênicos, o quanto gravemente doente tem estado o paciente durante a semana passada?								
	Normal, não doente	Minimamente doente	Levemente doente	Moderadamente doente	Marcadamente doente	Gravemente doente	Entre os mais gravemente doentes	
1. Sintomas positivos (p. ex. alucinações, delírios ou comportamento extravagante)	1	2	3	4	5	6	7	
2. Sintomas negativos (p. ex. embotamento afetivo, avolia e anedonia)	1	2	3	4	5	6	7	
3. Sintomas depressivos (p. ex. tristeza, humor deprimido ou desesperança)	1	2	3	4	5	6	7	
4. Sintomas cognitivos (p. ex. prejuízo da atenção, concentração ou memória)	1	2	3	4	5	6	7	
5. Gravidade total	1	2	3	4	5	6	7	
II. Grau de mudança								
Comparado com a avaliação prévia, o quanto o paciente mudou? Pontue a melhora independentemente do que, ao seu juízo, se deva totalmente ao tratamento.								
	Muitíssimo melhor	Muito melhor	Levemente Melhor	Sem mudanças	Levemente pior	Muito Pior	Muitíssimo Pior	ND
1. Sintomas positivos (p. ex. alucinações, delírios ou comportamento extravagante)	1	2	3	4	5	6	7	9
2. Sintomas negativos (p. ex.	1	2	3	4	5	6	7	9

embotamento afetivo, avolia e anedonia)									
3. Sintomas depressivos (p. ex. tristeza, humor deprimido ou desesperança)	1	2	3	4	5	6	7	9	
4. Sintomas cognitivos (p. ex. prejuízo da atenção, concentração ou memória)	1	2	3	4	5	6	7	9	
5. Gravidade total	1	2	3	4	5	6	7	9	
ND; informação não disponível									

ANEXO C: Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS ancorada

(Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais Entrevista Clínica Estruturada)

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:	Fase:	
<p>Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.</p> <p><i>Início da entrevista:</i></p> <p>Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação):</p> <p>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)</p> <p>Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?</p>		

1	RELATO DO PACIENTE	PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).
	PERGUNTA-GUIA	Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.
	2	Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo.
	3	Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência.
	4	Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado.
	5	Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.
	6	Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.

2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.	
PERGUNTA-GUIA		Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)	
		0	Não relatado.
		1	Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.
		2	Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.
		3	Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.
		4	Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso
		5	Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.
		6	Muito grave: Fica muito ansioso praticamente o tempo todo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.	
		0	Não observado.
		1	Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.
		2	Leve: Como acima, porém mais frequente.
		3	Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.
		4	Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.

	5	Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.
	6	Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.
	2	Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.
	3	Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas.
	4	Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente.
	5	Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.
	6	Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.
5	RELATO DO PACIENTE	SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.
PERGUNTA-GUIA		Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.
	2	Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado.
	3	Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado.

	4	Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado.
	5	Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.
	6	Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados.
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (por exemplo, discinesia tardia).
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.
	2	Leve: Fica frequentemente agitado.
	3	Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.
	4	Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.
	5	Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.
	6	Muito grave: Anda de maneira frenética.
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).
	2	Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente).
	3	Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.
	4	Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.
	5	Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.

	6	Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.
8	RELATO DO PACIENTE	IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
PERGUNTA-GUIA		Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.
	2	Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.
	3	Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.
	4	Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).
	5	Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.
	6	Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.
9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
PERGUNTA-GUIA		Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)

	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.
	2	Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.
	3	Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.
	4	Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.
	5	Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.
	6	Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.
10	RELATO DO PACIENTE	HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
PERGUNTA-GUIA		Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.
	2	Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada.
	3	Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada.
	4	Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.
	5	Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.
	6	Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
PERGUNTA-GUIA		Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para

		Ihe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.
	2	Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.
	3	Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras.
	4	Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes.
	5	Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).
	6	Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.
PERGUNTA-GUIA		Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.
	2	Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.
	3	Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa).
	4	Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.

	5	Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).
	6	Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Significação clínica duvidosa.
	2	Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.
	3	Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.
	4	Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente.
	5	Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.
	6	Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Não parece motivado.
	2	Leve: Parece evasivo em certos assuntos.
	3	Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.
	4	Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.
	5	Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.
	6	Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.
15	RELATO DO	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em

	PACIENTE	ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
PERGUNTA-GUIA		Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
	0	Não relatado.
	1	Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.
	2	Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).
	3	Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.
	4	Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.
	5	Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).
	6	Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por deficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.
	2	Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada.
	3	Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente.
	4	Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada).
	5	Grave: Profundo achatamento de afeto.

	6	Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaniaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Significação clínica duvidosa.
	2	Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo.
	3	Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo.
	4	Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico.
	5	Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.
	6	Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	PERGUNTA-GUIA	Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês- ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Re-entrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?
	0	Não observado.
	1	Muito leve: Parece um pouco confuso.
	2	Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004.
	3	Moderado: Indica 1992.
	4	Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.
	5	Grave: Não faz ideia de onde está.

ANEXO D - Escala da síndrome positiva e negativa (PANSS)

Informação do paciente		
Código do paciente:		
Fase:		
Dia do encontro:	Mês:	Hora:
Minuto:		
Notas Pessoais:		

Procedimento de Pontuação
Marque a caixa apropriada para cada item

ESCALA POSITIVA	
P1 DELÍRIOS	
Crenças infundadas, irrealistas e idiossincráticas. Base para avaliar o conteúdo do pensamento expresso na entrevista e sua influência nas relações e no comportamento social	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Presença de um ou dois delírios que são vaque, não concluídos e não tenazmente mantido. Os delírios não interferem com o pensamento, as relações sociais ou o comportamento.	
4 Moderado - Presença de um conjunto caleidoscópico de delírios mal formados e instáveis ou de alguns delírios bem formados que ocasionalmente	

interferem no pensamento, nas relações sociais ou comportamento.	
5 Moderado grave - Presença de inúmeros delírios bem formados que são tenciosamente realizados e ocasionalmente interferem no pensamento, nas relações sociais ou no comportamento.	
6 Grave - Presença de um conjunto estável de delírios que são cristalizados, possivelmente sistematizados, tenazmente mantido e interferir claramente no pensamento, nas relações sociais e no comportamento.	
P2 DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL	
Processo desorganizado de pensamento caracterizado pela interrupção da sequenciamento direcionado a objetivos, por exemplo, circunstancialidade, tangencialidade, associações soltas não seguidoras, ilógica bruta ou bloco de pensamento. Base para avaliação: processos cognitivo-verbais observados durante a entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Pensar é circunstancial, tangencial ou paralógico. Há alguma dificuldade em pensamentos diretos em direção a um objetivo e algumas associações de relaxamento que podem ser evidenciadas sob pressão.	
4 Moderado - Capaz de focar pensamentos quando as comunicações são breves e estruturadas, mas torna-se solto ou irrelevante quando se trata de comunicações mais complexas ou quando pressão mínima.	
5 Moderado grave - Geralmente tem dificuldade em organizar pensamentos, como evidenciado por frequentes irrelevâncias, descontaminação ou afrouxamento de associações mesmo quando não está sob pressão.	
6 Grave - Pensar é seriamente descarrilado e internamente inconsistente, resultando em irrelevâncias e interrupção dos processos de pensamento, que ocorrem quase que constantemente.	
7 Extremo - Os pensamentos são interrompidos até o ponto em que o paciente é incoerente. Há sim afrouxamento acentuado das associações, o que resulta em falha total de comunicação ou mutismo.	
P3 COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO	

Relatório verbal ou comportamento que indica percepções que não são geradas por estímulos externos. Estes pode ocorrer nos retos auditivos visual, olfativo ou somático. Base para avaliação: relatório verbal e manifestações físicas ao longo da entrevista, bem como relatos de comportamento por atenção primária trabalhadores ou família.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Uma ou duas alucinações claramente formadas, mas infrequentes, ou então uma série de vaque percepções anormais que não resultam em distorções de pensamento ou comportamento.	
4 Moderado - As alucinações ocorrem frequentemente, mas não continuamente, e o pensamento do paciente e o comportamento é afetado apenas em pequenas proporções.	
5 Moderado grave - As alucinações são frequentes, podem envolver mais de um sensorial modalidade, e tendem a distorcer o pensamento e / ou interromper o comportamento. O paciente pode ter um delírio interpretação dessas experiências e respondê-las emocionalmente e, ocasionalmente, verbalmente também.	
6 graves - as alucinações estão presentes quase continuamente, causando grandes distúrbios do pensamento e comportamento. O paciente trata essas como percepções reais, e o funcionamento é impedido por frequentes respostas emocionais e verbais a eles.	
7 Extremo - O paciente está quase totalmente preocupado com as alucinações, que praticamente dominam pensamento e comportamento. As alucinações recebem uma rígida interpretação delirante e provocam respostas verbais e comportamentais, incluindo a obediência ao comando de alucinações.	
P4 EXCITAÇÃO	
Hiperatividade como refletida no comportamento acelerado do motor, maior capacidade de resposta aos estímulos hiper vigilância ou labilidade excessiva do humor. Base para classificação: manifestações comportamentais durante a curso de entrevista, bem como relatos de comportamento de profissionais de cuidados primários ou familiares.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites	

normais.	
3 Leve - Tende a ser ligeiramente agitado, hipervigilante ou em estado de alerta levemente aumentado durante a entrevista, mas sem distintos episódios de excitação ou acentuada labilidade de humor. A fala pode ser ligeiramente pressionado.	
4 Moderado - A agitação ou estado de alerta aumentados, é claramente evidente ao longo da entrevista, afetando discurso e mobilidade geral, ou explosões episódicas ocorrem esporadicamente	
5 Moderado grave - Hiperatividade significativa ou explosões frequentes de atividade motora são observado, tornando difícil para o paciente ficar quieto por mais de vários minutos em qualquer tempo dado.	
6 Grave - A excitação marcada domina a entrevista delimita a atenção e, até certo ponto afeta as funções pessoais, como comer e dormir.	
7 Extreme - A excitação marcada interfere seriamente em comer e dormir e faz Interações interpessoais praticamente impossíveis. A aceleração da fala e da atividade motora pode resultar em incoerência e exaustão.	
P5 GRANDIOSIDADE Auto opinião exagerada e convicções irrealistas de superioridade, incluindo delírios de habilidades extraordinárias, riqueza, conhecimento, fama, poder e justiça moral. Base para avaliação: conteúdo de pensamento expresso na entrevista e sua influência no comportamento.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Alguma expansão ou alegria é evidente, mas sem grandeza clara delírios.	
4 Moderado - Sente-se distintamente e não realistamente superior aos outros. Alguns mal formados ilusões sobre status especial ou habilidades podem estar presentes, mas não são atuadas.	
5 Moderado grave - Delírios claros em relação a habilidades notáveis, status ou poder são atitude expressa e influente, mas não comportamentos.	
6 Grave - Delírios de corte claro de superioridade notável envolvendo mais de um parâmetro (riqueza, conhecimento, fama, etc.) são expressas, influenciam principalmente as interações, e podem ser agiu sobre.	

<p>7 Extreme - O pensamento, as interações e o comportamento são dominados por múltiplos delírios de habilidade incrível, conhecimento de riqueza, fama, poder e / ou estatura moral; que pode assumir um qualidade bizarra.</p>	
<p>P6 DESCONFIANÇA\ PERSEGUIÇÃO</p> <p>Ideias irrealistas ou exageradas de perseguição, como refletidas na guarda, uma atitude desconfiada, hipervigilância suspeita ou delírios francos que outros significam um dano. Base para classificação: pensamento conteúdo expresso na entrevista e sua influência no comportamento.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo- patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - Apresenta uma atitude guardada ou mesmo abertamente desconfiada, mas pensamentos, interações e o comportamento é minimamente afetado.</p>	
<p>4 Moderado - A desconfiança é claramente evidente e se intromete na entrevista e no comportamento, mas não há evidências de delírios persecusórios. Por outro lado pode, pode haver indicação de delírios persecusórios frouxamente estruturados, mas isso não parece alterar a atitude ou relações interpessoais do paciente.</p>	
<p>5 Moderado grave - O paciente mostra uma intensidade de desconfiança marcada, levando a grandes distúrbios de relações interpessoais, ou então há delírios de perseguição claros que têm limites impacto nas relações e comportamentos interpessoais.</p>	
<p>6 Graves - Delírios penetrantes de perseguição clara, que podem ser estimados e interferir significativamente nas relações interpessoais.</p>	
<p>7 Extreme - Uma rede de delírios persecutórios sistematizados domina o pensamento do paciente, relações sociais e comportamento.</p>	
<p>P7 HOSTILIDADE</p> <p>Expressões verbais e não-verbais de raiva e ressentimento, incluindo sarcasmo, passivo-agressivo comportamento, abuso verbal e agressão. Base para classificação: comportamento interpessoal observado durante a entrevista e os relatórios dos profissionais de cuidados primários ou da família.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo- patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	

3 Suave - Comunicação indireta ou restrita de raiva, como sarcasmo, desrespeito, hostil expressões e irritabilidade ocasional.	
4 Moderado - Apresenta uma atitude abertamente hostil, mostrando irritabilidade frequente e direta expressão de raiva ou ressentimento.	
5 Moderado grave - O paciente é altamente irritável e ocasionalmente abusivo verbalmente ou ameaçadora.	
6 Grave - A falta de cooperação e os abusos ou ameaças verbais influenciam notavelmente a entrevista e causam impacto sério sobre as relações sociais. O paciente pode ser violento e destrutivo, mas não é fisicamente agressivo em relação aos outros.	
7 Extremo -A raiva acentuada resulta em extrema falta de cooperação, impedindo	

ESCORE DA ESCALA POSITIVA:

NÚMERO DE SINTOMAS AVALIADOS >3:

ESCALA NEGATIVA

N1 EMBOTAMENTO AFETIVO	
<p>Diminuição da capacidade de resposta emocional caracterizada por uma redução na expressão facial, modulação de sentimentos e gestos comunicativos. Base para classificação: observação de manifestações físicas de tom afetivo e responsividade emocional durante a entrevista.</p>	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Mudanças na expressão facial e nos gestos comunicativos parecem ser minadas, forçadas, artificial ou faltam em modulação.	
4 Moderado - A redução da expressão facial e poucos gestos expressivos resultam em um aborrecido aparência.	
5 Moderado grave - O afeto geralmente é liso - com apenas mudanças ocasionais no tratamento facial expressão e uma escassez de gestos comunicativos.	
6 Grave – O paciente apresenta na maior parte do tempo, acentuado embotamento e deficiência de emoções. Pode haver uma extrema descarga afetiva sem modulação, tais como: excitação, furor, ou risos inapropriados e desencontrados.	
7 Extremo - Mudanças na expressão facial e evidência de gestos comunicativos são praticamente ausente. O paciente parece mostrar constantemente uma expressão estéril ou "petrificada".	
N2 RETIRADA EMOCIONAL	
<p>Falta de interesse, envolvimento e comprometimento afetivo com os eventos da vida. Base para avaliação: Relatórios de funcionamento dos profissionais de cuidados primários ou da família e observação do comportamento interpessoal durante a entrevista.</p>	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
2 Minimal - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Geralmente falta iniciativa e ocasionalmente pode mostrar	

interesse deficiente em torno eventos.	
4 Moderado - O paciente geralmente está distanciado emocionalmente do meio e seus desafios, mas, com incentivo, pode ser contratado.	
5 Moderado grave - O paciente está claramente separado emocionalmente de pessoas e eventos no meio ambiente, resistindo todos os esforços no engajamento. O paciente parece distante, dócil e sem propósito, mas pode ser envolvido m comunicação pelo menos brevemente e tende a necessidades pessoais, às vezes com assistência.	
6 Grave - A deficiência marcada de interesse e empenho emocional resulta em conversa com outros e negligencia frequente de funções pessoais, para o qual o paciente requer supervisão.	
7 Extremo - O paciente é quase totalmente retirado, pouco comunicativo e negligente em relação as necessidades pessoais como resultado de uma profunda falta de interesse e compromisso emocional.	
N3 POBRE RELAÇÃO	
Falta de empatia interpessoal, abertura na conversa e sensação de proximidade, interesse ou envolvimento com o entrevistador. Isto é evidenciado pelo distanciamento interpessoal e redução verbal e comunicação não-verbal. Base para avaliação: comportamento interpessoal durante a entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - A conversa é caracterizada por um tom estancado ou artificial. Pode faltar profundidade emocional ou tende a permanecer em um plano intelectual impessoal.	
4 Moderado - Paciente normalmente é distante, com distância interpessoal bastante evidente. O paciente pode responder perguntas mecanicamente, agrava-se ou desencadeia o desinteresse.	
5 Moderado grave - Desinvestimento É óbvio e claramente impede a produtividade do entrevista. O paciente pode tender a evitar o contato visual ou visual.	
6 Grave - O paciente é altamente indiferente, com distância interpessoal marcada. As respostas são superficial, e há pouca evidência não verbal de envolvimento. O contato com os olhos e o rosto são frequentemente evitado.	

<p>7 Extremo - O paciente não está totalmente envolvido com o entrevistador. O paciente parece estar completamente indiferente e consistentemente evita interações verbais e não verbais durante a entrevista.</p>	
<p>N4 RECUO SOCIAL PASSIVO \ APÁTICO</p> <p>Diminuição de interesse e iniciativa nas interações sociais devido à passividade, apatia, falta de energia ou abulia. Isso leva à redução do envolvimento interpessoal e à negligência das atividades da vida diária. Base para classificação: relatórios sobre comportamento social de profissionais de cuidados primários ou familiares.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - Mostra interesse ocasional em atividades sociais, mas falta de iniciativa. Usualmente se envolve com outros apenas quando abordados primeiro por eles.</p>	
<p>4 Moderado - Passivamente acompanha a maioria das atividades sociais, mas de forma desinteressada ou maneira mecânica. Tende a recuar para o fundo.</p>	
<p>5 Moderado grave - participa de forma passiva em apenas uma minoria de atividades e mostra praticamente sem interesse ou iniciativa. Geralmente gasta pouco tempo com outros</p>	
<p>6 Grave - Tende a ser apático e isolado, participando muito raramente em atividades sociais e ocasionalmente negligenciando as necessidades pessoais. Tem muito poucos contatos sociais espontâneos.</p>	
<p>7 Extremo - Profundamente apático, socialmente isolado e pessoalmente negligente.</p>	
<p>N5 DIFICULDADE NO PENSAMENTO ABSTRATO</p> <p>Prejuízo no uso do modo de pensamento abstrato-simbólico, como evidenciado pela dificuldade em classificação, formando generalizações e avançando além do pensamento concreto ou egocêntrico em tarefas problemáticas. Base para classificação: respostas a perguntas sobre similaridades e provérbio interpretação e uso do modo concreto versus modo abstrato durante a entrevista.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos</p>	

limites normais.	
3 Leve - Tende a dar interpretações literais ou personalizadas aos provérbios mais difíceis e pode ter alguns problemas com conceitos bastante abstratos ou relacionados remotamente.	
4 Moderado - Muitas vezes utiliza um modo concreto. Tem dificuldade com a maioria dos provérbios e alguns categorias. Tende a ser distraído por aspectos funcionais e características salientes.	
5 Moderado grave - Trata principalmente de modo concreto, exibindo dificuldade com a maioria dos provérbios e muitas categorias.	
6 Grave - Não é possível compreender o significado abstrato de qualquer provérbio ou expressão figurativa e pode formular classificações para apenas as semelhanças mais simples. Pensar é vazio ou bloqueados em aspectos funcionais, características salientes e interpretações idiossincráticas.	
7 Extremo - Pode usar apenas modos de pensamento concretos. Não mostra compreensão de provérbios, metáforas ou semelhanças comuns e categorias simples. Esta classificação pode ser aplicada para aqueles que não podem interagir mesmo minimamente com o examinador devido a comprometimento cognitivo marcado.	
N6 REDUÇÃO DA FLUÊNCIA NORMAL	
Redução no fluxo normal de comunicação associado à apatia, abulia, atitude defensiva ou déficit cognitivo. Isso se manifesta pela diminuição da fluidez e da produtividade da interação verbal processo. Base para avaliação: processos cognitivo-verbais observados durante a entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Conversa mostra pouca iniciativa. As respostas do paciente tendem a ser breves e sem preencher, exigindo perguntas diretas e dirigentes pelo entrevistador.	
4 Moderado - Conversa falta fluxo livre e parece desigual ou interrompido. Perguntas principais são frequentemente necessários para obter respostas adequadas e continuar com a conversa.	
5 Moderado grave - O paciente mostra uma marcada falta de espontaneidade e abertura, respondendo às perguntas do entrevistador com	

apenas uma ou duas frases breves.	
6 Grave – O paciente é incapaz de compreender o significado abstrato de quaisquer provérbios ou expressões figurativas e só poder formular classificações para apenas similaridades mais simples. O pensamento é vazio ou preso aos aspectos funcionais, características proeminentes e interpretações fotossincráticas.	
7 Extremo - O resultado verbal é restrito a, no máximo, um enunciado ocasional, fazendo a conversa não é possível.	
N7 PENSAMENTO ESTEROTIPADO	
Diminuição da fluidez, espontaneidade e flexibilidade do pensamento, como evidenciado em rígido, repetitivo ou estéril conteúdo de pensamento. Base para classificação: processos cognitivos observados durante a entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Alguma rigidez mostrada em atitudes ou crenças. O paciente pode se recusar a considerar alternativas posições ou têm dificuldade em mudar de uma ideia para outra.	
4 Moderado - A conversa gira em torno de um tema recorrente, resultando em dificuldade em mudar para um novo tópico.	
5 Moderado grave – O pensamento é rígido e repetitivo ao ponto de que apesar dos esforços do entrevistador é limitada a apenas dois ou três tópicos dominantes.	
6 Grave - repetição descontrolada de demandas, declarações, ideias ou questões que severamente prejudica a conversa.	
7 Extremo - O pensamento, o comportamento e a conversação são dominados pela repetição constante de ideias fixas ou frases limitadas, levando a rigidez, inadequação e restrição bruta de comunicação do paciente.	

ESCORE DA ESCALA NEGATIVA:

NÚMERO DE SINTOMAS AVALIADOS >3:

ESCALA DE PSICOPATOLOGIA GERAL (G)

<p>G1 PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA Queixas físicas ou crenças sobre doenças corporais ou deficiências. Isso pode variar de um sentido vago doente para ilustrar delírios de doença física catastrófica. Base para avaliação: conteúdo de pensamento expresso na entrevista.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - Distintamente preocupado com a saúde ou questões somáticas, como evidenciado por ocasionais perguntas e desejo de tranquilidade.</p>	
<p>4 Moderado - Reclamações sobre má saúde ou mau funcionamento corporal, mas não há delírio convicção e excesso de preocupação podem ser atenuados pela tranquilidade.</p>	
<p>5 Moderado grave - O paciente expressa queixas numerosas ou frequentes sobre doenças físicas ou mau funcionamento corporal, ou então o paciente revela um ou dois delírios de corte claro envolvendo estes temas, mas não está preocupado com eles.</p>	
<p>6 Grave - O paciente está preocupado com um ou alguns delírios claros sobre doenças físicas ou mau funcionamento orgânico, mas o efeito não está totalmente imerso nesses temas, e os pensamentos podem ser desviado pelo entrevistador com algum esforço.</p>	
<p>7 Extremo - Delírios somáticos numerosos e frequentemente relatados, ou apenas alguns somáticos delírios de natureza catastrófica, que dominam totalmente o efeito e o pensamento do paciente.</p>	
<p>G2 ANSIEDADE</p> <p>Experiência subjetiva de nervosismo, preocupação, apreensão ou inquietação, que vão desde e excessiva preocupação com o presente ou futuro com os sentimentos de pânico. Base para avaliação: relatório verbal durante a curso de entrevista e manifestações físicas correspondentes.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo- patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - Expressa alguma preocupação, excesso de preocupação ou ressentimento subjetivo, mas não somático as consequências comportamentais são relatadas ou evidências.</p>	

4 Moderado - O paciente reporta sintomas distintos de nervosismo, que se refletem em leve manifestações físicas, como tremores das mãos finas e transpiração excessiva.	
5 Moderado grave - O paciente reporta sérios problemas de ansiedade que têm significância consequências físicas e comportamentais, tais como tensão marcada, concentração fraca, palpitações ou distúrbios do sono.	
6 Grave - Estado subjetivo de medo quase constante associado a fobias, marcado inquietação ou numerosas manifestações somáticas.	
7 Extremo - A vida do paciente é seriamente interrompida pela ansiedade, que está presente quase que constantemente e às vezes atinge a proporção de pânico ou se manifesta em ataques de pânico reais.	
G3 CULPA	
Sentimento de remorso ou auto culpa por maldades reais ou imaginárias no passado. Base para classificação: verbal relatório de sentimento de culpa durante a entrevista e a influência sobre atitudes e pensamentos.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Questionar provoca um vago senso de culpa ou auto culpa por um incidente menor, mas o paciente claramente não está muito preocupado	
4 Moderado - O paciente expressa uma preocupação distinta com a responsabilidade por um incidente real na sua vida, mas não está preocupada com isso, e a atitude e o comportamento são essencialmente não afetados.	
5 Moderado grave - O paciente expressa uma forte sensação de colcha associada à auto-depreciação ou a crença de que ele merece uma punição. Os sentimento de culpa podem ter uma base delirante, pode ser voluntário espontaneamente, pode ser uma fonte de preocupação e / ou humor deprimido, e não pode ser aliviado prontamente pelo entrevistador.	
6 Grave - fortes ideias de culpa assumem uma qualidade delirante e levam a uma atitude de desesperança ou inutilidade. O paciente acredita que deve receber sanções severas para a maldades e pode até considerar sua situação de vida atual como tal castigo.	
7 Extremo - A vida do paciente é dominada por delírios inábeis de culpa, para os quais ele sente merecendo uma punição drástica, como prisão	

perpétua, tortura ou morte. Pode ser pensamentos suicidas associados ou atribuição de problemas dos outros às próprias feridas do passado.	
G4 TENSÃO	
Evita manifestações físicas de medo, ansiedade e agitação, como rigidez, tremor, profusa sudorese e inquietação. Base para avaliação: relatório verbal atestando ansiedade e, em seguida, o gravidade das manifestações físicas de tensão observadas durante a entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Postura e movimentos indicam pouca apreensão, como rigidez menor, inquietação ocasional, deslocamento da posição ou tremor rápido das mãos.	
4 Moderado - Uma aparência claramente nervosa surge de várias manifestações, como comportamento agitado, tremor de mão óbvio, transpiração excessiva ou maneirismos nervosos.	
5 Moderado grave - A tensão pronunciada é evidenciada por numerosas manifestações, como tremores nervosos, transpiração profusa e inquietação, mas a conduta na entrevista não é significativamente afetado.	
6 Grave - tensão pronunciada até o ponto em que as interações interpessoais são interrompidas. O paciente, por exemplo, pode estar constantemente inquieto, incapaz de ficar parado por muito tempo, ou mostrar hiperventilação.	
7 Extremo - A tensão marcada é manifestada por sinais de pânico ou aceleração motora bruta, como uma rápida agitação e incapacidade de permanecerem sentados por mais de um minuto, o que faz com que conversa sustentada não é possível.	
G5 MANEIRISMO E POSTURA	
Movimentos ou postura não naturais, caracterizados por um estranho, malvado, desorganizado ou bizarro aparência. Base para classificação: observação de manifestações físicas durante a entrevista, como bem como relatórios de profissionais de cuidados primários ou familiares.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos	

limites normais.	
3 Suave - Perturbação leve em movimentos ou menor rigidez de postura.	
4 Moderado - Os movimentos são notavelmente embaraçosos ou desarticulados, ou uma postura não natural é mantido por breves períodos.	
5 Moderado grave - São observados rituais bizarros ocasionais ou postura contorcida, ou uma posição anormal é sustentada por longos períodos.	
6 Grave - repetição frequente de rituais, maneirismos ou movimentos estereotipados, ou uma postura contorcida é sustentada por longos períodos.	
7 Extremo – O funcionamento do paciente é gravemente prejudicado por envolvimento praticamente constante em rituais, movimentos manejados ou estereotipados ou por uma postura fixa não natural sustentada a maior parte do tempo.	
G6 DEPRESSÃO	
Sentimento de tristeza, desânimo, desamparo e pessimismo. Base para classificação: relatório verbal de humor deprimido durante a entrevista e sua influência observada na atitude e no comportamento.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3Leve - Expressa alguma tristeza ou desânimo apenas no questionamento. Mas não existe evidência de depressão em atitude ou comportamento geral.	
4 Moderado - Distintos sentimentos de tristeza ou desesperança, que pode ser espontaneamente divulgado, mas o humor deprimido não tem um grande impacto no comportamento ou no funcionamento social, e o paciente, usualmente, pode ser animado.	
5 Moderado grave - O humor deprimido distintamente está associado a tristeza óbvia, pessimismo, perda de interesse social retardo psicomotor e alguma interferência no apetite e dormir. O paciente não pode ser facilmente animado.	
6 Grave - O humor com depressão marcada está associado a sentimentos sustentados de miséria, choro ocasional, desesperança e inutilidade. Além disso, há interferências importantes em apetite e / ou sono, bem como em funções motoras e sociais normais, com possíveis sinais de auto	

negligência.	
7 Extremo - Os sentimentos depressivos interferem seriamente nas principais funções. As manifestações incluem choro frequente, sintomas somáticos pronunciados, comprometimento da concentração, retardo psicomotor, desinteresse social, autonegligência, possível depressivo ou niilismo delírios e / ou possíveis pensamentos ou ações suicidas.	
G7 RETARDO MOTOR	
Redução da atividade motora refletida no abrandamento ou diminuição dos movimentos e da fala, diminuída capacidade de resposta aos estímulos e redução do tom do corpo. Base para classificação: manifestações durante o curso de entrevista, bem como relatórios de profissionais de cuidados primários ou familiares.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - diminuição ligeira mas notável da taxa de movimentos e fala. Paciente pode ser um pouco subprodutivo na conversa e nos gestos.	
4 Moderado - O paciente é claramente lento nos movimentos, e a fala pode ser caracterizada por pobres produtividade, incluindo latência de resposta longa, pausas prolongadas ou ritmo lento.	
5 Moderado grave - Uma redução acentuada na atividade motora torna a comunicação altamente improdutivo ou delimita o funcionamento em situações sociais e ocupacionais. O paciente geralmente pode ser encontrado sentado ou sentado.	
6 Grave - Os movimentos são extremamente lentos, resultando em um mínimo de atividade e fala. Essencialmente, o dia é gasto sentando-se ocioso ou deitado.	
7 Extremo - O paciente é quase completamente imobilizado e praticamente não responde ao externo estímulos.	
G8 DESEMPREGO	
Recusa ativa de cumprir a vontade de outros significativos, incluindo o entrevistador, equipe do hospital ou família, que pode estar associada à desconfiança, defensividade, teimosia, negativismo, rejeição de autoridade, hostilidade ou beligerância. Base para avaliar o comportamento interpessoal observado durante o curso de entrevista, bem como relatórios de profissionais de cuidados primários ou	

familiares.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Cumpre com uma atitude de ressentimento, impaciência ou sarcasmo. Pode inofensivamente objeto de sondagem sensível durante a entrevista.	
4 Moderado - Recusa ocasional e ocasional de cumprir as demandas sociais normais, como fazendo a própria cama, participando de programas agendados, etc. O paciente pode projetar um hostil, atitude defensiva ou negativa, mas geralmente pode ser trabalhada.	
5 Moderado grave - O paciente frequentemente é incomum com as demandas de seu meio e pode ser caracterizada por outros como um "pária" ou ter "um problema de atitude grave". A falta de coerência se reflete em defesa ou irritabilidade óbvia com o entrevistador e possível falta de vontade para resolver muitas questões.	
6 Grave - O paciente é altamente não cooperativo, negativista e possivelmente também beligerante. Rejeita para cumprir a maioria das demandas sociais e pode não estar disposto a iniciar ou concluir o pleno entrevista.	
7 Extrema - A resistência ativa impacta seriamente em praticamente todas as principais áreas de funcionamento. O paciente pode se recusar a participar de atividades sociais, ter a higiene pessoal, conversar com família ou equipe, e participar mesmo brevemente em uma entrevista.	
G9 CONTEÚDO DE PENSAMENTO INCOMUM	
Pensando caracterizada por ideias estranhas, fantásticas, ou bizarros, que vão desde aquelas que são remotas ou atípico para aqueles que são distorcidos, ilógico e absurdo. Base para a classificação: pensou conteúdo expressa durante o curso da entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - conteúdo do pensamento é um pouco peculiar ou idiossincrática, ou ideias familiares são enquadrados em um contexto estranho.	

<p>4 Moderado - Ideias são frequentemente distorcida e, ocasionalmente, parece muito bizarro.</p>	
<p>5 Moderado grave - Paciente expressa muitos pensamentos estranhos e fantásticos (por exemplo, sendo o filho adotivo de um rei, sendo um fugitivo do corredor da morte) ou alguns que são patentemente absurda (Por exemplo, ter centenas de crianças, recebendo mensagens de rádio do espaço exterior através de um dente o preenchimento).</p>	
<p>6 Severo - Paciente expressa muitas ideias ilógicas ou absurdas ou alguns que têm um distintamente qualidade estranho (por exemplo, tendo três cabeças, sendo um visitante de outro planeta).</p>	
<p>7 Extremo - Pensar é repleto de ideias absurdas, bizarras e grotescas.</p>	
<p>G10 DESORIENTAÇÃO</p> <p>A falta de consciência da relação com o meio, incluindo as pessoas, lugar e tempo, o que pode ser devido à confusão ou retirada. Base para Avaliação: respostas às perguntas da entrevista sobre orientação.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo- patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - orientação geral é adequada, mas há alguma dificuldade com detalhes. Por exemplo, paciente conhece sua localização, mas não o endereço, sabe nomes de funcionários do hospital, mas não a sua funções, conhece o mês, mas confunde o dia da semana com um dia adjacente, ou erra na data por mais de dois dias. Pode haver estreitamento de interesse evidenciado pela familiaridade como ambiente imediato, mas não como ambiente mais amplo, bem como a capacidade para identificar funcionários.</p>	
<p>4 Moderado - sucesso apenas parcial em reconhecer pessoas, lugares e tempo. Por exemplo, paciente sabe que ele está em um hospital, mas não o seu nome, conhece o nome da sua cidade, mas não o bairro ou distrito, sabe o nome de seu terapeuta primário, mas não muitos outros cuidados diretos trabalhadores, conhece o ano e estação, mas não tem certeza do mês.</p>	
<p>5 Moderadamente grave - falha considerável no reconhecimento de pessoas, lugar e tempo. Paciente tem apenas uma vaga noção de onde ele está e parece familiarizado com a maioria das pessoas em seu meio. Ele pode identificar o ano corretamente ou quase isso, mas não sei o mês corrente, dia da semana, ou mesmo a estação.</p>	

<p>6 Grave - falha Marcado em reconhecer pessoas, lugar e tempo. Por exemplo, confunde a data por mais de um ano, pode nomear apenas um ou dois indivíduos em sua vida atual.</p>	
<p>7 Extremo - Paciente aparece completamente desorientado em relação às pessoas, lugar e tempo. Há uma confusão grave ou total ignorância sobre seu paradeiro, ano corrente e mesmo as pessoas mais familiares como localização de um, o ano em curso, e até mesmo as pessoas mais familiares, como pais, conjugue, filhos, terapeuta principal.</p>	
<p>G11 ATENÇÃO POBRE</p> <p>A falha em estado de alerta focado manifestada por falta de concentração, distração da rede interna e externa estímulos e dificuldade no aproveitamento, sustentando, ou mudando o foco para novos estímulos. Base para a classificação: manifestações durante o curso da entrevista.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo- patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - concentração limitada evidenciado pela vulnerabilidade ocasional, a distração ou vacilante atenção para o final da entrevista.</p>	
<p>4 Moderado - Conversa é afetado pela tendência a ser facilmente distraídos, dificuldade em longa manter a concentração em um determinado tópico ou problemas em deslocar a atenção para novos tópicos.</p>	
<p>5 Moderado severo - conversação é seriamente dificultados pela falta de concentração, distração e dificuldade em deslocar o foco de forma adequada.</p>	
<p>6 Severo- atenção do paciente pode ser aproveitado por apenas breves momentos ou com grande esforço devido a distração marcada por estímulos internos ou externos.</p>	
<p>7 extrema- atenção está tão desorganizada que mesmo uma conversação curta não é possível.</p>	
<p>G12 FALTA DE JUÍZO E DISCERNIMENTO</p> <p>Consciência prejudicada ou compreensão da de um próprio psiquiátrica condição e situação de vida. Isto é evidenciado pela falha em reconhecer a doença ou sintomas psiquiátricos passado ou presente, a negação da necessidade de hospitalização ou tratamento psiquiátrico, decisões caracterizadas por má antecipação de consequências, e irrealista a curto prazo e planejamento de longo prazo. Base para a</p>	

classificação: o pensamento conteúdo expresso durante a entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - reconhece tendo uma desordem psiquiátrica, mas subestima claramente a sua gravidade, as implicações para o tratamento, ou a importância de tomar medidas para evitar a recidiva. Futuro planejamento pode ser mal concebido.	
4 Moderado - Paciente mostra apenas um reconhecimento de vaga ou superficial da doença. Pode ser flutuações no reconhecimento de estar doente ou pouca consciência dos principais sintomas que são presentes, como delírios, pensamento desorganizado, desconfiança e isolamento social. O paciente pode racionalizar a necessidade de tratamento em termos de aliviar os sintomas menores, tais como a ansiedade, tensão e dificuldade para dormir.	
5 Moderado grave - Reconhece transtorno psiquiátrico passado, mas não está presente. Se desafiado, o paciente pode reconhecer a presença de alguns sintomas não relacionados ou insignificantes, que tendem ser explicado pela interpretação grosseira ou pensamento delirante. A necessidade de psiquiátrica tratamento semelhante passa despercebido.	
6 Severo - Paciente nega sempre ter tido um distúrbio psiquiátrico. Ele nega o presença de quaisquer sintomas psiquiátricos no passado ou presente e, embora compatível, nega a necessidade de tratamento e hospitalização.	
7 Extremo - negação enfática de doença psiquiátrica passado e presente. Hospitalização atual e tratamento recebem uma interpretação delirante (por ex., como punição por erros, como perseguição por verdugos, etc.), e, assim, o paciente pode recusar-se a cooperar com os terapeutas, medicação, ou outros aspectos do tratamento.	
G13 PERTURBAÇÃO DA VONTADE	
Perturbação na dolosa iniciação, sustento e controle dos pensamentos, comportamentos, movimentos e fala. Base do teor de classificação pensamento manifestado no curso da entrevista.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos	

limites normais.	
3 Leve - Há evidências de alguma indecisão na conversa e pensamento, o que pode impedir processos verbais e cognitivas, em menor grau.	
4 Moderado - Paciente é muitas vezes ambivalente e mostra clara dificuldade em tomar decisões. Conversa pode ser marcado por alternância no pensamento e, em consequência verbal e funcionamento cognitivo são claramente prejudicada.	
5 Moderado grave - Perturbação da vontade interfere no pensamento, bem como comportamento. Paciente mostra indecisão pronunciada que impede o início e continuação do social e do motor atividades, e que também pode ser evidenciado em discurso suspensão.	
6 Severo - Perturbação da vontade interfere na execução de simples motor, automático funções, tais como vestir-se e preparação, e marcadamente afeta a fala.	
7 Extrema - fracasso quase completo da vontade é manifestada pela inibição bruta de movimento e discurso, resultando em imobilidade e / ou mutismo.	
G 14 CONTROLE DO IMPULSO POBRE	
Regulação desordenada e controle de ação em impulsos interiores resultantes em súbita, não modulada, arbitrário; descarga de extravio de tensão e emoções, sem preocupação com as consequências. Base para classificação: comportamento durante o curso da entrevista e relatado por profissionais dos cuidados primários ou família.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Paciente tende a ser facilmente irritado e frustrado estresse quando enfrenta ou negado gratificação, mas raramente age por impulso.	
4 Moderado - Paciente fica irritado e verbalmente abusiva com provocação mínima. Talvez ocasionalmente ameaça, destrutiva, ou ter um ou dois episódios que envolvem física confronto ou uma briga menor.	
5 Moderadamente grave – exposições do paciente a episódios repetidos impulsivos envolvendo abuso verbal destruição de propriedade, ou ameaças físicas. Pode haver um ou dois episódios envolvendo assalto, para que o paciente requer o isolamento, a contenção física, ou por sedação.	

<p>6 Severo - Paciente com frequência é impulsivamente agressiva, ameaçando, exigente, e destrutivo, sem qualquer consideração aparente de conseqüências. Mostra comportamento agressivo e pode também ser sexualmente ofensiva e possivelmente respondem comportamentalmente para comandos alucinatórios.</p>	
<p>7 Extrema - Paciente exhibe ataques homicidas, agressões sexuais, a brutalidade repetida, ou auto comportamento destrutivo. Exige supervisão direta constante ou restrições externas por causa da incapacidade para controlar os impulsos perigosos.</p>	
<p>G15 PREOCUPAÇÃO</p> <p>Absorção com pensamentos e sentimentos gerados internamente e com experiências autistas ao detrimento de orientação da realidade e comportamento adaptativo. Base para a classificação: comportamento interpessoal observado durante o curso da entrevista.</p>	
<p>1 Ausente - Definição não se aplica</p>	
<p>2 Mínimo- patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.</p>	
<p>3 Leve - o envolvimento excessivo com as necessidades pessoais ou problemas, de modo que a conversa volta para temas egocêntricos e não há preocupação diminuída exibiram para com os outros.</p>	
<p>4 Moderado – O paciente parece estar ocasionalmente absorvido em si mesmo, como se estivesse em devaneios ou envolvido com experiências internas, que interferem com a comunicação em pequeno grau.</p>	
<p>5 Moderadamente grave - Paciente muitas vezes parece estar envolvido em experiências autistas, como evidenciada por comportamentos que se intrometem significativamente nas funções sociais e comunicacionais, tais como a presença de um olhar vago, murmurando ou falar a si mesmo, ou envolvimento com padrões motores estereotipados.</p>	
<p>6 Severo - acentuada preocupação com as experiências autistas, que delimita a sério concentração, capacidade de conversar, e orientação para o meio. O paciente pode ser frequentemente observou sorrindo, rindo, resmungando, falando, ou gritar para si mesmo.</p>	
<p>7 Extremo - absorção bruta com experiências autistas, que afeta profundamente todas as grandes reinos de comportamento. O paciente constantemente pode estar respondendo verbalmente e comportamentalmente para alucinações e mostrar pouca percepção de</p>	

outras pessoas ou do seu ambiente externo.	
G16 PREVENÇÃO SOCIAL ATIVA	
Envolvimento social diminuída associada ao medo injustificado, hostilidade ou desconfiança. Base para a classificação: relatórios de funcionamento social por parte dos trabalhadores de cuidados primários ou família.	
1 Ausente - Definição não se aplica	
2 Mínimo - patologia questionável; pode estar no extremo superior dos limites normais.	
3 Leve - Paciente parece pouco à vontade na presença de outros e prefere passar o tempo sozinho, embora ele participa de funções sociais, quando necessário.	
4 Moderado - Paciente atende todas ou a maioria das atividades sociais contrariado, mas pode precisar de ser convencido ou podem terminar prematuramente devido a ansiedade, desconfiança e hostilidade.	
5 Moderadamente grave - Paciente com medo ou raiva mantém longe de muitas interações sociais apesar dos esforços dos outros para enfrentá-lo. Tende a gastar tempo livre sozinho.	
6 Severo - Paciente participa de poucas atividades sociais por causa do medo, hostilidade, ou desconfiança. Quando abordado, o paciente apresenta uma forte tendência para romper as interações, e geralmente ele tende a isolar-se dos outros.	
7 Extrema - Paciente não pode ser envolvido em atividades sociais por causa de temores pronunciados, hostilidade ou delírios persecutórios. Na medida do possível, ele evita todas as interações e permanece isolado dos outros	

ESCALA DE PSCICOPATOLOGIA GERAL:

TIPO SINTOMATOLÓGICO:

- 1- Positivo (3 ou mais sintomas com escore > ou = 4 na escala positiva e menos de 3 sintomas com escore > ou = 4 na escala negativa);
- 2- Negativo (3 ou mais sintomas com escore > ou = 4 na escala negativa e menos de 3 sintomas com escore > ou = 4 na escala positiva);

- 3- Misto (3 ou mais sintomas com escore $>$ ou $=$ 4 em ambas as escalas);
- 4- Nenhum tipo (quando não se aplicam os critérios anteriores).

ANEXO E: Escala Calgary de Depressão para Esquizofrenia (ECDE)

Fonte: [https://www.ucalgary.ca/cdss/files/cdss/The%20Scale%20\(Portuguese%20Version\).pdf](https://www.ucalgary.ca/cdss/files/cdss/The%20Scale%20(Portuguese%20Version).pdf) (Versão Traduzida)

GUIA DE ENTREVISTA PARA A ESCOLA CALGARY DE DEPRESSÃO PARA ESQUIZOFRENIA

Entrevistador: Faça a primeira pergunta como está escrita, use as frases que seguem e os qualificadores a seu critério. O período examinado se refere as duas últimas semanas a não ser que esteja estipulado.

1. DEPRESSÃO: Como você descreveria o seu humor nas últimas duas semanas: Você tem estado razoavelmente alegre, ou tem se sentido muito deprimido ou desanimado recentemente? Nas últimas duas semanas com que frequência você tem se sentido (palavras utilizadas pelo entrevistado)? Todos os dias? O dia inteiro?		
0.	Ausente	
1.	Leve	Expressa alguma tristeza ou desânimo ao responder
2.	Moderada	Humor deprimido evidente, persistindo até metade do período das duas últimas semanas: presente diariamente.
3.	Severa	Humor marcadamente deprimido, diariamente, por mais da metade do período. Interfere no funcionamento motor e social habitual.
2. DESESPERANÇA: Como você vê o seu próprio futuro? Você vê algum futuro? – ou a vida lhe parece sem esperanças? Você desistiu ou ainda sente alguma motivação para continuar tentando?		
0.	Ausente	
1.	Leve	Nas últimas duas semanas teve em alguns momentos desesperança, mas ainda tem algum grau de esperança no futuro.
2.	Moderada	Desesperança moderada e persistente nas duas últimas semanas. Pode ser convencido a admitir a possibilidade das coisas ficarem melhores.
3.	Severa	Desesperança persistente e angustiante.
3. AUTO-DEPRECIÇÃO: Qual é a sua opinião a respeito de si mesmo em comparação com as outras pessoas? Você se sente melhor, não tão bom ou igual à maioria das pessoas? Você se sente inferior ou sem valor?		
0.	Ausente	
1.	Leve	Algum sentimento de inferioridade está presente, mas não se sente sem valor.
2.	Moderada	Sente-se sem valor, mas o sintoma encontra-se por menos de 50% do tempo.
3.	Severa	Sujeito se considera completamente sem valor por mais de 50% do tempo. Pode ser convencido a admitir o contrário.
4. IDEIAS DE REFERÊNCIA DE CULPABILIDADE: Você tem a sensação de que está sendo responsabilizado ou mesmo acusado injustamente de alguma coisa? Do que? (não inclua acusações e culpa justificáveis. Exclua delírio de culpa.)		

0.	Ausente	
1.	Leve	Sujeito se sente culpado, mas não acusado, por menos de 50% do tempo.
2.	Moderada	Sentimento persistente de ser culpado, e/ou ocasionalmente sentimento de ser acusado.
3.	Severa	Sentimento persistente de ser acusado. Quando confrontado, admite que não é exatamente assim.
5. CULPA PATOLÓGICA: Você costuma se auto-acusar por pequenas coisas que você fez no passado? Você acha que você merece ficar tão preocupado com estas coisas?		
0.	Ausente	
1.	Leve	Sujeito se sente excessivamente culpado por causa de pequenas faltas, mas por menos de 50% do tempo.
2.	Moderada	Sujeito geralmente (mais de 50% do tempo) sente-se culpado por ações cujo significado ele exagera.
3.	Severa	Sujeito se sente acusado por tudo que saiu errado, mesmo que não tenha sido por falta sua.
6. DEPRESSÃO MATUTINA: Quando você se sentiu deprimido nas duas últimas semanas, você notou em que período do dia você se sente mais deprimido?		
0.	Ausente	Sem depressão.
1.	Leve	Depressão presente, mas sem variação diurna.
2.	Moderada	Espontaneamente menciona que a depressão é pior no período matutino.
3.	Severa	Depressão marcadamente pior no período matutino, com prejuízo do desempenho, que melhora ao longo da tarde.
7. DESPERTAR PRECOCE: Você acorda pela manhã mais cedo do que é o habitual para você? Quantas vezes por semana isto acontece?		
0.	Ausente	Sem despertar precoce.
1.	Leve	Ocasionalmente acorda (até duas vezes por semana) uma hora ou mais antes do horário habitual de despertar, ou horário que toca o despertador.
2.	Moderada	Frequentemente acorda cedo (até 5 vezes por semana) uma hora ou mais antes do horário habitual do despertar, ou horário que toca o despertador.
3.	Severa	Diariamente acorda 1 hora ou mais antes do horário habitual.
8. SUICÍDIO: Você já sentiu que não valia mais a pena viver? Alguma vez você teve vontade de acabar com tudo? O que você pensou que poderia fazer? Você chegou realmente a tentar?		
0.	Ausente	
1.	Leve	Pensamentos frequentes de estar melhor morto, ou ocasionalmente pensa em suicídio.
2.	Moderada	Deliberadamente cogitou o suicídio e formulou um plano, mas não chegou a tentá-lo.

3.	Severa	Tentativa de suicídio destinada a resultar em morte (isto é: morte evitada por descoberta acidental ou o sujeito utilizou um método ineficiente)
9. DEPRESSÃO OBSERVADA		
<u>Baseado na observação do entrevistador durante toda a entrevista</u>		
A pergunta “Você tem vontade de chorar” feita em momentos oportunos da entrevista pode dar informações úteis para esta observação.		
0.	Ausente	
1.	Leve	Sujeito aparenta tristeza e expressão de alguém que está num velório até mesmo durante alguns momentos da entrevista, envolvendo-se de forma neutra na discussão.
2.	Moderada	Sujeito apresenta triste e expressão de alguém que está num velório durante a entrevista, com a voz monótona e desanimada e está choroso ou chora em alguns momentos.
3.	Severa	Sujeito fica em silêncio nos momentos estressantes, frequentemente suspira profundamente e chora abertamente, ou está persistentemente num estado miserável e o examinador tem certeza deste fato.

ANEXO F: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES NEUROQUÍMICAS, NEUROINFLAMATÓRIAS E SINTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA MEDIANTE USO DE

Pesquisador: Ana Patrícia Oliveira Moura Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 95289918.8.0000.5054

Instituição Proponente: NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.974.118

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de tese que pretende verificar se o estado nutricional do paciente esquizofrênico tem relação com a toxicidade sistêmica, se uso de probióticos melhora a sintomatologia reduz o estresse oxidativo e reduz riscos de complicações metabólicas em pacientes esquizofrênicos.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Analisar alterações neuroquímicas, neuroinflamatórias, e sintomatológicas em pacientes com esquizofrenia mediante uso de probiótico.

Específicos:

- Standardizar o cardápio dietético oferecido a pacientes com esquizofrenia em regime e internação;
- Verificar alterações em neurotrofinas em pacientes esquizofrênicos mediante uso de probiótico;
- Comparar o uso de probióticos e o período de utilização com o quadro sintomatológico de pacientes esquizofrênicos;
- Investigar dano oxidativo mediante uso de probiótico em pacientes esquizofrênicos;
- Averiguar status inflamatório diante do uso de probióticos em pacientes esquizofrênico;
- Relacionar riscos de complicações metabólicas com status inflamatório e estresse oxidativo em

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.974.118

pacientes esquizofrênicos em uso de probióticos ou não.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: relacionados as respostas aos questionários e a coleta de sangue.

Benefícios: estão bem descritos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo realizado com pacientes portadores de esquizofrenia internados no Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto–HSM no período de outubro a dezembro de 2018. Os pacientes (48) serão pareados por sexo, idade e estágio da doença e randomizados para receber 15 ou 30 saquetas de probiótico contendo cepas de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp., ou placebo contendo 1 grama de maltodextrina. Para a sequência de randomização será utilizado o programa de computador ProcPlan, SAS, V. 9.1. Os produtos para tratamento serão indistinguíveis em termos de pacote, cor, sabor e consistência. O serviço de copeiragem será orientado para dissolver o conteúdo da saqueta (1 grama) em 100 –200 ml de suco de fruta gelado, servido no lanche da tarde. O serviço de copeiragem do hospital não saberá qual paciente será administrado o probiótico ou o placebo (cego), a fim de evitar viés na pesquisa. A intervenção de que se trata o estudo refere-se à standardização (padronização) das dietas oferecidas aos pacientes esquizofrênicos e a edição de probiótica esta dieta de acordo com os seguintes grupos:

Grupo 1 - Grupo controle: Dieta hospitalar padronizada com placebo desde o primeiro dia de internação até o 30º dia. Grupo 2: Dieta hospitalar padronizada com probiótico a partir do 15º dia de internação até o 30º dia.

Grupo 3: Dieta hospitalar padronizada com probiótico desde o primeiro dia de internação até o 30º dia. O probiótico adicionado à dieta dos grupos 2 e 3 será uma mistura de bactérias lácteas liofilizadas (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) na quantidade de 1 sachê/dia (1 grama) sob a formulação comercial de Probiatop da marca Medley, cuja composição é *Lactobacillus paracasei* LPC-37, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus acidophilus* NCFM e *Bifidobacterium lactis* HN019. Avaliações feitas no início, meio e fim do acompanhamento: Escala de sintomas; Antropometria e Coleta sangue. Para avaliação da evolução clínica serão considerados dados dos prontuários dos pacientes, levando em consideração aspectos clínicos e psiquiátricos gerais, como a quantidade de medicamentos, doses medicamentosas, participação nas atividades propostas na unidade pelos

profissionais que os atendem, sinais vitais (aferição de pressão arterial) e complicações de natureza clínica e/ou psiquiátrica adversas registradas nos prontuários. As informações serão apontadas na ficha de registro de evolução clínica. Cada paciente/ou responsável será

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 2.974.118

entrevistado no início do estudo (entrevista clínica padrão) por meio da aplicação de um questionário sócio-demográfico próprio do hospital, abrangendo informações relacionadas à idade de início da doença, número de hospitalizações, dose e tipo de antipsicóticos e outros psicofármacos em uso, história escolar e ocupacional, doenças pregressas etc. Também, nesse momento serão aplicadas as seguintes escalas de avaliação clínica validadas no idioma português: Escala de Impressão Clínica Global - CGI-SCH (GUY, 1976); Escala Breve para Avaliação Psiquiátrica - versão ancorada (BPRS-A) (WOERNER, 1988); Escala Calgary para Depressão em pacientes com Esquizofrenia (ADDINGTON, 1990); PANSS (Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa; KAY, 1987). As avaliações bioquímicas possibilitarão investigar nos pacientes esquizofrênicos marcadores do metabolismo da glicose (Glicemia), do metabolismo de lipídios (colesterol total e lipoproteínas) biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa; citocinas) Marcadores de estresse oxidativo (TBARS, Nitritos, GPx) e fatores neurotróficos (BDNF) em pacientes esquizofrênicos que receberam dieta padronizada com e sem adição de probióticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados adequadamente. Conforme solicitado a pesquisadora refex TCLE.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1188442.pdf	28/09/2018 15:25:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TESE_2018_apos_qualificacao_para_plataforma_Brasil_versao2.pdf	28/09/2018 15:22:32	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	versao2_TCLE_projotese.pdf	28/09/2018 15:12:37	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_utilizacao_de_dados.pdf	07/08/2018 10:13:54	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3366-8344 E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.974.118

Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisadores_todos.pdf	07/08/2018 09:54:44	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_atualizada_assinada_projeto_tese.pdf	07/08/2018 09:50:38	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	curriculo_lattes_pesquisador_principal.pdf	27/07/2018 16:34:59	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Orçamento	Declaracao_de_Orçamento.pdf	27/07/2018 14:18:40	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Cronograma	Declaracao_do_cronograma.pdf	27/07/2018 14:18:26	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	Termo_de_ciencia_e_concordancia.pdf	27/07/2018 12:17:54	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	analise_de_viabilidade.pdf	27/07/2018 12:15:21	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_institucional.pdf	27/07/2018 12:08:07	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	carta_de_apreciacao.pdf	27/07/2018 12:07:00	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	termo_de_fiel_depositario.pdf	27/07/2018 12:05:35	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito
Outros	declaracao_de_fiel_depositario.pdf	27/07/2018 12:05:06	Ana Patrícia Oliveira Moura Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 22 de Outubro de 2018

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: conep@ufc.br