



MICROBIOTA INTESTINAL E ESQUIZOFRENIA: ALTERAÇÕES, TRATAMENTO E INTERFERÊNCIAS ALIMENTARES.

Intestinal microbiota and schizophrenia: changes, treatment and food interference.

Louyse Sulzbach Damázio

Alexandra Ioppi Zugno

RESUMO

O objetivo do trabalho foi avaliar a relação da saúde intestinal em pacientes com esquizofrenia. Este trabalho se trata de uma revisão de literatura narrativa, buscando descrever e discutir o estado atual do tema pesquisado: a influência da alteração da microbiota em pacientes com esquizofrenia, bem como no tratamento com probióticos e sensibilidades alimentares que alteram a flora intestinal. Com base nisso, foi realizado uma busca de artigos publicados no período entre 2000 até 2022, nos bancos de dados do MEDLINE (Pubmed), EMBASE e LILACS. Utilizaram-se as seguintes palavras chaves: “schizophrenia” OR “SZ” AND “gut microbiota” OR “gut microbiome” OR “microbiome”. Os resultados mostraram que pacientes com esquizofrenia possuem diversidade dos filos e gêneros de bactérias quando comparado a indivíduos controles. Também apresentam um aumento da translocação bacteriana e anticorpos anti-gliadina e anti-caseína. Sugere-se melhora dos sintomas e de marcadores bioquímicos após o tratamento com probióticos. Na sua fisiopatologia, a esquizofrenia apresenta reações auto-imunes, de sensibilidades alimentares e inflamatória, podendo alterar as composições microbianas no intestino.

Palavras-chave: probióticos, intestino, intolerância alimentar.

ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the relationship of intestinal health in patients with schizophrenia. This work is a narrative literature review, seeking to describe and discuss the current state of the researched topic: the influence of the alteration of the microbiota in patients with schizophrenia, as well as in the treatment with probiotics and food sensitivities that alter the intestinal flora. Based on this, a search was carried out for articles published in the period between 2000 and 2022, in the MEDLINE (Pubmed), EMBASE and LILACS databases. The following keywords were used: “schizophrenia” OR “SZ” AND “gut microbiota” OR “gut microbiome” OR “microbiome”. The results showed that patients with schizophrenia have bacterial phyla and genera diversity when compared to control individuals. They also show increased bacterial translocation and anti-gliadin and anti-casein antibodies. Improvement of symptoms and biochemical markers is suggested after treatment with probiotics. In its pathophysiology, schizophrenia presents autoimmune reactions, food sensitivities and inflammation, which can alter the microbial compositions in the intestine.


KEYWORDS: probiotics, intestine, food intolerance.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica crônica e severa¹. A microbiota intestinal é essencial para o desenvolvimento e amadurecimento de sistemas cerebrais associados a respostas ao estresse². A comunicação entre o intestino e o cérebro, também conhecido como eixo cérebro-intestino, se comunicam através de comunicações bidirecionais nervosas, endócrinas e imunes³.

A alteração da microbiota intestinal pode ser influenciada por diversos fatores, como: ingestão de alimentos, contaminação, estresse, uso prolongado de medicamentos e patologias (associadas ou não ao TGI). Essa alteração pode causar influências no organismo, como no metabolismo de nutrientes e moldar as funções das células imunitárias residentes do Sistema Nervoso Central (SNC)⁴. O SNC possui um papel importante em participar de várias funções intestinais, tais como: motilidade, secreção, fluxo sanguíneo e função imune relacionada ao intestino em resposta ao estresse psicológico⁵. Em conjunto à isso, acredita-se que alterações na composição das bactérias da flora intestinal na fase inicial da vida tenha impacto sobre fase adulta, aonde pode influenciar nas respostas endócrinas e comportamentais, mesmo que na fase adulta a flora intestinal esteja “normal” no ponto de vista laboratorial⁶.

Os microrganismos presentes na microbiota intestinal não só produzem peptídeos antimicrobianos e ácidos graxos de cadeia curta, mas eles também estão envolvidos na produção de neurotransmissores, tais como a serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA)⁷. A microbiota pode induzir à formação de auto-anticorpos, que se ligariam ao cérebro, levando à doenças neuropsiquiátricas através da produção de produtos nocivos de bactérias, que afetam a integridade da barreira epitelial do intestino, permitindo a entrada de bactérias até a circulação⁸. Além disso, sobre as influências da microbiota sobre a patogênese da esquizofrenia, relata-se que a microbiota afetaria a expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o desequilíbrio na regulação do triptofano causaria uma desregulação do receptor NMDA, levando à esquizofrenia⁹. Pacientes com esquizofrenia comumente apresentam comorbidades gástricas e intestinais. Estudos vêm demonstrando alterações bioquímicas importantes relacionadas ao glúten, caseína e a lactose, que causariam um desequilíbrio no microbioma intestinal^{10,11,12}.



Frente à relevância do tema exposto e à problemática, justifica-se a necessidade de buscar evidências que consistam em resumir os achados sobre o tema. Diante disso, este trabalho tem como objetivo sintetizar artigos que relatem alterações na microbiota intestinal sobre a esquizofrenia, bem como tratamento adjuvante com probióticos.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão de literatura narrativa, buscando descrever e discutir o estado atual do tema pesquisado: a influência da alteração da microbiota em pacientes com esquizofrenia, bem como no tratamento com probióticos e sensibilidades alimentares que alteram a flora intestinal.

A pergunta norteadora da pesquisa foi: quais as possíveis alterações intestinais apresentadas em pacientes com esquizofrenia?

Com base nisso, foi realizado uma busca de artigos publicados no período entre 2000 até 2022, nos bancos de dados do MEDLINE (Pubmed), EMBASE e LILACS. Utilizaram-se as seguintes palavras chaves: “schizophrenia” OR “SZ” AND “gut microbiota” OR “gut microbiome” OR “microbiome”. A lista de referências, de todos os estudos primários selecionados, foi revisada para identificar outras citações relevantes.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: os estudos analisados estavam nos idiomas inglês, português e espanhol, continham estudos clínicos nos quais foram comparadas as bactérias intestinais de indivíduos com esquizofrenia, alterações comportamentais e efeitos do tratamento com probióticos nesta população, e estudos que apresentem o diagnóstico de esquizofrenia relacionada com doenças do trato gastrointestinal. Não foram inclusos estudos realizados antes de 2000 e estudos em que havia incerteza sobre o diagnóstico.

A seleção de estudos foi realizada em três etapas: 1º) seleção dos artigos pelos pesquisadores (pelo menos dois pesquisadores), 2º) leitura dos artigos e 3º) integração de outros estudos contidos na referência do artigo. Após a análise e leitura dos artigos, os seus resultados foram catalogados em um quadro, afim de facilitar a visualização dos dados. Os dados foram analisados e expostos de forma descritiva em tópicos.


DISCUSSÃO

DIFERENÇAS NA COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL: ESQUIZOFRENIA x CONTROLES

Severance e colaboradores (2013) avaliaram dois marcadores de translocação de bacteriana intestinal, CD14 solúvel (sCD14) e lipopolissacarídeo (LPS) proteína de ligação (LBP), em amostras de soro de uma coorte de indivíduos com esquizofrenia, transtorno bipolar e controles não psiquiátricos e de uma segunda coorte de indivíduos com esquizofrenia (primeiro episódio) que não estavam em tratamento com antipsicóticos ou que receberam medicação antipsicótica. O principal resultado do estudo foi a detecção de sCD14 elevada na esquizofrenia em comparação com controles e também correlações significativas de LBP com os escores de IMC na esquizofrenia¹³.

Schwarz e colaboradores (2018) investigaram a microbiota intestinal em pacientes com início de psicose, em comparação com controles saudáveis. Observou-se que os pacientes em início de psicose apresentavam aumento dos grupos *Lactobacillaceae*, *Halothiobacillaceae*, *Brucellaceae* e *Micrococcineae*, ao mesmo tempo em que *Veillonellaceae* esteve diminuída¹⁴. Outro trabalho avaliou a diferença da microbiota intestinal entre pacientes esquizofrênicos e controles saudáveis pelo sequenciamento 16S rRNA. Também foi visto que se a microbiota intestinal pode ser usada como um biomarcador para auxiliar no diagnóstico da esquizofrenia. Em relação ao nível de filo, observou-se uma abundância de *Proteobacteria* nos pacientes com esquizofrenia. A microbiota foi capaz de ser usada como fator de diagnóstico para distinguir a coorte de esquizofrenia daqueles da coorte de controle, na qual foram encontrados 12 biomarcadores significativos para essa distinção. Também foi observado que diversas vias metabólicas diferiram significativamente entre controles saudáveis e pacientes com esquizofrenia, incluindo vitamina B6 e ácido graxo¹⁵.

A avaliação microbiota fecal é de extrema importância, entretanto, o processamento imediato de amostras fecais de indivíduos com transtornos psiquiátricos graves são problemáticos. O microbioma orofaríngeo pode ser avaliado a partir de amostras do esfregaço da garganta, e pode ser uma alternativa metodológica. Mesmo havendo diferenças na composição microbiana do microbioma fecal e oral, alguns estudos documentaram sobreposição de vias metabólicas em diferentes locais. Uma análise meta-genômica do microbiota da orofaringe em 16 pacientes com esquizofrenia e 16 controles saudáveis




encontrou diferenças nos níveis de filo e gênero das bactérias. As amostras de esquizofrenia exibiram maiores proporções do filo de *Firmicutes* e os controles um maior número de *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. O grupo controle apresentou maior número de espécies de bactérias em comparação com amostras de esquizofrenia. As bactérias do ácido láctico foram relativamente mais abundantes em pacientes com esquizofrenia, incluindo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com o maior efeito encontrado em *Lactobacillus gasseri*, que parece ser pelo menos 400 vezes mais abundante em pacientes com esquizofrenia do que nos controles. Foram encontradas as bactérias *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* em ambos os grupos, e *Ascomycota* sendo mais abundante em esquizofrênicos. As bactérias de ácido láctico, como *Lactobacilli* e *Bifidobacterium* foram mais abundantes em esquizofrênicos. Também foi encontrado *Eubacterium halli*, espécie que utiliza lactato como substrato. A microbiota de esquizofrênicos apresentou aumento do número de vias metabólicas associados aos sistemas de transportes metabólicos, incluindo glutamato e vitamina B12. Os autores sugerem que a microbiota em esquizofrênicos é diferente em comparação aos controles¹⁶.

TRATAMENTO COM PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA

Uma estratégia para a modulação e tratamento do desequilíbrio da flora intestinal têm sido os compostos probióticos, já que fornecem um meio seguro e bem tolerado para a modulação da resposta imune à antígenos nocivos, como proteínas derivadas de alimentos. O mecanismo do probiótico ainda é desconhecido, mas pressupõe-se que possa estar relacionada à diminuição dos efeitos das citocinas pró-inflamatórias, assim como à modificação do estado nutricional por efeitos das vitaminas B e ácidos graxos^{17,18}. O primeiro trabalho da literatura que suplementou probióticos em pacientes com esquizofrenia foi realizado por Dickerson e colaboradores no ano de 2014. Os pacientes com esquizofrenia receberam probióticos (*Lactobacillus* RHAMNOSUS E BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS) ou placebo por 14 semanas. Os resultados não mostraram diferença significativa na severidade dos sintomas psiquiátricos, entretanto o grupo que recebeu probióticos esteve menos propenso a desenvolver disfunção gastrointestinal¹⁷.

Tomasik e colaboradores (2015) testaram as concentrações de proteínas séricas imuno-relacionadas em pacientes com esquizofrenia que foram tratados com probióticos (*Lactobacillus rhamnosus cepa gg* e *bifidobacterium animalis subsp. Lactis cepa Bb12*) ou




placebo. Pacientes que foram tratados com probióticos tiveram redução nos níveis do fator Von Willebrand e aumento nos níveis de proteína quimiotática de monócitos-1, BDNF, RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted*) e proteína inflamatória de macrófagos-1 α . As alterações causadas pelos probióticos estão associadas com a regulação das células epiteliais imunes e intestinais através de citocinas IL-17¹⁹.

Um recente trabalho realizado por Ghaderi e colaboradores (2019) avaliou a suplementação de 50.000 UI de vitamina D3 a cada 2 semanas mais 8×10^9 UFC/dia de probióticos ou placebo durante 12 semanas em pacientes com esquizofrenia crônica. Probióticos e vitamina D por 12 semanas para esquizofrenia crônica tiveram efeitos benéficos no aumento do escore da Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) e também em perfis metabólicos. Houve aumento da capacidade antioxidante total (TAC) plasmática e no índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (quicki). Também ocorreu diminuição da proteína C reativa (PCR) e malondialdeído (MDA). O resultado da suplementação também surgiu efeito sobre a redução de FGP, concentração sérica de insulina, Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA-IR), triglicerídeos, colesterol total, e a relação total/colesterol HDL aumentou significativamente²⁰.

ALTERAÇÕES ALIMENTARES ASSOCIADAS Á MUDANÇAS NA MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal e sua diversidade e saúde são muito afetados pela dieta. A autoimunidade, os distúrbios gastrointestinais e a esquizofrenia têm sido associados entre si há muito tempo. Estudos mostram que a caseína e os peptídeos derivados do glúten podem ser digeridos de forma incompleta ou errada na esquizofrenia. Essa digestão incompleta ou falha acaba formando antígenos associados aos alimentos que são novos, que por sua vez podem estimular o sistema imunitário de maneira diferente após a primeira exposição ao alimento sujeito¹².

A doença celíaca é uma reação imunológica à ingestão de glúten muito presente em pacientes com esquizofrenia. Já em 1969, um trabalho de Dohan e colaboradores mostrou uma alta precoce do hospital em pacientes com esquizofrenia após uma dieta sem cereais e sem leite. Uma parcela significativa de indivíduos com esquizofrenia apresentou uma melhora após a administração de dietas restritas para caseína e glúten²¹.




Um estudo avaliou os níveis de anticorpos para gliadina, transglutaminase e endomísio em um grupo de pacientes com esquizofrenia versus um grupo controle. Nas amostras de sangue foram observados que 23,1% dos indivíduos com esquizofrenia tinha anticorpos anti-gliadina, mas não anticorpos anti-transglutaminase tecidual²². Niebuhr e colegas (2011), ao realizarem um estudo com membros do serviço militar dos Estados Unidos que receberam altas médicas dos militares com diagnóstico de esquizofrenia de 1992 a 2005, encontraram um resultado interessante: o aumento dos níveis de anticorpos IgG entre aqueles com um nível inicial, estabelecido antes do diagnóstico, foi associado a um aumento de 18% no risco de esquizofrenia por aumento unitário nos níveis de anticorpos IgG¹⁰.

Outro estudo avaliou anticorpo IgG para *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* (marcador da inflamação intestinal), caseína, glúten e 6 agentes infecciosos, como o *t. gondii*, EM indivíduos com esquizofrenia inicial não recente, com esquizofrenia de início recente e controles não psiquiátricos. Os marcadores para *SACCHAROMYCES cerevisiae* mostraram-se elevados e foram relacionados com anticorpos de antígenos alimentares em pacientes como esquizofrenia de início não recente, em comparação com controles. os níveis elevados de *saccharomyces cerevisiae* foram observados em mulheres com início não recente, homens com início recente e em homens que não tinham feito tratamento com antipsicóticos. os níveis de anti-caseína e anti-glúten foram relacionados com todos os grupos, exceto para as mulheres com esquizofrenia de início recente. apenas no grupo não tratado que os níveis de igg anti-caseína e anti-glúten estavam relacionados com *saccharomyces cerevisiae*, e este foi observado em mulheres sem tratamento prévio. *toxoplasma gondii* foi observado em homens com esquizofrenia de início recente. A inflamação gastrointestinal em esquizofrênicos ocorre na ausência de antipsicóticos, e pode ligar-se à sensibilidade do antígeno alimentar e infecção por microrganismos como fontes de ativação imune na doença mental²³.

As mudanças na dieta afetam a composição e a função das comunidades microbianas intestinais, que podem alterar o sistema imune e adaptativo (24). Em outro estudo, observou-se a prevalência de anticorpos relacionados ao glúten em indivíduos esquizofrênicos. Notou-se que 5,5% da amostra de esquizofrênicos tinham um elevado nível de anticorpos para detecção da doença celíaca (anti-tTG), já o grupo controle saudável apresentaram 1,1%²⁵.

Dickerson e colegas (2017), em seu trabalho, acharam uma prevalência de 19% dos pacientes com esquizofrenia que tinham síndrome do intestino irritável (SII), que foi



comparada com uma taxa de 2,5% no grupo controle. Desta amostra, 54% a 90% dos pacientes com SII, podem ter algum transtorno de humor. Os mesmos autores ainda citam que na doença celíaca, a ingestão de glúten de trigo por indivíduos com tendência genética à esquizofrenia desencadearia a produção de auto-anticorpos contra a transglutaminase tecidual em moléculas, células e tecidos. A transglutaminase tecidual é uma enzima que retira as ramificações dos peptídeos do glúten no trato gastro intestinal (TGI)¹².

Os dados epidemiológicos mais expressivos que associaram a doença celíaca à esquizofrenia vieram de Oxford Health Register, que revelaram uma associação transversal de esquizofrenia com doença celíaca (26). Uma recente revisão concluiu que a esquizofrenia e a doença celíaca compartilham alterações em regiões genéticas que possuem relação ao metabolismo do glúten. Contudo, a resposta imune anti-gliadina na esquizofrenia tem especificidade antigênica, o que é diferente da doença celíaca. Também se observa uma diferença da doença celíaca, na qual na maioria dos pacientes esquizofrênicos os anticorpos anti-gliadina estão aumentados, mas não a doença. A presença de anticorpos aumentados contra o glúten é o ponto imunológico anormal encontrado em ambas as doenças – esquizofrenia e doença celíaca. Os probióticos podem ser úteis como nova abordagem terapêutica, como inibidores da transglutaminase tecidual e inibidores de zonulina, para pacientes esquizofrênicos sensíveis ao glúten²⁷.

CONCLUSÃO


O cérebro humano se desenvolve em meio a uma complexa rede de vias de sinalização microbiana do eixo intestino-cérebro. O comportamento de um indivíduo pode ser influenciado pela alteração da microbiota intestinal, o que pode desenvolver anormalidades no desenvolvimento cerebral, como a esquizofrenia. Há varias evidências indicando uma relação complexa entre a microbiota e a esquizofrenia. Como tal, a fisiopatologia na esquizofrenia apresenta reações auto-imunes, de sensibilidades alimentares e inflamatórias, podendo alterar as composições microbianas no intestino. Mais estudos são necessários para o melhor entendimento destas vias, além disso, novos estudos sobre intervenção serão necessários para determinar a intervenção de probióticos em pacientes esquizofrênicos.


AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a universidade do extremo sul catarinense, em especial ao curso de biomedicina e ao laboratório de psiquiatria translacional pela infraestrutura para estudos e elaboração do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *European psychiatry*. 2005; 20: 15-27.
2. Kim YK, Shin C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Current neuropharmacology*. 2018; 16(5): 559-573.
3. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017; 8: 53829-53838.
4. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience*, 2017; 20: 145-155.
5. Rhee S, Pothoulakis C, Mayer E. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews gastroenterology hepatology*. 2009; 6: 306-314,
6. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014; 20(9): 509–18.
7. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, immunity, and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017; 42: 178-192.
8. Horning M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013; 25: 488-795.
9. LV Fengli, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*, 2017,8(59): 100899-100907.
10. Niebuhr DW, Li Y, Cowan DN, Weber NS, Fisher JA, Ford GM, et al. Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophrenia Research*. 2011; 128: 51-55.
11. Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Warfel D, Feldman S, et al. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophrenia Research*. 2012; 140: 262-263.
12. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. **Brain, Behavior, And Immunity**. 2017; 62: 46-52.

- 
13. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Leweke FM, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2013; 148: 130-137.
 14. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, Kiesepä T, Orešič M, Sabuncivan S, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophrenia research*. 2018; 192: 398-403.
 15. Shen Y, Xu J, Li Z, Huang Y, Yuan Y, Wang J, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. **Schizophrenia Research**. 2018; 197: 470-477.
 16. Castro-Nallar E, Bendall ML, Pérez-Losada M, Sabuncyan S, Severence EG, Dickerson FB, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ*, 2015; 3: 1-21.
 17. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage C, Schweinfurth L, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms and Association With Gastrointestinal Functioning: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2014; 16(1).
 18. Nemani K, Ghomi RH, McCormick B, Xiaoduo F. Schizophrenia and the gut–brain axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015; 56: 155-160.
 19. Tomasik J, Yolken R, Bahn S, Dickerson F. Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biomarker insights*. 2015; 10: 47-54.
 20. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Moradi M, Karimi MA, Mehrzad F, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *Bmc Psychiatry*. 2019; 19(1): 1-10.
 21. Dohan FC, Grasberger JC, Lowell FM, Johnston HT, Arbogast AW. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. *BrJ Psychiatry*, 1969, 115: 595-596.
 22. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Evoy JP, et al. Prevalence of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in the United States Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population. *Schizophrenia Bulletin The Journal of Psychoses and Related Disorders*. 2011; 37: 94-100.
 23. Severance EG, Alaedini A, Yang S, Halling M, Gressitt K L, Stallings CR, et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012; 138: 48-53.
 24. Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *The Graham Hughes International Charity*. 2014; 23(6): 518-526.
 25. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, Fasano A, Eaton WW. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*. 2011;37 (1):94–100.

- 
26. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease: a preliminary analysis of the data from the Oxford Record Linkage Study. *Biochemistry of Schizophrenia and Addiction*. 1980; 297-318.
 27. Ergün C, Urhan M, Ayer A. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause?. *Nutritional Neuroscience*. 2017; 21(7): 455-466.

TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre alterações na microbiota intestinal de pacientes com esquizofrenia, separados de acordo com o tópico apresentado no artigo.

TÓPICO	ESTUDO	GÊNERO	AValiaÇÃO E/OU INTERVENÇÃO	TAMANHO DE AMOSTRA	ALTERAÇÃO OBSERVADA
DIFERENÇAS NA COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL: ESQUIZOFRENIA x CONTROLES	Severence et al., 2013	Clínico	Avaliação de marcadores substitutos sorológicos de translocação bacteriana (CD14 solúvel (sCD14) e proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP)) em duas coortes psiquiátricas e comparação desses níveis com proteína C-reativa (PCR), índice de massa corporal (IMC) e alimentos relacionados e anticorpos autoimunes	Primeira coorte: 141 pacientes com esquizofrenia; 75 pacientes com transtorno bipolar; e 78 controles Segunda coorte: 78 esquizofrênicos de primeiro episódio, sem experiência com antipsicóticos; 38 esquizofrênicos de primeiro episódio, medicados	Detecção de sCD14 elevada na esquizofrenia em comparação com controles Correlação significativas de LBP com os escores de IMC na esquizofrenia
	Catro-Nallar et al., 2015	Clínico	Avaliação da composição de bactérias entre pacientes com esquizofrenia e controle	16 pacientes com esquizofrenia e 16 controles	↑ Ascomycota, Lactobacilli e Bifidobacterium em pacientes com esquizofrenia ↑ Variedade de espécies de bactérias em pacientes controles
	Schwarz et al., 2018	Clínico	Diferença na microbiota fecal entre pacientes com primeiro episódio de psicose e controles, e se tais diferenças estavam associadas à resposta após até	28 pacientes com o primeiro episódio de psicose e 16 controles	↑ Lactobacillus em pacientes com o primeiro episódio de psicose e significativamente correlacionados com a gravidade de sintomas

**TRATAMENTO
COM
PROBIÓTICOS EM
PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA**

		12 meses de tratamento com antipsicótico		Maior diferença na microbiota esteve relacionado com um pior prognóstico, mesmo com o tratamento antipsicótico
Shen et al., 2018	Clínico	Comparação da diferença da microbiota intestinal entre pacientes esquizofrênicos e controles saudáveis pelo sequenciamento do 16S rRNA, e se a microbiota pode ser usada como biomarcador para auxiliar no diagnóstico da esquizofrenia	64 pacientes com esquizofrenia e 53 controles saudáveis	<p>↑ Proteobacteria nos pacientes com esquizofrenia;</p> <p>Foram encontrados 12 biomarcadores significativos para a distinção entre os pacientes com esquizofrenia e os saudáveis</p> <p>Diversas vias metabólicas diferiram significativamente entre os controles saudáveis e esquizofrênicos, incluindo vitamina B6 e ácido graxo</p>
Dickerson et al., 2014	Clínico	Avaliação da suplementação com probióticos, para ver se pode reduzir a gravidade dos sintomas em pacientes com esquizofrenia que recebem tratamento antipsicótico e se os probióticos estão associados ao funcionamento intestinal	65 pacientes com esquizofrenia, sendo 33 com terapia probiótica adjuvante e 32 com placebo adjuvante	<p>Não houve diferença significativa na severidade dos sintomas psiquiátricos</p> <p>Grupo que recebeu probióticos esteve menos propenso a desenvolver disfunção gastrointestinal</p>
Tomasik et al., 2015	Clínico	Avaliação dos possíveis efeitos imunomoduladores da suplementação probiótica em pacientes com esquizofrenia crônica	65 pacientes ambulatoriais de programas de reabilitação psiquiátrica, sendo 33 com tratamento probiótico adjuvante por 14 semanas e 32 com placebo	Pacientes tratados com probióticos tiveram reduções nos níveis de fator de von Willebrand e aumento nos níveis de proteínas quimiocítica de monócitos-1, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), RANTES (Regulates upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted) e proteína inflamatória de macrófagos-1 α

**ALTERAÇÕES
ALIMENTARES
ASSOCIADAS Á
MUDANÇAS NA
MICROBIOTA
INTESTINAL**

Ghaderi et al, 2019	Clínico	Diferença da suplementação de 50,000 UI de vitamina D3 a cada 2 semanas mais 8×10 ⁹ UFC/dia de probióticos ou placebo durante 12 semanas em pacientes com esquizofrenia crônica.	30 pacientes à receber vitamina D3 e probióticos e 30 à receber placebo	<p>Paacientes tratados com probióticos e vitamina D tiveram efeitos benéficos no aumento do escore da Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) e também em perfis metabólicos</p> <p>Aumento na capacidade antioxidante total (TAC) plasmática e no índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina (QUICKI)</p> <p>Diminuição da proteína C reativa (PCR) e malondialdeído (MDA)</p> <p>O efeito da suplementação surgiu efeito sobre a redução de FGP, concentração sérica de insulina, Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA-IR), triglicerídeos, colesterol total e relação do colesterol total/HDL.</p>
Dohan et al. 1969	Clínico	Avaliação do papel dos cereais na patogênese da esquizofrenia	102 pacientes esquizofrênicos, sendo 47 suplementados com dieta sem leite e cereais e 55 com dieta com alto nível de cereais	<p>Alta precoce do hospital após uma dieta com cereais e sem leite</p> <p>Uma parcela significativa de indivíduos apresentaram uma melhora após a administração de dietas restritas para caseína e glúten</p>
Cascella et al., 2011	Clínico	Comparação da prevalência de anticorpos para gliadina (AGA), transglutaminas (tTG) e endomísio (EMA) em indivíduos com esquizofrenia e um grupo controle	1401 pacientes esquizofrênicos e 900 controles	23,1% dos indivíduos com esquizofrenia tinha anticorpos anti-gliadina, mas não anticorpos anti-transglutaminase tecidual

Niebuhr et al., 2011	Clínico	Determinação da potencial associação entre a esquizofrenia e os níveis de início da doença dos anticorpos imunoglobulinas G (IgG) contra a caseína bovina entre os militares dos EUA	885 casos e 1165 controles saudáveis	↑ nos níveis de IgG entre aqueles com um nível inicial foi associado a um aumento de 18% no risco de esquizofrenia por aumento unitário nos níveis de IgG
Severence et al., 2012	Clínico	Avaliação do anticorpo IgG para <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (marcador da inflamação intestinal), caseína, glúten e 6 agentes infecciosos, como o <i>T. gondii</i> , em indivíduos com esquizofrenia inicial não recente, com esquizofrenia de início recente e controles não psiquiátricos	Corte 1: 193 pacientes com esquizofrenia de início não recente, 67 com esquizofrenia de início recente e 207 controles não psiquiátricos	↑ nos marcadores para <i>Saccharomyces cerevisiae</i> e relacionados com anticorpos de antígenos alimentares em pacientes com esquizofrenia de início não recente
				↑ nos níveis de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> foram observados em mulheres com início não recente, homens com início recente e em homens que não tinha feito tratamento com antipsicóticos
				Níveis de anti-caseína e anti-glúten foram relacionados com todos os grupos, exceto para as mulheres com esquizofrenia de início recente
			Corte 2: 103 com primeiro episódio de esquizofrenia, 40 dos quais eram virgens à antipsicóticos	Apenas no grupo não tratado que os níveis de IgG anti-caseína e anti-glúten estavam relacionados com <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , e este foi observado em mulheres sem tratamento prévio
				<i>Toxoplasma gondii</i> foi observado em homens com esquizofrenia de início recente

				A inflamação gastrointestinal em esquizofrênicos ocorre na ausência de antipsicóticos, e pode ligar-se a sensibilidade do antígeno alimentar e infecção por microrganismos como fontes de ativação imune na doença mental
Jackson et al., 2012	Clínico	Avaliação da eficácia de uma dieta livre de glúten em pessoas com esquizofrenia e positiva para anti-tTG ou EMA, sugerindo doença celíaca, ou AGA, indicando sensibilidade ao glúten.	Dois pacitantes: Um positivo para anti-tTG e outro para a AGA	5,5% da amostra de esquizofrênicos tinham um elevado nível de anticorpos para detecção de coença celíaca (anti-tTG), já o grupo saudável apresentaram 1,1%
Baldwin, 1980	Revisão	Avaliação da possível associação entre as doenças mais frequentes que precedem ou seguem a esquizofrenia	366862 registros médicos do Oxford Record Linkage Study	Associação transversal de esquizofrenia com doença celíaca
Dickerson et al., 2017	Revisão	Avaliação do que se sabe sobre alterações imunológicas e o microbioma baseado em estudos em humanos em esquizofrenia e transtorno bipolar	Não informado pelo autor na metodologia	Prevalência de 19% dos pacientes com esquizofrenia que síndrome do intestino irritável (SII), que foi comparada com uma taxa de 2,5% no grupo controle 54% a 90% dos pacientes com SII, podem ter algum transtorno de humor Na doença celíaca, a ingestão de glúten de trigo por indivíduos com tendência genética à esquizofrenia desencadeiam a produção de autoanticorpos contra a transglutaminase tecidual em moléculas, células e tecidos
Ergün et al., 2017	Revisão	Avaliação dos efeitos do glúten e da doença celíaca no início da esquizofrenia, da eficácia da aplicação	Revisão de 83 artigos, sendo 18 revisões, 6 estudos experimentais in vitro, 6 longitudinais, 32 transversais, 5 ensaios	Esquizofrenia e doença celíaca compartilham regiões genéticas em relação ao glúten

		de uma dieta isenta de glúten, da resposta de anticorpos contra o glúten e da interação entre o eixo cérebro-intestino e a presença de pontos genéticos comuns	clínicos controlados, 3 relatos de caso, 2 estudos retrospectivos, 4 relatos de caso e 2 metanálises	<p>A resposta imune anti-gliadina na esquizofrenia tem especificidade antigênica, o que é diferente da doença celíaca</p> <p>Na maioria dos pacientes esquizofrênicos, anticorpos anti-gliadina aumentados e não a doença celíaca</p> <p>A presença de anticorpos aumentados contra o glúten é o ponto imunológico anormal encontrado em ambas as doenças – esquizofrenia e doença celíaca</p> <p>Os probióticos podem ser úteis como nova abordagem terapêutica, como inibidores da transglutaminase tecidual e inibidores de zonulina para pacientes esquizofrênicos sensíveis ao glúten</p>
--	--	--	--	--