

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG
Curso de Pós-Graduação em Medicina Molecular

MARIA CAROLINA LOBATO MACHADO

**INFLUÊNCIA DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NA COMPOSIÇÃO
DA MICROBIOTA INTESTINAL**

BELO HORIZONTE – MG

2017

MARIA CAROLINA LOBATO MACHADO

**INFLUÊNCIA DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NA COMPOSIÇÃO
DA MICROBIOTA INTESTINAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Medicina Molecular.

Área de Concentração: Medicina Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Nicolato.

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Romano Silva.

Co-orientadora: Profa. Dra. Débora Marques de Miranda

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

MARIA CAROLINA LOBATO MACHADO

**INFLUÊNCIA DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NA COMPOSIÇÃO
DA MICROBIOTA INTESTINAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos para obtenção de título de Mestre em Medicina Molecular.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Rodrigo Nicolato (Orientador) – UFMG

Dra Jussara Mendonça Alvarenga – PMMG

Dr. Antônio Marcos Alvim Soares Junior – PMMG

Belo Horizonte – MG, 22 de fevereiro de 2017

Ao Be.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e força para lidar com os imprevistos e por colocar todas essas pessoas em minha vida tornando o caminhar mais agradável.

Aos meus pais, que mesmo não entendendo muito bem o que eu vinha fazendo, me apoiaram incondicionalmente.

Às minhas irmãs que, longe ou perto, se fizeram presentes em todas as etapas. Amanda, Isabela, Rodrigo e, agora também a Helena, por tornarem meus dias melhores.

À Profa. Maria Carmen Viana por me apresentar a psiquiatria e a Dra. Jussara Mendonça Alvarenga que me fez ter certeza que escolhi a profissão certa.

Ao Prof. Rodrigo Nicolato pela oportunidade, confiança, orientação e principalmente pelo incentivo e busca de soluções para as intercorrências.

A Profa. Débora e Prof. Marco Aurélio pela oportunidade e exemplo de dedicação. A professora Daniela Valadão pelo apoio, exemplo e tranquilidade para lidar com os imprevistos.

Família e amigos por aceitarem (nem sempre sem reclamar) minha necessidade de querer estar presente e não poder.

Aos amigos Silvinha, Antônio, Luciana Cunha, Felipe Tapi, Mayra e Tiago pela orientação e incentivo nos momentos mais difíceis.

Aos residentes pela paciência quando não pude estar 100% presente. Aos colegas de trabalho, principalmente Luciana Cunha, Ana Carolina Sarquis e Simone Facuri, que me ajudaram de todas as formas nesse período.

Aos pacientes do projeto inicial pela paciência e disponibilidade.

E, de forma muito especial, ao Be (Alberlúcio) que não só esteve ao meu lado, mas viveu tudo, com carinho, compreensão, orientação e dedicação. Sem você isso não aconteceria. A você, TUDO. E, à sua família, que agora também é minha, por todo apoio e carinho nesse período, principalmente na reta final, quando não pude estar perto da minha família.

RESUMO

Introdução: Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) são comumente prescritos como tratamento de primeira linha para transtornos psicóticos. No entanto, apresentam o efeito adverso de ganho de peso e alterações metabólicas. Com avanços em técnicas de biologia molecular, que possibilitaram melhor avaliação da microbiota intestinal (MI), a interação entre MI e ASG tem sido investigada como potencial fator contribuinte para esses efeitos colaterais. Assim, pensando-se inclusive na possibilidade de futuras intervenções profiláticas, é interessante a investigação dessa associação.

Objetivos: Realizar uma revisão sistemática da literatura para responder à pergunta estruturada no formato P.I.C.O (*Patient, Intervention, Comparison groups, Outcomes*): Em pacientes com transtornos psiquiátricos, o uso de ASG pode alterar a composição da MI?

Métodos: Foi realizada busca por artigos nas bases de dados: PubMed, PsycINFO, Web of Science, SCOPUS, Cochrane, LILLACS/BVS, Google acadêmico, OpenGrey, OpenThesis e clinicaltrials.gov. Não houve restrição quanto ao tipo de estudo ou data de publicação. Foram considerados somente trabalhos em humanos, sem restrição de idade, sexo ou *setting*. Tanto a busca, quanto a seleção dos artigos e análise dos dados foram realizadas por dois avaliadores independentes.

Resultados: Somente dois estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Eram estudos observacionais, pequenos, com alto risco de viés e que, por possuírem significativas diferenças metodológicas, não permitiram a meta-análise dos dados. Um dos trabalhos avaliou 18 crianças do sexo masculino, em estudo transversal, evidenciando aumento da diversidade alfa (Shannon index) da MI (5,9 x 5,2, $p < 0,05$) com exposição crônica à risperidona, além de redução na relação Bacteroidetes:Firmicutes (0,20 x 1,24, $p < 0,05$), comparado a 10 controles. O trabalho possuía ainda um braço longitudinal com 10 meses de seguimento de 5 meninos, evidenciando queda na relação Bacteroidetes:Firmicutes, após o início do uso de risperidona. O outro estudo apresentou resultados de uma avaliação transversal de 117 adultos, associando o uso de ASG à diminuição da diversidade alfa (Simpson index) significativa somente no sexo feminino ($p = 0,015$), além de um aumento da proporção do gênero *Lachnospiraceae* ($p = 0,001$). O estudo também

mostrou maior abundância do gênero Akkermansia ($p=0,03$) nos pacientes que não fizeram uso de ASG.

Conclusão: A evidência da associação do uso de ASG e mudanças da MI ainda é incipiente, não existindo trabalhos em número e qualidade suficientes para se definir de que forma isso ocorre. Os ASG parecem estar associados a alterações da composição da MI e tais alterações estão relacionadas também a características do indivíduo como sexo, idade, dieta e estilo de vida. No entanto, o tamanho, mecanismo e efeito dessas alterações ainda não estão bem definidos pois existem poucos estudos e com metodologias muito heterogêneas.

Palavras-Chave: microbiota intestinal, microbioma, antipsicóticos de segunda geração, transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

Introduction: Second generation antipsychotics (SGA) are commonly prescribed as first-line treatment for psychotic disorders. However, they can induce weight gain and metabolic disturbances. Advances in molecular biology techniques enabled a better understand of the gut microbiota (GM), enabling the study of the interaction between SGA and GM, which has been suggested as a potential contributing factor to side effects of SGA. Therefore, considering also the prospect of some future prophylactic intervention, it is interesting to investigate this association.

Objective: Conduct a systematic review of the literature to answer the P.I.C.O question (Patient, Intervention, Comparison groups, Outcomes): In patients with schizophrenia or other psychotic disorders, the use of SGA is associated with changes the GM composition?

Methods: We searched for studies in the following databases: PubMed, PsycINFO, Web of Science, SCOPUS, Cochrane, LILLACS/BVS, Google Scholar, OpenGrey, OpenThesis, and clinicaltrials.gov. There were no restrictions on the design of study or publication date. Only studies in humans were considered, regardless of age, gender or setting. Two assessors carried out, independently, the search, study selection and data analysis.

Results: Two studies fulfilled the eligibility criteria. They were small observational studies, with a high probability of bias and with several methodological differences that precluded meta-analysis of data. One of them assessed 18 male children, in a cross-sectional design, evidencing an increase in alpha diversity (Shannon index) of GM (5.9 x 5.2; $p < 0.05$) and a decrease in the Bacteroidetes:Firmicutes ratio (0.20 x 1.24; $p < 0.05$) after chronic exposure to risperidone. It also had a longitudinal arm with a 10 month follow up of 5 boys starting on risperidone, also showing a decrease in Bacteroidetes:Firmicutes ratio. The other paper showed results of a cross sectional evaluation of 117 adults diagnosed with bipolar disorder, associating the use of SGA to a decrease in alpha diversity (Simpson index) significant only in female subjects ($P = 0.015$), and an increase in *Lachnospiraceae* genus ($p = 0,001$). It also identified a preferentially abundance of *Akkermansia* ($P = 0.03$) in the group that was not treated with SGA.

Conclusions: The evidence of the relation among SGA use and changes in GM composition is still incipient, there are only a small number of studies and with low

quality, that does not allow conclusions about how this happens. The SGA seems to be related with some changes in GM, and those changes are also correlated to features such as gender, age, diet and life style. However, the size, mechanisms and effects of these changes are not yet well defined, since there are still a small number of studies with heterogeneous methodologies.

Key Words: gut microbiota, microbiome, second-generation antipsychotic, psychotic disorders, psychiatry disorders.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Exemplos de antipsicóticos de primeira e segunda geração (adaptado de DAVEY, 2013a; STAHL, 2014).....	20
Quadro 2 - GLOSSÁRIO	23
Quadro 3 - Definindo elementos da pergunta P.I.C.O.	36
Quadro 4 - Nova estratégia de busca.....	40
Quadro 5 - Resultados obtidos com a estratégia de busca definitiva	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema simplificado sobre relação entre conceitos relacionados ao estudo da microbiota.....	24
Figura 2 - Alguns dos principais métodos de avaliação da microbiota intestinal	30
Figura 3 - 16S rRNA	32
Figura 4 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos.....	47
Tabela 2 - Características da população e da intervenção	48
Tabela 3 - Métodos de coleta das amostras e avaliação da MI em cada estudo.....	50
Tabela 4 – Resultados	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AF: amostra fecal.
AA: Antipsicótico atípico.
APG: antipsicótico de primeira geração.
ASG: antipsicótico de segunda geração.
AT: antipsicótico típico.
BL: braço longitudinal do estudo.
BT: braço transversal do estudo.
ECI: eixo cérebro-intestinal.
GF: *germ-free*.
HPA: hipotálamo-pituitária-adrenal
MI: microbiota intestinal.
NE: norepinefrina.
OLZ: olanzapina
RNAm: RNA mensageiro.
RNAr: RNA ribossomal.
RSP: risperidona.
SEP: sintomas extrapiramidais.
SPF: *specific pathogen free*.
SM: síndrome metabólica.
SNC: sistema nervoso central.
TGI: trato gastrointestinal.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Os antipsicóticos	18
1.1.1. Antipsicóticos de Segunda Geração, Obesidade e Síndrome Metabólica 20	
1.2. Microbiota Intestinal.	23
1.2.1. Considerações iniciais	23
1.2.2. Funções da microbiota intestinal	26
1.2.3. Microbiota Intestinal e Obesidade.....	27
1.2.4. Microbiota Intestinal e Doenças Psiquiátricas.	28
1.2.5. Métodos de análise da Microbiota Intestinal.....	29
2. OBJETIVO DO ESTUDO.	35
3. MÉTODOS	37
3.1. Protocolo	37
3.2. Realizando a Revisão Sistemática	37
3.2.1. Protocolo e registro.....	37
3.2.2. Critérios de elegibilidade	37
3.2.3. Fontes de informação	38
3.2.5. Seleção dos estudos	41
3.2.6. Processo de coleta dos dados.....	41
3.2.7. Lista de dados	41
3.2.8. Risco de viés em cada estudo	42
3.2.9. Sumário das medidas	42
3.2.10. Síntese dos Resultados.....	42
3.2.11. Meta-viés.....	43
4. RESULTADOS	44
4.1. Seleção dos estudos	44
4.2. Característica dos estudos.....	46

4.3.	Risco de viés dos estudos.....	53
4.4.	Resultado dos estudos.....	54
4.5.	Síntese dos resultados.....	59
4.6.	Risco de Meta-viés.....	61
4.7.	Análises adicionais / comentários sobre os estudos não incluídos	61
5.	DISCUSSÃO	64
5.1.	Sumário das evidências	64
5.2.	Limitações	65
5.3.	CONCLUSÃO	66
6.	Financiamento do presente estudo	67
7.	REFERÊNCIAS.....	68
8.	ANEXOS	75
	ANEXO A – <i>Check-list</i> PRISMA-P (SHAMSEER et al, 2015).....	75
	ANEXO B – <i>Check-list</i> PRISMA (MOHER et al, 2009).....	76
	ANEXO C – <i>Check-list</i> PRISMA, versão traduzida (MOHER et al, 2015)	77
	ANEXO D – Protocolo	78
	ANEXO E – Concept map.....	84
	ANEXO F – Estratégias de busca nos bancos de dados.....	87
	ANEXO G – Ferramenta ROBINS – I aplicada para Flowers et al, 2016.....	98
	ANEXO H - Ferramenta ROBINS-I aplicada ao estudo de Bahr et al (2015a). ..	114
	ANEXO I – Folha de aprovação.....	130

1. INTRODUÇÃO

1.1. Os antipsicóticos

Antipsicóticos são medicações utilizadas, tradicionalmente, no tratamento de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, mas, que também apresentam aplicabilidade em outros quadros psiquiátricos como transtornos de humor, ansiedade, insônia e agitação, tanto em prescrições bem definidas e aprovadas por leis locais, quanto em uso *off-label* (CARTON et al, 2015; VERDOUX et al, 2010). São uma classe de medicações que apresentam, em comum, o efeito de bloqueio de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos levando ao efeito “antipsicótico” que dá nome à classe (STAHL, 2014; KAPUR et al, 2000).

Apresentam um mecanismo farmacológico complexo e ainda não completamente compreendido. Acredita-se que o efeito antipsicótico esteja relacionado ao antagonismo dopaminérgico e, para que tal efeito seja eficaz, seria necessário que 60 a 80% de tais receptores estivessem ocupados. Níveis mais baixos podem não levar ao efeito desejado e, níveis mais altos, apresentam um maior risco de sintomas extrapiramidais (SEP) (KAPUR et al, 2000; STAHL, 2014).

Apesar de apresentarem certa heterogeneidade, classicamente são divididos em dois grupos: antipsicóticos típicos e atípicos. Os antipsicóticos típicos (AT), também conhecidos como clássicos, convencionais ou antipsicóticos de primeira geração (APG), apresentam característica de antagonistas dopaminérgicos D2, considerada a propriedade farmacológica essencial para o efeito antipsicótico. Os antipsicóticos atípicos (AA) são também denominados antipsicóticos de segunda geração (ASG) e, além do antagonismo D2, também apresentam efeito antagonista em outros receptores dopaminérgicos e em receptores serotoninérgicos 5HT2 (STAHL, 2014; KAPUR et al, 2000). Foram classificados como atípicos, pois apesar de apresentarem características antipsicóticas semelhantes aos AT, possuem propriedades clínicas “atípicas” como menos SEP ou hiperprolactinemia (ZHANG et al, 2013; STAHL, 2014; CRILLY, 2007).

A clorpromazina, APG, foi o primeiro medicamento descoberto com efeitos antipsicóticos. Inicialmente desenvolvida para aplicação em anestésias, foi posteriormente difundida na psiquiatria por observarem efeito na psicose aguda (STAHL, 2014; LOPEZ-MUÑOZ et al, 2004; SHEN, 1999). A descoberta da

clorpromazina foi um marco no campo da psiquiatria por tornar as doenças mentais passíveis de serem tratadas quimicamente, abrindo um caminho para a síntese de novos psicofármacos (LOPEZ-MUÑOZ et al, 2004; SHEN, 1999).

Os APG surgiram na década de 50 e foram inicialmente chamados de neurolépticos devido a seus efeitos colaterais de natureza neurológica (os sintomas extrapiramidais) (LOPEZ-MUÑOZ et al, 2004; SHEN,1999). Outros APG surgiram e, com o aumento do conhecimento da classe dos APG, foi observado que o antagonismo D2 nas vias mesolímbicas produzia o efeito terapêutico, porém, esse antagonismo em outras áreas cerebrais produzia os efeitos indesejáveis como os sintomas extrapiramidais (antagonismo no *striatum* dorsal) e hiperprolactinemia (antagonismo em pituitária). O antagonismo D2 nas vias nigroestriatais pode levar a um *upregulation* dos receptores que pode estar relacionado com a discinesia tardia (KAPUR et al, 2000; STAHL, 2014).

Além disso, o antagonismo D2 pode reduzir a atividade nas vias dopaminérgicas do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex pré-frontal ventromedial vias envolvidas nos sintomas afetivos, sintomas cognitivos e sintomas negativos da esquizofrenia. Ou seja, não melhorariam tais sintomas na esquizofrenia e, poderiam até provocar uma piora dos mesmos (STAHL, 2014).

Assim, um novo desafio precisou ser enfrentado numa tentativa de evitarem-se os efeitos adversos dessas medicações. Em 1980, surgiu a clozapina, protótipo dos antipsicóticos atípicos. Além do efeito nos sintomas positivos da esquizofrenia, tais medicamentos possuíam a particularidade de apresentarem menores efeitos extrapiramidais, certa estabilização das funções executivas, alguma redução dos sintomas negativos, melhora no funcionamento social e mais propriedades de estabilização do humor (ZHANG et al, 2013; SHEN, 1999).

Os ASG além do efeito antagonista dopaminérgico D2, também possuem um efeito antagonista do receptor serotoninérgico 5HT2A, com ação agonista parcial nos receptores 5HT1A e D2. O efeito antagonista serotoninérgico é o que garante uma menor chance de efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia por permitirem liberação de dopamina nas áreas em que o antagonismo dopaminérgico causaria tais sintomas (STAHL, 2014).

Além do efeito antipsicótico, os ASG também possuem efeito clínico em condições como: depressão, ansiedade, mania, além de ação sedativa. Tal efeito pode ser explicado pelo envolvimento de outros receptores além dos já citados, por

exemplo: receptores alfa-2, receptores alfa-1 adrenérgicos, receptores colinérgicos muscarínicos M1, receptores histamínicos H1 (CARTON et al, 2015; STAHL,2014).

Porém, os ASG têm o efeito adverso de ganho de peso e alterações metabólicas. O mecanismo envolvido no desenvolvimento de tais efeitos colaterais ainda não é plenamente conhecido (STAHL, 2014; ZHANG et al, 2013).

O **quadro 1**, apresenta exemplos de antipsicóticos de primeira e segunda geração.

Quadro 1 *Exemplos de antipsicóticos de primeira e segunda geração (adaptado de DAVEY, 2013a; STAHL, 2014).*

PRIMEIRA GERAÇÃO	SEGUNDA GERAÇÃO
Clorpromazina	Clozapina
Haloperidol	Risperidona
Flufenazida	Olanzapina
Pimozida	Ziprasidona
Trifluoperazina	Quetiapina
Levomepromazina	Aripiprazol
Perfenazina	Amisulpirida
Tioridazina	Asenapina
Mesoridazina	Loperidona
Tiotixene	Lurasidona
Loxapina	Brexpiprazol
Molindona	Caripiprazina
Droperidol	
Zuclopentixol	
Proclorperazina	

1.1.1. Antipsicóticos de Segunda Geração, Obesidade e Síndrome Metabólica

Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) são considerados tratamento de primeira linha nos transtornos psicóticos como a esquizofrenia, mas também no transtorno bipolar e o autismo (BAHR et al, 2015b; SEIDA et al, 2012). Isso se deve

ao seu perfil de efeitos colaterais em relação aos APG, como: menor chance de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais, alguma melhora dos sintomas negativos, certa estabilização das funções executivas e do humor. Porém, apresentam o problema de estarem associados ao desenvolvimento de obesidade e síndrome metabólica (SM) (SEIDA et al, 2012).

É importante ressaltar, que pacientes com transtornos psiquiátricos graves apresentam uma expectativa de vida cerca de 20 a 25 anos menor que a população geral devido, dentre outros fatores, ao aumento de doenças cardiovasculares (FOLEY e MORLEY, 2011; TIIHONEN et al, 2009; CAPASSO et al, 2008). Nos pacientes com esquizofrenia, os principais fatores de risco que aumentam a incidência de doenças cardiovasculares são o tabagismo e a obesidade (TEK et al, 2016; MORGAN et al, 2014). O risco cardiovascular parece dobrar no primeiro ano da doença psicótica (FOLEY e MORLEY, 2011; CAPASSO et al, 2008). Tais fatores, associados aos efeitos colaterais de ganho de peso e alterações metabólicas do ASG, contribuem para um risco cardiovascular desfavorável (MORGAN et al, 2014) e possivelmente levam a uma menor adesão ao tratamento.

Os ASG podem induzir um ganho de peso de 11 a 17Kg em adultos (FOLEY e MORLEY, 2011), e entre 7 e 9 Kg em adolescentes em tratamento a curto prazo (CORELL et al, 2009). Estudos longitudinais observaram o crescimento da contribuição de doenças cardíacas e metabólicas em pacientes com esquizofrenia após a introdução dos antipsicóticos atípicos (MCEVOY et al, 2005).

Parece haver uma diferença entre os ASG em relação à possibilidade de aumento de peso, com clozapina e olanzapina tendo uma maior associação, risperidona e quetiapina estando em nível intermediário e, ziprasidona e aripiprazol apresentando um ganho de peso menos importante (SHAMS e MÜLLER, 2014). Em metanálise realizada com pacientes em primeiro episódio psicótico, até mesmo o aripiprazol esteve relacionado com ganho de peso. Essa metanálise só não evidenciou aumento de peso para a ziprasidona nessa população e a olanzapina e clozapina foram os ASGs que levaram a um maior ganho de peso em relação ao placebo (TEK et al, 2016).

Um aumento de peso clinicamente significativo (>7%) pode ocorrer em mais da metade dos pacientes que estão em uso de ASG (AHMER et al 2008; PATEL et al, 2009; ROJO et al, 2015). E, alguns fatores podem estar associados a uma maior suscetibilidade aos efeitos metabólicos dos ASG, como: gênero (AICHLORN et al,

2007; HAACK et al, 2009; ROJO et al, 2015), peso inicial (BASSON et al, 2001) e resposta terapêutica (BASSON et al, 2001).

Ainda não é totalmente conhecido o processo de desenvolvimento de tais efeitos colaterais, podendo envolver mecanismos centrais e periféricos que convergem para a produção de disfunção metabólica. Acredita-se que o processo se inicia com aumento do apetite com ganho de peso, seguindo para obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e aumento de triglicerídeos, diabetes e aumento do risco de eventos cardiovasculares (DAVOODI et al,2009; ROJO et al, 2015). Porém, há evidências demonstrando que a disfunção metabólica independente dos efeitos no peso, particularmente, aumento na gordura visceral, uma componente chave no desenvolvimento de doença metabólica, tem sido observada na ausência de ganho de peso (ROJO et al, 2015; ZHANG et al, 2004; DAVEY et al, 2012).

Shams e Müller (2014) realizaram uma revisão a respeito da influência da genética, epigenética e biomarcadores no desenvolvimento de ganho de peso associado ao uso de antipsicóticos. Concluíram que, apesar de muitos genes terem sido estudados com resultados mistos, houve replicação consistente de estudos com alguns genes como: receptor de melatonina 4 (MC4R), receptor de serotonina 2C (HTR2C), neuropeptídeo Y (NPY), receptor canabinóide 1 (CNR1) e leptina. Porém, reforçaram a necessidade de mais estudos com amostras maiores e melhor caracterizadas (SHAMS E MÜLLER, 2014).

Devido a evidências existentes da relação de mudança da MI e o desenvolvimento de obesidade e SM, levantou-se a possibilidade de a MI estar envolvida no mecanismo de desenvolvimento de obesidade e SM associados ao ASG (FLOWERS e ELLINGROD, 2016). Além disso, alguns estudos em animais têm aventado a mudança da MI como possível mecanismo do aumento de peso relacionado ao uso de ASG (DAVEY et al, 2013; MORGAN et al, 2014).

O ganho de peso e alterações metabólicas associados ao uso de antipsicóticos é um grande problema de saúde e, infelizmente, ainda não há uma ferramenta para identificar quais indivíduos apresentariam um maior risco de desenvolver obesidade com o tratamento com antipsicótico.

1.2. Microbiota Intestinal.

1.2.1. Considerações iniciais

Os seres humanos vivem em uma associação coevolucionária com uma enorme quantidade de microrganismos residentes na superfície interna e externa do corpo humano (WANG e KASPER, 2014). Esses organismos evoluem em conjunto e o conteúdo genômico é influenciado mutuamente (TURNBAUGH et al, 2007; FLOWERS e ELLINGROD, 2016). Assim, estudar como mudanças no nosso estilo de vida e biosfera estão influenciando a evolução de nossa microbiota, pode nos ajudar a compreender a influência dessa evolução também na nossa saúde e predisposição à doença (TURNBAUGH et al, 2007).

Ao estudar essa relação, é importante estar familiarizado com alguns conceitos, sumarizados no glossário do **quadro 2**. A **figura 1** esquematiza a relação entre alguns termos presentes no glossário.

Quadro 2 - GLOSSÁRIO

GLOSSÁRIO
Biontes: são os organismos independentes.
Disbiose: alteração da composição da microbiota do trato gastrointestinal.
Enterotipos: tipos de microbiota no intestino.
Holobionte: (ou superorganismo) é o conjunto de todos os biontes de um ecossistema (ex: animal ou planta com seus microrganismos).
Metabolomas: conjunto de pequenas moléculas químicas em uma amostra.
Metagenoma: todo material genético presente em uma amostra ambiental.
Microbioma: conjunto de genomas de uma microbiota.
Microbiota: todos os microrganismos em um determinado habitat.
Patobiontes: biontes que podem provocar patogenia sob determinadas condições.
Proteomas: proteínas presentes em uma microbiota.
Simbionte: biontes que são mutualistas, promotores da saúde.
Transcriptomas: genes transcritos encontrados em uma amostra.
<i>Fontes: LINCH e PEDERSEN, 2016; FRAHER et al, 2012; SCHWIERTZ & RUSCH, 2016; KOREN et al, 2013; DINAN et al, 2013.</i>

Figura 1 - Esquema simplificado sobre relação entre conceitos relacionados ao estudo da microbiota.

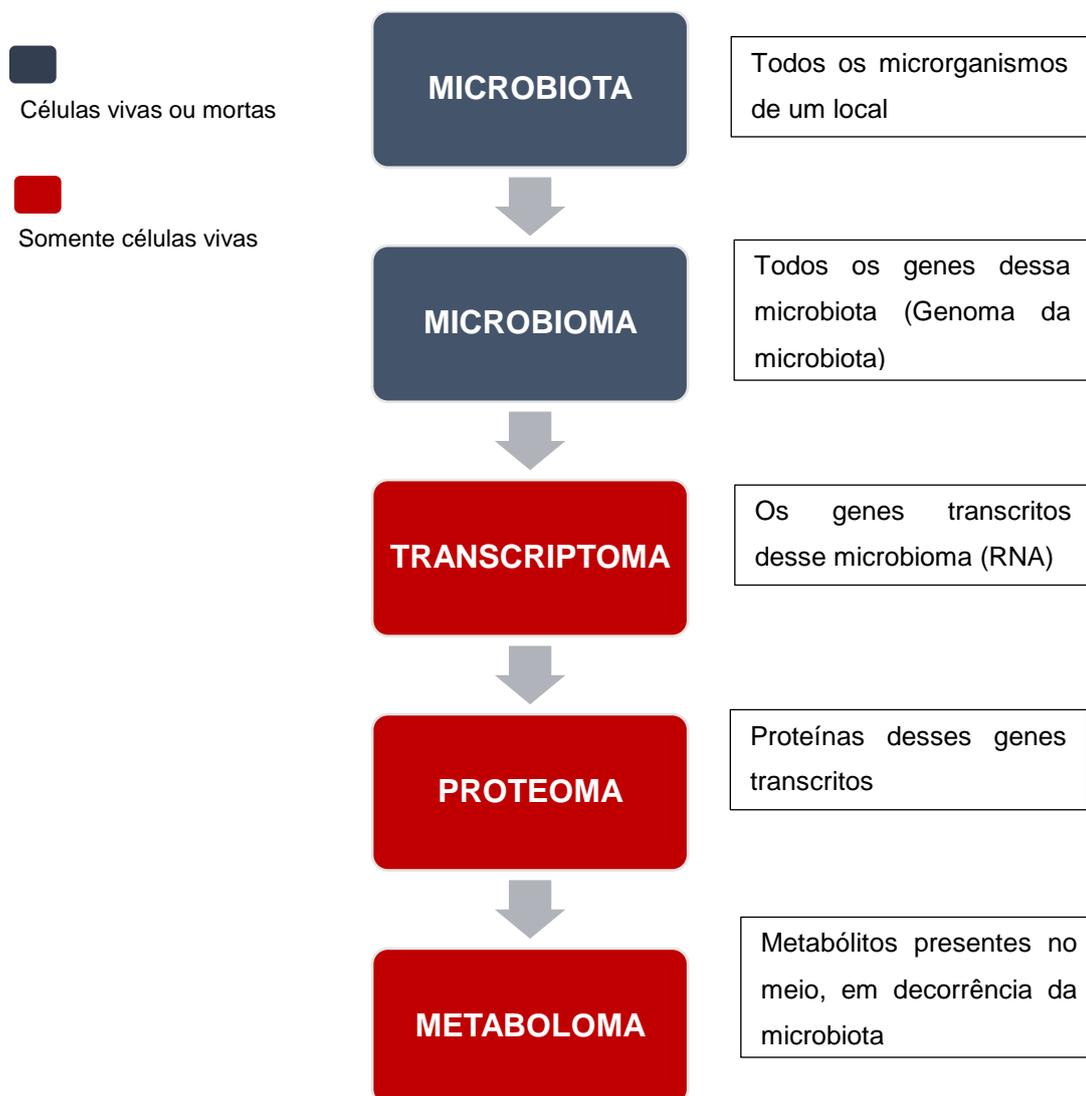


Figura 1: Relação entre microbiota, microbioma, transcriptoma, proteoma e metaboloma. A avaliação da microbiota e microbioma pode ser feita com células vivas ou mortas. Porém, a avaliação do transcriptoma, proteoma e metaboloma, só podem ser realizadas com células vivas, sendo uma avaliação da função dessa microbiota. (Modificado de SCHWIERTZ & RUSCH, 2016)

O microbioma humano contém cerca de 10 vezes mais células que o nosso corpo, contendo muito mais genes que o genoma humano (METHÉ et al, 2012). Esse grande ecossistema, juntamente com a variação genética do homem, contribui para a diversidade humana (FLOWERS e ELLINGROD, 2015; TURNBAUGH et al, 2007).

Essa relação interdependente entre microbiota e hospedeiro humano tem demonstrado ser mais uma simbiose a longo prazo ao invés de um parasitismo. A microbiota não é somente um espectador comensal que não traz benefícios ou prejuízos ao hospedeiro e pode apresentar-se como simbiontes ou patobiontes (ROUND e MAZMANIAN, 2009; WANG e KASPER, 2014).

Esses microrganismos residem, mais comumente, na pele, vagina, ouvido, nariz, boca e trato gastrointestinal (MAHMOD, 2014). Cada um destes locais abriga grupos específicos de micróbios, de acordo com características físico-químicas (MAHMOD, 2014). Assim, há um predomínio de diferentes filos bacterianos específicos em cada parte do corpo. (WANG e KASPER, 2014).

A microbiota intestinal (MI) representa um grande ecossistema em humanos e vem despertando interesse na busca de mecanismos de doenças que possam ser mediados por ela. (FLOWERS e ELLINGROD, 2015; TURNBAUGH et al, 2007). Apesar da variedade de microrganismos aí presentes, como vírus, fungos, protozoários, parasitas e bactérias, a maioria dos estudos tem focado na colonização bacteriana (FLOWERS e ELLINGROD, 2015). A MI bacteriana é constituída por sete filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrumicrobia, Cianobacteria e Actinobacteria. Os filos Firmicutes e Bacteroidetes são os mais abundantes, correspondendo a cerca de 90% da massa microbiana, com alguma representação de Proteobactéria e Actinobacteria (FLOWERS E ELLINGROD, 2015; LEY et al, 2006; ARUMUGAM et al, 2011).

As proporções desses filos e função da MI sofrem influência de diversos fatores como variações geográficas, interpessoais, de estilo de vida, dieta e possíveis alterações causadas por doenças e fármacos (FLOWERS e ELLINGROD, 2015; MAURICE et al, 2013).

A colonização da MI inicia-se ao nascimento quando o recém-nascido é exposto a uma microbiota complexa que tem características maternas, variando a depender da via de parto (LOZUPONE et al, 2013; KOENIG et al, 2011; PALMER et al, 2007; MORGAN E HUTTENHOWER, 2012). A quantidade e diversidade de bactérias vai aumentando de acordo com o ambiente e a dieta e, após 1 ano de idade, um microbioma semelhante ao do adulto passa a ser mais evidente (KOENIG et al, 2011; PALMER et al, 2007). O mecanismo homeostático da MI vai tornando-se menos efetivo com o envelhecimento e há diferença entre os que envelhecem saudavelmente e os que apresentam a saúde deteriorada (LOZUPONE et al, 2013)

A quantidade e diversidade da microbiota aumenta progressivamente do estômago até o intestino delgado e cólon (Wang e Kasper, 2014). A MI apresenta uma dinâmica associada à idade e cada indivíduo apresenta uma microbiota única (LOZUPONE et al, 2013). Mas, apesar disso, a capacidade funcional da MI de adultos saudáveis é relativamente consistente entre indivíduos (LINCH e PEDERSEN, 2016).

Com tantas influências na composição da MI, questiona-se se pode haver um conjunto de microrganismos que seja comum a todos os seres humanos e, provavelmente, a probabilidade de que alguma espécie esteja presente em grande abundância em todos os indivíduos pode ser descartada, e, por isso, buscam-se semelhanças a níveis taxonômicos mais amplos (Hamady e Knight, 2009). Além disso, parece haver um balanço da MI, apesar da variação interpessoal, que garante alguns benefícios saudáveis e, uma alteração nesse equilíbrio, a disbiose, pode ter consequências negativas para o indivíduo, correlacionando-se com estados patológicos (DINAN et al, 2013; DINAN e CRYAN, 2016; LINCH e PEDERSEN, 2016).

Assim, o estudo da composição da MI torna-se um desafio pois é suscetível a inúmeras influências, algumas delas ainda sequer conhecidas. A maioria dos estudos utilizam amostras fecais para representar todo o ecossistema do trato gastrointestinal (TGI), mas não é bem estabelecido se essa amostra seria adequada para representar toda a flora intestinal. Porém, parece que as amostras fecais são representativas da diferença interpessoal da MI (TURNBAUGH et al, 2007).

1.2.2. Funções da microbiota intestinal

A microbiota intestinal exerce uma influência considerável no estado fisiológico, nutricional e imunológico do hospedeiro (FRAHER et al, 2012). Segundo revisão de Wang e Kasper (2014), a MI apresenta, tradicionalmente, 3 funções: metaboliza componentes indigestos da dieta, facilitando a absorção de nutrientes; protege contra colonização de patógenos por meio de produção de substâncias antimicrobianas e por competição por nutrientes; limita a penetração bacteriana nos tecidos por meio de fortificação da barreira epitelial intestinal e indução de IgA secretória. Referem ainda uma possível quarta função, que é o direcionamento da maturação e funcionalidade do sistema imune do hospedeiro (WANG E KASPER,

2014). O sistema imune intestinal é dependente da exposição a microrganismos (DINAN et al, 2013; ROUND E MAZMANIAN, 2009).

O sistema nervoso central (SNC) e o trato gastrointestinal (TGI) recebem sinais regulatórios mútuos, ao que se dá o nome de eixo cérebro-intestinal (ECI). Tal termo refere-se a um conceito fisiológico integrativo que envolve todos os sinais (imunológicos, endócrinos, nutrientes, vias neurais aferentes e eferentes) entre o sistema nervoso central e o intestino (WANG e KASPER, 2014; RHEE et al, 2009), justificando, em parte, a influência da microbiota na saúde e doença do hospedeiro (WANG e KASPER, 2014).

Na busca de mecanismos de doenças mediados pela MI, a disbiose é associada a doenças psiquiátricas, neurológicas, hepáticas, gastrointestinais, cardiovasculares, metabólicas, respiratórias, autoimune, oncológicas (LINCH e PEDERSEN, 2016).

Há evidências do papel da MI na resposta imune do hospedeiro (DINAN et al, 2013; ROUND E MAZMANIAN, 2009); proteção contra o supercrescimento de patógenos (KAMADA, 2013); influência na proliferação de células do hospedeiro e vascularização; regulação das funções endócrinas intestinais (LINCH e PEDERSEN, 2016), sinalização neurológica (YANO et al, 2015) e densidade óssea; fornecimento de fonte de biogênese energética; biossíntese de vitaminas (LINCH e PEDERSEN, 2016), neurotransmissores (YANO et al, 2015) e hormônios esteroides; metabolização de sais biliares; reagindo com ou modificando drogas específicas e eliminando toxinas exógenas (LINCH e PEDERSEN, 2016).

1.2.3. Microbiota Intestinal e Obesidade

Existem evidências que a MI contribui com a fisiologia e metabolismo do hospedeiro por meio de mecanismos como aumento da captação de energia da dieta (TURNBAUGH et al 2006, 2008), modulação do metabolismo lipídico (VELAGAPUDI et al 2010), alteração da função endócrina, alteração da estabilidade inflamatória (BAHR et al, 2015b).

Vias metabólicas bacterianas intestinais também têm sido associadas à obesidade. A fermentação bacteriana de proteínas e carboidratos complexos produz ácidos graxos de cadeia curta otimizando a colheita calórica da dieta. Esses ácidos graxos fornecem energia aos colonócitos e sua absorção na circulação porta

estimula a adipogênese. Acredita-se ainda que possam estar relacionados ao controle da liberação ou produção de hormônios anorexígeno (peptídeo YY e glucagon-like peptídeo-1) através dos receptores de ácidos graxos livres 2 e 3 (BAHR et al, 2015a).

A regulação central da saciedade é uma via clássica de sinalização do ECI, onde um controle da ingestão de comida pelo SNC, com mudança do padrão da dieta pode impactar na disponibilidade de nutrientes para a MI e, conseqüentemente, na sua composição (WANG e KASPER, 2014).

Estudos em modelos humanos e animais tem demonstrado um papel da MI no desenvolvimento de obesidade, por mediações de interações complexas entre genética, dieta e o ambiente do hospedeiro (MORGAN et al, 2014). Além disso, uma alteração da composição da MI, com redução da proporção de Bacteroidetes, já vem sendo evidenciada em indivíduos obesos (LEY et al, 2006).

1.2.4. Microbiota Intestinal e Doenças Psiquiátricas.

Evidências crescentes vêm demonstrando a influência da MI no funcionamento cerebral e comportamento por meio do ECI, inclusive com a MI mostrando-se presente com um papel no desenvolvimento de doenças do neurodesenvolvimento e neurodegenerativas (WANG e KASPER, 2014; DINAN e CRYAN, 2016). A presente associação comórbida de ansiedade e depressão em pacientes com doenças do TGI, com evidências de pacientes com doença inflamatória intestinal poder levar a estados de estresse provocados por inflamação intestinal e alteração da MI, são fatores que corroboram a presença de um ECI (WANG e KASPER, 2014).

Em artigo de revisão publicado em 2013, Dinan e colaboradores citam estudos animais com demonstração de influência da MI no desenvolvimento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), possível influência do nervo vago como mediador de interações em modelos animais, além de estudos evidenciando alteração de neurotransmissores chaves no desenvolvimento de depressão (DINAN et al, 20013).

No ECI, ocorre uma interação bidirecional entre o cérebro e a MI, com o envolvimento de diversos mecanismos de sinalização, por exemplo: o centro regulador de saciedade; sistema nervoso autônomo; eixo-HPA; sistema imune;

hormônios intestinais; produtos do metabolismo microbiano (WANG e KASPER, 2014; DINAN e CRYAN, 2016).

Apesar de algumas vias e substâncias possivelmente envolvidas no ECI, o mecanismo de ação dessa interação é complexo e ainda está sendo desvendado. É conhecido que há o envolvimento de vias metabólicas, endócrinas, imunes e neurais, com o nervo vago sendo proposto como importante meio de comunicação entre os dois órgãos (WANG e KASPER, 2014; DINAN e CRYAN, 2016).

Quadros psiquiátricos como esquizofrenia, autismo, doença e Alzheimer, depressão e ansiedade, apresentam algumas evidências sobre essa interação (NEMANI et al, 2015; WANG e KASPER, 2014; DINAN e CRYAN, 2016). Porém, as evidências ainda estão associadas a estudos com modelos animais, o que limita a extrapolação de dados para a população humana.

1.2.5. Métodos de análise da Microbiota Intestinal

A microbiologia, historicamente, era quase que inteiramente dependente de culturas, sendo necessário o crescimento de um microrganismo em laboratório para que pudessem ser estudadas suas características fenotípicas e capacidades funcionais (MORGAN & HUTTENHOWER, 2012; WALKER, 2016).

Historicamente, os métodos bioquímicos e dependentes de cultura foram o padrão ouro para a identificação das espécies bacterianas por muitos anos, sendo necessário o crescimento de um microrganismo em laboratório para que pudessem ser estudadas suas características fenotípicas e capacidades funcionais (MORGAN & HUTTENHOWER, 2012; WALKER, 2016). Porém, a partir da década de 1990, os avanços nas técnicas independentes de cultura, biologia molecular e sequenciamento, juntamente com técnicas de bioinformática, vem sendo possível um aumento do conhecimento a respeito da MI, inclusive com a avaliação de microrganismos não cultivados (FRAHER et al, 2012; METHÉ et al, 2012; MORGAN & HUTTENHOWER, 2012).

Essas técnicas são baseadas na divergência de sequencias da pequena subunidade do gene 16S rRNA, sendo capazes de demonstrar a diversidade microbiana, informações qualitativas e quantitativas das espécies bacterianas e mudanças da microbiota relacionadas a doenças (FRAHER et al, 2012).

Atualmente, existem diversas abordagens para avaliar a microbiota intestinal, cada uma com vantagens e desvantagens próprias. Geralmente a escolha de um método vai depender do que está se procurando avaliar especificamente. Além disso, o uso de técnicas de forma sinérgica, pode aumentar o poder de avaliação (FRAHER et al, 2012).

Na **figura2** estão representados os principais métodos de avaliação da MI.

Figura 2 - Alguns dos principais métodos de avaliação da microbiota intestinal

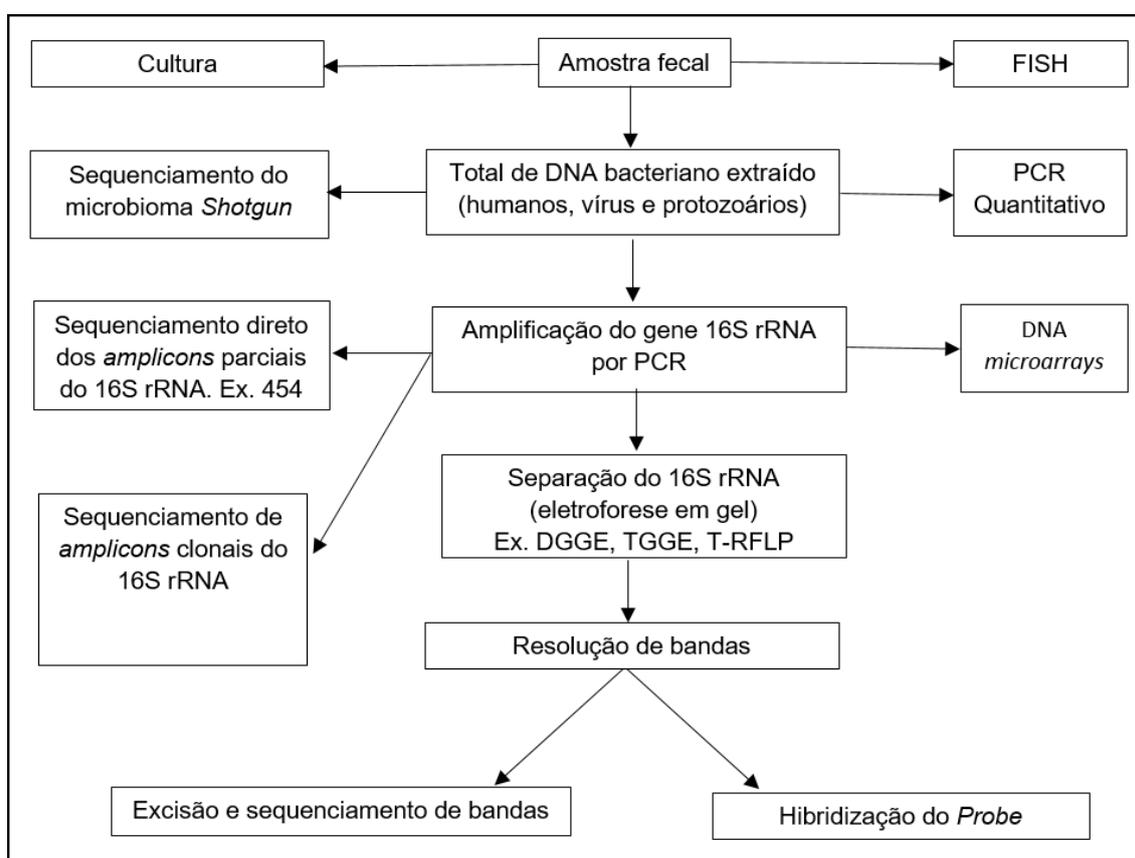


Figura 2 : Retirado e adaptado de FRAHER et al, 2012

1.2.5.1. Material/Amostra para avaliação

As fezes têm sido usadas para avaliar a MI na grande maioria dos estudos, mas, já foi demonstrado que a microbiota encontrada nas fezes é bem diferente da mucosa intestinal, sendo a biópsia de mucosa intestinal, uma avaliação mais aproximada (FRAHER et al, 2012; EKBURG et al, 2005).

Porém, a biópsia intestinal apresenta algumas dificuldades práticas como o rompimento do biofilme no momento da biópsia, além da possível alteração da MI provocada pelo preparo do cólon para a colonoscopia (FRAHER et al, 2012; EKBURG et al, 2005). Assim, a amostra fecal (AF) tem sido utilizada como uma amostra aproximada da MI pela maior facilidade de coleta (FRAHER et al, 2012) e, apesar de não representar todo o ecossistema do TGI, parecem ser representativas da diferença interpessoal da MI (TURNBAUGH et al, 2007).

Tanto para a biópsia de mucosa quanto para AF, até o processamento das amostras, alguma variação e proliferação de microrganismos pode acontecer e assim, as amostras podem não representar de forma acurada a MI *in vivo* (FRAHER et al, 2012). Além disso, existem evidências que sugerem que a refrigeração prévia da amostra pode levar a distorções sistemáticas no perfil molecular resultante. Especificamente o DNA derivado de *Bacteroides* pode ser gradualmente esgotado se as amostras tiverem sido armazenadas em refrigeração por longo tempo (WALKER, 2016; BAHL et al, 2012; FRAHER et al, 2012 apud 26).

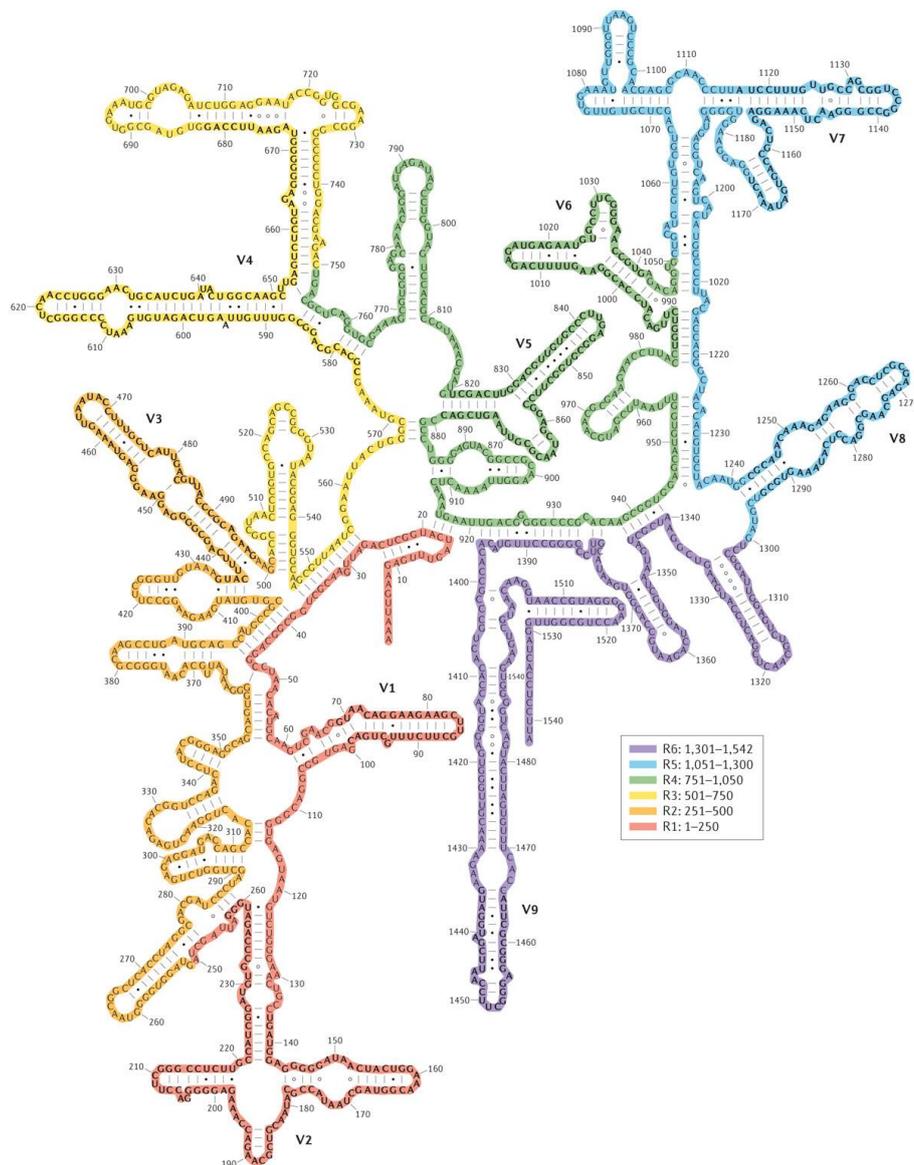
1.2.5.2. 16S rRNA

A maioria das técnicas independentes de culturas atuais são baseadas na análise do 16SrRNA (FRAHER et al, 2012; WALKER et al, 2016).

Com a possibilidade de identificar um genoma utilizando-se somente uma sequência de DNA, sem a necessidade de sequenciar todo o genoma, surgiu a proposta do uso de um gene marcador. Dentro desses genes, há regiões de DNA que são altamente conservadas, mas, também há regiões que são mais variáveis e que são únicas para determinados grupos ou gêneros (WALKER et al, 2016; O'SULLIVAN, 2000). Vários marcadores foram definidos, mas a subunidade pequena (*small subunit*) do gene 70S, onde está o 16S RNA ribossômico (FRAHER et al, 2012), contém a região conservada mais maleável para *primers* de PCR e regiões que variam com maior ou menor frequência sobre o tempo evolutivo (MORGAN & HUTTENHOWER, 2012; FRAHER et al, 2012).

Na **figura 3**, está representado o 16S rRNA com suas regiões.

Figura 3 - 16S rRNA



Nature Reviews | Microbiology

Figura 3 – Representação esquemática do gene 16S rRNA e suas regiões (retirado de).

1.2.5.3. Classificação Taxonômica.

Os dados resultantes do sequenciamento são agrupados de acordo com a similaridade das sequências em Unidades Taxonômicas Operacionais (OTU – *Operational Taxonomic Unit*) (WALKER et al, 2016).

Apesar do 16S rRNA ser altamente conservado, várias das regiões sequenciadas são variáveis e assim, um pequeno número de pares de bases pode mudar num período muito curto de tempo evolutivo (MORGAN e HUTTENHOWER,

2012). Assim, algum grau de divergência de sequência é tipicamente permitido (95%, 97% ou 99% são pontos de corte de similaridade de sequências frequentemente usadas na prática) ao agrupá-las em OTUs (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012). Como tecnologias NGS geralmente fornecem comprimentos de leituras relativamente pequenos, que são focados nas regiões hipervariáveis dos genes, é exigido um agrupamento menos rigoroso e, atualmente, é mais comum se agrupar os OTUs 97% de similaridade (SCHLOSS e WESTCOTT, 2011).

Após o agrupamento em OTUs, estes podem ser comparados com bancos de dados de referência (ex: SILVA, RDP, EzTaxon e Greengenes) para se atribuir uma classificação taxonômica a eles (DESANTIS et al, 2006). Feita a classificação taxonômica, é possível então avaliar-se a diferença da composição da microbiota entre amostras e entre estudos no caso de técnicas semelhantes (WALKER et al, 2016).

1.2.5.4. *Medidas de avaliação da diversidade microbiana*

Após a classificação taxonômica, geralmente é realizada a medida da diversidade da população microbiana que pode ser feita por meio da diversidade alfa (diversidade esperada dentro de uma população) e a diversidade beta (diversidade entre populações, permitindo análises por *clustering* de amostras ou por redução de dimensionalidade (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012; HAMADY e KNIGHT, 2009).

Assim, para avaliar o número (*richness*) e distribuição (*evenness*) da diversidade esperada dentro de uma população, serão utilizadas medidas de diversidade alfa. Para comparar múltiplas populações, deve ser utilizada a medida de beta diversidade que, incluindo sobreposições absolutas ou relativas, descreve quantas taxas são compartilhadas entre as populações (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012; HAMADY e KNIGHT, 2009).

Muitas medidas da diversidade já foram desenvolvidas, com algumas diferenças entre elas o que leva a possibilidade de diferentes resultados ao analisar a MI (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012).

A diversidade dentro ou entre comunidades também pode ser analisada em termos de sua distribuição filogenética ao invés de agrupamentos isolados. Esse método o descreve em termos de largura e profundidade total das ramificações

filogenéticas distribuídas por um microbioma (ou compartilhada entre dois ou mais). Para quantificar a diversidade filogenética, existem diversas medidas o que também pode ser considerado um fator de viés ao se comparar dois estudos caso utilizem medidas diferentes (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012; HAMADY e KNIGHT, 2009).

Além disso, pode ser feita uma análise qualitativa, de acordo com a presença ou ausência do dado, ou quantitativa, levando-se em consideração a abundância relativa (HAMADY e KNIGHT, 2009; MORGAN e HUTTENHOWER, 2012).

As análises baseadas em taxonomia e filogenéticos tendem a ser complementares por revelarem aspectos diferentes da estrutura da comunidade. Os métodos taxonômicos são úteis para avaliar a quantidade de OTUs em uma amostra, ou para comparação entre amostras avaliando-se quais OTUs são compartilhadas. Já os métodos filogenéticos são melhores na classificação de comunidades muito heterogêneas com poucas sequencias, além de serem úteis para avaliar a história evolutiva de uma amostra (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012; HAMADY e KNIGHT, 2009).

2. OBJETIVO DO ESTUDO.

Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) se tornaram o tratamento de escolha para os transtornos psicóticos em virtude de possuírem algumas vantagens em relação aos antipsicóticos de primeira geração (APG), como menores efeitos extrapiramidais, certa redução dos sintomas negativos e alguma estabilização de funções cognitivas. Porém, apresentam o efeito adverso de ganho de peso e alterações metabólicas (Síndrome Metabólica).

O mecanismo para explicar tais efeitos colaterais parece ser multifatorial e não está ainda bem esclarecido. Em virtude da existência de evidências da relação entre a alteração da microbiota intestinal e o desenvolvimento de obesidade e síndrome metabólica, é interessante investigar a possibilidade de a disbiose poder estar envolvida na produção desses efeitos adversos pelos antipsicóticos de segunda geração.

Como primeiro passo foi realizado uma busca no PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>), banco de dados internacional de registro de protocolos de revisões sistemáticas (em andamento ou concluídas), não sendo encontrado nenhum trabalho que abordasse tal questão. Diante da ausência de alguma síntese de qualidade sobre o assunto, optou-se por realizar um estudo sistemático de revisão.

Assim, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura em busca de evidências dessa interação. Para isso, utilizou-se a estratégia P.I.C.O. (*Patients/Population, Intervention/Exposure, Comparison groups, Outcome*) para formulação da pergunta de pesquisa (HIGGINS e GREEN, 2011; IOM, 2011). Desse modo, foi formulada a seguinte pergunta P.I.C.O.: Em pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos, o uso de antipsicóticos de segunda geração (ASG) pode alterar a composição da microbiota intestinal (MI)? (Quadro3).

Tentar responder a essa pergunta leva a investigações futuras, inclusive se essa alteração pode estar relacionada ao ganho de peso.

Quadro 3 - Definindo elementos da pergunta P.I.C.O.

COMPONENTE PICO	ELEMENTO DA PERGUNTA
PATIENT/POPULATION	Pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos.
INTERVENTION / EXPOSURE	Uso de ASG.
COMPARISON GROUPS	Comparado a pacientes que não estejam em uso de ASG.
OUTCOMES	Modificação da composição da microbiota intestinal (MI).

Fontes: (HIGGINS e GREEN, 2011; IOM, 2011).

3. MÉTODOS

3.1. Protocolo

O protocolo para esta revisão sistemática foi desenvolvido seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA - P) (ANEXO A) (SHAMSEER et al, 2015). E, os resultados finais da revisão sistemática serão apresentados de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines* (ANEXO B e C) (MOHER et al, 2009; MOHER et al, 2015).

Os passos do protocolo estão descritos no **ANEXO D**. A descrição será iniciada a partir dos critérios de elegibilidade, visto que, os itens anteriores a ele, já foram abordados na introdução e objetivo da presente dissertação.

3.2. Realizando a Revisão Sistemática

A partir do protocolo estabelecido, realizamos o processo da revisão sistemática, descrito abaixo. Mudanças do protocolo, que por ventura tenham ocorrido, serão descritas ao longo do texto.

3.2.1. Protocolo e registro

O protocolo seguido foi o descrito anteriormente, porém não foi feito registro do protocolo em bancos de dados previamente

3.2.2. Critérios de elegibilidade

Como não foram encontrados artigos que atendiam aos critérios iniciais em relação à população (pacientes com esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos), a pergunta pico foi modificada a fim de expandir a população alvo para pacientes com quaisquer transtornos psiquiátricos que levassem ao uso de ASG.

3.2.3. Fontes de informação

Foram realizadas buscas por artigos nas seguintes bases de dados: PubMed, PsycINFO, Web of Science, SCOPUS, Cochrane e LILLACS/BVS. Com relação as fontes de “grey literature” propostas inicialmente, foram acessados: Google acadêmico, OpenGrey e OpenThesis. No entanto, as bases PsycExtra e ProQUEST não estavam disponíveis para acesso por meio da biblioteca da UFMG ou pelo sítio do Portal Capes e, assim, não foram consultadas. Estudos em andamento foram buscados no sítio clinicaltrials.com.

Durante o processo de realização da metanálise, foram realizadas mais de uma busca em cada banco de dados. A primeira busca foi feita no dia 26 de outubro de 2016 na base PubMed, seguida de busca nos outros bancos de dados nos dias subsequentes, conforme descrito abaixo em sessão própria. A última busca, feita com a estratégia de busca definitiva (descrita abaixo), foi realizada, em todas as bases, entre os dias 12 e 14 de janeiro de 2017.

Não foi realizada busca manual de estudos fora das bases de dados.

3.2.4. Busca

Nos primeiros 5 bancos de dados (PubMed, PsycINFO, SCOPUS, BVS e Web of Science), foi feita a busca com os descritores propostos no protocolo. Tal busca incluía somente descritores referentes aos subitens I (*intervention*) e O (outcome) da pergunta P.I.C.O. de modo a ser uma busca mais abrangente num primeiro momento. No entanto, após essas buscas iniciais simplificadas, foi obtido um número pequeno de estudos.

Optamos então por criar estratégias de busca mais completas de modo a identificar algum potencial artigo não abrangido pela primeira estratégia. Para tanto, utilizamos dados dos trabalhos já obtidos no intuito de criar uma lista mais ampla de descritores, utilizando tanto palavras-chave, quanto termos de vocabulário controlado adaptado para cada base de dado conforme o mapa conceitual exibido no **ANEXO E**.

A partir desse mapa conceitual, foram selecionados novos descritores. As buscas subsequentes, mesmo acrescentando um número maior de entradas não nos forneceram referências relevantes que não tivessem sido encontradas com a

estratégia mais simples. Em algumas bases, estratégias com muitas entradas, levaram a grande número de resultados não relevantes, inviabilizando a seleção. Além disso, o grande número de entradas não foi suportado pela ferramenta de busca de algumas bases de dados exigindo estratégia com número menor de entradas.

As estratégias de busca para os bancos de dados PubMed, PsycINFO, Scopus, Web of Science, Cochrane e LILACS/BVS estão descritas no **ANEXO F**.

Assim, optou-se por usar uma estratégia de busca ainda compreensiva, mas com um número menor de descritores de modo a garantir uma melhor seleção dos artigos sem perder trabalhos de interesse. Foi feita, então, a busca em todas as bases de dados com os descritores da estratégia descritos no **quadro 4**.

No entanto, na base Google Acadêmico, pelas características da ferramenta de busca, foi necessária a criação de uma estratégia própria, conforme abaixo:

GOOGLE ACADÊMICO: <http://scholar.google.com.br/>

- BUSCA: atypical antipsychotic gut microbiota microbiome
- Resultados: 191 - 16 de potencial interesse.

Quadro 4 - Nova estratégia de busca

#1	Antipsychotic
#2	Neuroleptic
#3	Risperidone
#4	Olanzapine
#5	Ziprasidone
#6	Clozapine
#7	Quetiapine
#8	Aripiprazole
#9	Asenapine
#10	Amisulpride
#11	Brexpiprazole
#12	Cariprazine
#13	Iloperidone
#14	Lurasidone
#15	Paliperidone
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	Microbiota
#18	Microbiome
#19	"Intestinal Bacteria"
#20	"Intestinal Bacterial"
#21	"Intestinal flora"
#22	Dysbiosis
#23	"Operational Taxonomic Unit"
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR # 23
#25	#16 AND #24

3.2.5. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada conforme o protocolo original.

Os resultados das buscas nas diferentes bases de dados foram salvos no gerenciador de referências Mendley que será usado para identificar e eliminar duplicatas.

Os estudos restantes, após a eliminação de duplicatas, tiveram os títulos avaliados por dois revisores diferentes (MCLM e AEP) de modo independente, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente descritos. As divergências foram resolvidas em discussão entre os dois revisores iniciais e, posteriormente, um terceiro revisor (RN) foi convocado para resolver impasses.

Os artigos considerados relevantes foram, então, avaliados na íntegra, novamente de modo independente pelos dois avaliadores e, após consenso os que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos no processo de coleta de dados.

3.2.6. Processo de coleta dos dados

O processo de coleta de dados foi realizado conforme o protocolo original.

A coleta de dados foi realizada por dois revisores diferentes (MCLM e AEP) de modo independente, de acordo com os dados pré-definidos especificamente para esta revisão sistemática e, assim como na seleção dos estudos, as divergências foram resolvidas em discussão entre os dois revisores iniciais e, posteriormente, um terceiro revisor (RN) foi convocado para resolver impasses.

3.2.7. Lista de dados

Foram colhidos dados detalhados da seguinte maneira:

- Características do estudo: título, autores, nome do jornal, data de publicação, local, país, fonte financiadora, desenho do estudo, duração do estudo, critérios de elegibilidade, tamanho da amostra.
- Características dos participantes: idade, sexo, etnia, diagnóstico, comorbidades, dados antropométricos.

- Tipo de intervenção: qual o antipsicótico usado, dose, tempo de uso e via de administração; tempo decorrido entre o início de uso e a avaliação da MI.
- Desfechos: desfechos primários e secundários dos estudos, detalhamento das técnicas utilizadas para avaliação da microbiota, métodos estatísticos utilizados.

Os dados necessários que não tenham sido encontrados no estudo foram buscados em material suplementar ao estudo, nas fontes de *grey literature* (tese do autor sobre o trabalho em análise). Os dados que ainda assim não foram encontrados, foram solicitados via e-mail ao autor, sem resposta até o momento.

Durante o processo de seleção, os dados dos estudos serão registrados em uma planilha do Excel. Será utilizado o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Profiler* (GRADE-pro) para criar tabelas para o sumário e avaliação dos achados (SALANTI et al, 2014).

3.2.8. Risco de viés em cada estudo

Como foram encontrados somente estudos observacionais, foi utilizada a ferramenta ROBINS-I (STERNE et al, 2016a e b) para avaliação de risco de viés, conforme especificações previamente definidas no protocolo original. Os estudos que apresentaram um risco de viés classificado como crítico, como recomendado pela própria ferramenta, não foram considerados para a realização da síntese dos dados.

3.2.9. Sumário das medidas

Foram usados os índices de Shannon ou de Simpson para avaliar diversidade alfa. A beta diversidade foi medida por taxa de sobreposição simples ou por dissimilaridade (Bray-Curtis, Yue-Clayton, Mean Phylogenetic Distance).

3.2.10. Síntese dos Resultados

Seriam utilizados os métodos de manejo de dados e de medidas de consistência conforme detalhado no protocolo. Porém, pela característica dos estudos encontrados, não foi realizada a metanálise.

3.2.11. Meta-viés

Devido ao baixo número de estudos encontrados, não foi realizado o teste de Egger.

4. RESULTADOS

4.1. Seleção dos estudos

Após estabelecida a estratégia definitiva de busca, a mesma foi utilizada nas diferentes bases de dados. Os resultados estão descritos no **quadro 5**.

Quadro 5 - Resultados obtidos com a estratégia de busca definitiva

BASES DE DADOS	RESULTADOS
PubMed	45
PsycINFO	5
SCOPUS	29
Web of Science	12
Cochrane	0
LILACS/BVS	10
Google Acadêmico	244
OpenGrey	0
OpenThesis	1
Clinicaltrials.com	0

Desse total de 346 artigos, o gerenciador de referências Mendley identificou 54 como duplicatas. Restando, portanto, 292 artigos, no entanto dois foram excluídos neste momento, pois encontrava-se um em chinês e um em alemão. Os 290 restantes foram então avaliados e selecionados de modo independente pelos dois avaliadores pelo título quanto a pertinência à presente revisão. O avaliador MCLM encontrou 19 artigos que considerou relevantes e o avaliador AEP, encontrou 23, resultando num índice kappa de concordância de 0,95. Após reunião entre os dois avaliadores, estudos discrepantes foram incluídos ou excluídos da análise por consenso.

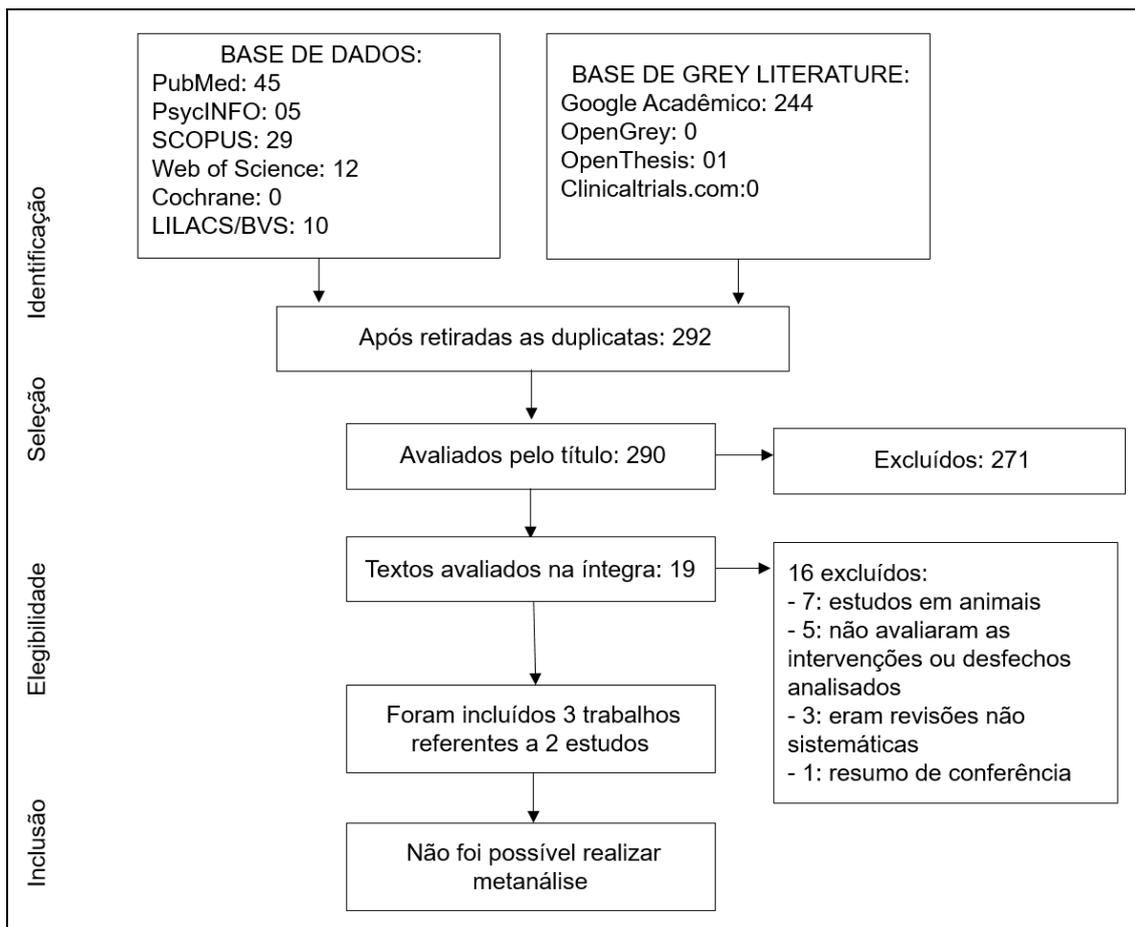
Foram, então, buscados os textos completos de 19 artigos e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade pelos dois avaliadores de forma independente, foram considerados para inclusão na revisão sistemática e síntese qualitativa, três trabalhos (FLOWERS et al, 2016; BAHR et al, 2015a; BHAR, 2015),

por ambos avaliadores, obtendo-se um índice kappa de 1,0. Dentre as três publicações incluídas, duas (BAHR et al, 2015a; BHAR, 2015) abordavam um mesmo estudo, sendo então analisadas em conjunto.

Os demais trabalhos foram excluídos nessa etapa pelos seguintes motivos: três (FLOWERS e ELLINGROD, 2015; SEVERANCE et al, 2015; ROGERS et al, 2016) por não serem pesquisas originais e sim revisões não sistemáticas, no entanto eles foram ainda assim analisados na busca de eventual indicação bibliográfica de interesse; sete (DAVEY et al, 2011; DAVEY et al, 2012a; DAVEY et al, 2012b; DAVEY et al, 2013; DAVEY, 2013; MORGAN et al, 2014; BAHR et al, 2015) por incluírem população não humana; um (AAS, et al, 2016) por ser resumo de conferência sem explicitação de dados para análise; cinco (JOSHI et al, 2014; BURGHARDT et al, 2015; JIANG et al, 2015; SEMON, 2016; WAKE et al, 2016) por não avaliarem as intervenções e/ou os desfechos pré-determinados.

O processo de seleção dos trabalhos está resumido no fluxograma abaixo **(figura 4)**.

Figura 4 - Fluxograma de seleção dos estudos



4.2. Característica dos estudos

Foram incluídos somente dois estudos observacionais, um em população adulta e o outro envolvendo crianças (FLOWERS et al, 2016; BAHR et al, 2015a). As características dos estudos estão sumarizadas na **tabela 1**, as características da população e intervenção na **tabela 2**, e as técnicas de processamento das amostras e métodos de avaliação da MI na **tabela 3**.

Tabela 1- Características dos estudos

Título	Interaction between atypical antipsychotics and the gut microbiome in a bipolar disease cohort.	Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children.
Autores	SA Flowers ^a , SJ Evans ^b , KM Ward ^a , MG McInnis ^b , VL Ellingrod ^{a,b} .	SM Bahr ¹ , BC Tyler ² , N Wooldridge ² , BD Butcher ² , TL Burns ³ , LM Teesch ⁴ , CL Oltman ⁵ , MA Azcarate-Peril ⁶ , JR Kirby ¹ , CA Calarge ^{2,7} .
Jornal e data da publicação	Pharmacotherapy 30/12/2016	Translational Psychiatry 06/10/2015
País	EUA	EUA
Fonte Financiadora	Heinz C. Prechter Bipolar Research. / Richard Tam Foundation, University of Michigan Depression Center. / The National Institute for Mental Health (R01MH082784)	Fraternal Order of Eagles Diabetes Research Center, University of Iowa. / Carver College of Medicine. / National Institute of Mental Health (K23MH085005). / National Center for Research (2UL1TR000442-06)
Desenho	Transversal	Transversal/longitudinal
Duração	NA	BL: até 10meses
Setting	Ambulatório	Ambulatório
Referência	FLOWERS et al, 2016	BAHR et al, 2015 ^a

^aUniversity of Michigan (UM), College of Pharmacy. ^bUM, Department of Psychiatry. ¹Department of Microbiology, University of Iowa (UI). ²Department of Psychiatry, UI. ³Department of Epidemiology, UI. ⁴High Resolution Mass Spectrometry Facility, UI. ⁵Department of Internal Medicine and Iowa City Veterans Affairs Health Care System, UI. ⁶Department of Cell Biology and Physiology and Microbiome Core Facility, University of North Carolina. ⁷Baylor College of Medicine, The Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Texas Children's Hospital. AF: amostra fecal. ASG: antipsicótico de segunda geração. BL: braço longitudinal do estudo. BT: braço transversal do estudo. NA: não se aplica. RSP: Risperidona.

Tabela 2 - Características da população e da intervenção

Estudo	FLOWERS et al, 2016	BAHR et al, 2015a
Critérios de elegibilidade	Pacientes pertencentes ao Prechter Longitudinal Study of Bipolar Disorder com e sem uso de ASG. Não estão explícitos os critérios de exclusão.	BT: sem doenças clínicas em uso de risperidona por pelo menos um ano. GC: com transtorno psiquiátrico sem uso de ASG. BL: iniciando tratamento com risperidona há menos de um mês. Excluídos: uso de ATB com menos de 6 meses da coleta da AF.
Tamanho da amostra	117 adultos: 49 em uso de ASG e 68 sem ASG.	BT: 18 crianças no grupo em uso de risperidona e 10 controles. BL: 5 crianças.
Idade: média em anos (DP)	Sem ASG: 51,7 (13,5) Com ASG: 46 (12) p = 0,02	BT: 12,2 (2,4) / GC: 12,0 (1,8) (p = 0,88). BL: 11,7 (1,1).
Sexo	Não-ASG: 47F e 20M ASG: 34F e 12M p = 0,82	Masculino, exclusivamente
Etnia	Não especificado	Não especificado
Diagnóstico base	TAB	BT: TDO BL: não especificado
Comorbidade (n - %)	Não especificado	BT: TDAH (18-100%); T. ansiedade (7-38%) GC: TDAH (9-90%), T. ansiedade (2 - 20%). p = 0,42 BL: não especificado
IMC	Não-ASG: 27,5 (DP:6) ASG: 31 (DP:7) p = 0,006	BT: IMCZ aumento médio de 0,31 (DP:1,11) no grupo exposto ao ASG (p = 0,56) GC: IMCZ média 0,09 (DP: 0,61) (p= 0,56). BL: IMCZ de 0,12 (DP: 0,84) ao entrar no estudo e, durante o curso de tratamento, aumento médio de 0,28 (DP: 0,23) (p = 0,23).

ASG, dose e via de administração	Olanzapina, risperidona, quetiapina, asenapina, ziprasidona, lurasidona, aripiprazol, paliperidona e iloperidona. Sem especificação de qual droga, dose e via de administração.	Risperidona. Sem especificação de dose e via de administração.
Tempo de uso:	Sem informação	BT: média de 3,6 anos (DP:2,4).
Tempo entre início ASG e avaliação MI	Sem informação	BT: média de 3,6 anos (DP = 2,4) BL: média 3,2 dias (DP = 5,2)
Outras medicações	Antidepressivo: Não-ASG (n =26 -38%), ASG (n=26-53%)p= 0,16. EH: Não-ASG (n=32-47%), ASG (n =28-57%)p = 0,37. Lítio: Não-ASG (n=20-29%), ASG (n = 11-22%) – p = 0,53. BZD: Não-ASG (n=13-19%), ASG (n = 19-39%) p = 0,03.	Psicoestimulantes: RSP x GC (18 [100%] x 7 [70%]) (p = 0,03) / BL (5, 100%) ISRS: RSP x GC (2 [11%] X 2 [20%]) (p = 0,06) / BL (n=0) α -2-agonista: RSP x GC (12 [66%] x 3 [30%]) (p=0,90) / BL (3, 60%).

AF: amostra fecal. ASG: antipsicótico de segunda geração. BL: braço longitudinal do estudo. BT: braço transversal do estudo. BZD: benzodiazepínico. GC: grupo controle. DP: Desvio Padrão. EH: Estabilizador de humor. IMC: índice de massa corporal. IMCZ: escore Z de IMC. ISRS: inibidor seletivo de receptação de serotonina. MI: microbiota intestinal. NA: não se aplica. RSP: grupo em uso crônico de risperidona

Tabela 3 - Métodos de coleta das amostras e avaliação da MI em cada estudo.

Estudo	FLOWERS et al, 2016	BAHRS et al, 2015a
Coleta da AF	OMNIgene-Gut kit OMR-200 (DNA Genotek, Ontario, Canada).	AF coletadas frescas e levadas ao laboratório, onde eram coletadas alíquotas e refrigeradas dentro de 15 a 30 minutos. No caso de AF coletadas em casa, eram armazenadas em gelo seco fornecido pelo pesquisador e levadas ao laboratório dentro de 24 horas. Eram armazenadas a -80°C até a extração de DNA.
Protocolo de extração de DNA	DNA isolado de 250 µL da AF usando o PowerMag soil DNA isolation kit (MoBio, Carlsbad, CA) e otimizadas para Eppendorf's epMotion liquid handling robot (Hauppauge, NY).	Qiagen DNeasy extraction kit (Hilden, Germany)
Região alvo	V4 16S rRNA	V1-2 16S rRNA
Plataforma de sequenciamento	Illumina MiSeq V2 chemistry (Illumina Inc., San Diego, CA)	MiSeq instrument (Chapel Hill, NC, USA) / Panda-Seq
Métodos de <i>clustering</i> das OTUs	UCHIME 19 Alinhados para: mothur-adapted RDB database	UCLUST Greengenes <i>database</i>
Método de avaliação da diversidade alfa (filogenéticos e não filogenéticos)	inversy Simpson's Diversity estimated	BT: Shannon diversity e phylogenetic diversity.
Método de avaliação da diversidade beta	Yue and Clayton distance (θ YC)	UniFrac

AF: amostra fecal. MI: microbiota intestinal. OTU: Unidade Taxonômica Operacional

O estudo conduzido por Flowers e colaboradores (2016), publicado inicialmente como manuscrito em 30/12/2016, foi uma amostragem transversal de uma coorte em andamento na Universidade de Michigan, o “The Prechter Longitudinal Study of Bipolar Disorder” (FLOWERS et al, 2016). Teve como objetivo avaliar se era possível detectar uma diferença nas comunidades da microbiota intestinal determinada pela exposição aos ASG.

Nesse estudo, os pacientes foram dicotomizados em dois grupos com relação ao uso ou não de ASG no momento da coleta da amostra fecal (AF). O número total de participantes foi de 117 pacientes, sendo 49 pertencentes ao grupo exposto ao ASG (grupo ASG) e 68 ao outro grupo (grupo não-ASG). Foram considerados como ASG as seguintes drogas: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, asenapina, ziprasidona, lurasidona, aripiprazol, paliperidona e iloperidona.

Apesar de os pacientes estarem em uso de outras medicações, não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de estabilizadores de humor ou de antidepressivos. Porém, o grupo tratamento, apresentava um uso de benzodiazepínicos proporcionalmente maior (13 [19%] X 19 [39%], $p = 0,03$).

Foi coletada uma AF de cada paciente usando o OMNIgene-Gut kit OMR-200, de onde foi extraído o material genético por meio de PowerMag soil DNA isolation kit. Realizou-se então a amplificação da região V4 do 16S rRNA sem especificação do primer utilizado. Posteriormente o DNA amplificado foi submetido a sequenciamento pelo Illumina MiSeq V2 chemistry e as sequências quiméricas foram retiradas através do UCHIME.

As sequências geradas foram então categorizadas em unidades taxonômicas operacionais (OTUs) utilizando-se o software mothur (v.1.36.0). O agrupamento foi feito somente de acordo com um banco de dados (RDP database) com um ponto de corte de 97% de similaridade entre as sequências.

A análise estatística foi realizada por meio dos programas mothur e R (v3.2.5). O teste de chi-quadrado, Wilcoxon e correlação de Spearman foram os testes utilizados para avaliar diferenças demográficas e microbiológicas. A diversidade alfa foi avaliada pela contagem de OTUs e pela estimativa de diversidade Simpson inversa. A medida de diversidade beta utilizada foi a distância de *Yue and Clayton* (θ YC) e *analysis of molecular variance* (AMOVA) e a diferença de abundância de OTUs foi feita através de análise discriminatória linear (LDA) de tamanho de efeito (LEfSe).

Para os dados significativos de OTUs, foi feita uma regressão para ajuste por idade, IMC e sexo.

O outro estudo incluído, realizado por Bahr e colaboradores (2015a), tinha como hipótese a ser investigada a associação do tratamento com o ASG risperidona com mudanças na composição da MI de crianças e adolescentes. Para isso, realizaram avaliações de duas formas diferentes: um braço com uma avaliação transversal (BT) do impacto da exposição crônica à risperidona, com relação tanto à composição da MI quanto de vias metabólicas e um braço longitudinal (BL), onde foi avaliada a dinâmica da MI após início do tratamento com risperidona.

Na avaliação transversal, foram incluídas 18 crianças entre 9 e 15 anos que estavam em uso de risperidona há pelo menos um ano comparadas a 10 crianças entre 10 e 15 anos com transtorno psiquiátrico que não estavam em uso de ASG. E, no BL, foram incluídas 5 crianças entre 9 e 13 anos, iniciando o uso de risperidona a menos de 30 dias, e acompanhadas, mensalmente, por até 10 meses. Todos os participantes eram do sexo masculino e foram definidos como clinicamente saudáveis, sem maior detalhamento.

Os diagnósticos dos pacientes não estavam claros ao longo do artigo, mas, avaliando-se o material suplementar e a tese de doutorado da autora principal (BAHR, 2015), foi possível identificar que 100% da população do BT apresentava transtorno desafiador de oposição. Além disso, no grupo controle e grupo tratamento haviam, respectivamente, 100% e 90 % de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade ($p = 0,35$) e, 38% e 20% de transtorno de ansiedade ($p = 0,42$). Não foram encontrados dados a respeito do diagnóstico de base dos pacientes do BL.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado e computado o escore-Z para idade e sexo para ajustar-se ao crescimento natural. No BL o escore-Z do IMC foi calculado a cada visita, mensalmente. No BT, o escore-Z foi calculado no momento da coleta da AF e, para dados das medidas antropométricas basais, foram buscadas informações no prontuário, quando disponíveis, no período entre 31 dias antes e 3 dias após iniciar o tratamento com risperidona, para permitir uma estimativa da mudança do escore-Z do IMC nesse período.

As AF foram coletadas uma vez no BT e uma vez por mês no BL. As amostras eram coletadas frescas e levadas ao laboratório onde uma alíquota era refrigerada dentro de 15 a 30 minutos. Quando coletadas em casa, eram armazenadas em gelo seco fornecido pelos pesquisadores e levadas para o

laboratório dentro de 24 horas, ainda congeladas. As AF foram armazenadas a – 80°C até a extração de DNA. Se houvesse uso de antibiótico dentro de 6 meses da coleta da AF, elas seriam excluídas.

O DNA foi extraído por meio do Qiagen DNeasy extraction kit e a região V1-2 do 16S rRNA foi submetida ao sequenciador *multiplex paired-end Illumina* com o instrumento MiSeq.

Com o UCLUST, sequencias similares foram agrupadas em OTUs com um ponto de corte de 97% de similaridade. Sequencias representativas para cada OTU foram alinhadas usando o PyNAST e foi construída a árvore filogenética com o FastTree. A identificação das OTUs foi feita através da estratégia de referência fechada com o Greengenes *database*. A diversidade alfa foi calculada utilizando-se o *software* QIIME avaliando-se os seguintes métodos: diversidade Shannon, diversidade filogenética e número de espécies observadas. A diversidade beta foi avaliada a partir do *unweighted* UniFrac e posteriormente analisada usando *compare_categories.py*.

A abundância relativa das OTUs foi avaliada por três métodos: *metastats comparison*, algoritmo de Random Forest e LEfSe. As OTUs só foram consideradas como discriminatórias caso tivesse sido identificada como significativa em pelo menos dois desses métodos.

4.3. Risco de viés dos estudos

Conforme detalhado nos **ANEXO G e H** (para os estudos de Flowers et al (2016) e Bahr et al, (2015a), respectivamente) foi utilizada a ferramenta ROBINS-I, uma vez que encontramos somente estudos observacionais. O instrumento foi aplicado de forma independente por cada um dos avaliadores e, após consenso, os estudos foram considerados como:

- GRAVE: Flowers et al (2016) e BT do estudo de Bahr et al (2015a).
- CRÍTICO: BL do estudo de Bahr et al (2015a).

Como esperado para estudos observacionais, o estudo de Flowers apresentou pior desempenho quanto a possibilidade de viés nas categorias relacionadas à população e seleção de população e, um desempenho razoável quanto aos desfechos. Já o estudo de Bahr tanto o BT quanto o BL apresentaram

uma maior probabilidade de viés quando avaliados os domínios relacionados aos desfechos principalmente.

4.4. Resultado dos estudos

No estudo de Flowers e colaboradores (2016) foram avaliados 117 pacientes, sendo 49 do grupo ASG e 68 não-ASG. Porém, na tabela de dados demográficos, são fornecidos dados discrepantes, com 46 (34 mulheres e 12 homens) no grupo ASG e 69 (48 mulheres e 21 homens) não-ASG, totalizando 115 pacientes. Avaliando-se os dados suplementares fornecidos pelo autor, foi encontrado 49 indivíduos no grupo ASG, sem informação em relação ao gênero de 03 indivíduos, e existiam 34 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. O grupo não-ASG teve um total de 68 indivíduos, sendo 01 paciente sem a definição de gênero, 47 do sexo feminino e 20 do sexo masculino.

Os autores encontraram uma diferença significativa entre os grupos com relação à idade, que era maior nos pacientes que não estavam em uso de ASG no momento da coleta da AF, que apresentava uma idade média de 51,7 anos (desvio padrão [DP] = 13,7) comparada a 46 anos (DP = 12) no outro grupo, com um $p = 0,02$. Também houve diferença em relação ao índice de massa corporal (IMC), maior nos pacientes que estavam em uso de ASG (27,5 [DP = 6] X 32 [DP = 7], $p = 0,006$), que se manteve mesmo quando corrigido para a idade e sexo ($p = 0,04$).

Em relação aos desfechos avaliados nos estudos referentes à mudança na composição da microbiota intestinal (MI), usando o *Yue and Clayton distance* (θ YC), foi calculada a beta diversidade que revelou uma distância significativa separando os dois grupos utilizando-se o AMOVA ($p = 0,04$). Três OTUs foram identificadas como responsáveis pela diferença entre os dois grupos: OTU1 (*Lachnospiraceae*), OTU11 (*Alistipes*) e OTU25 (*Akkermansia*).

Pelo LefSe foi identificada uma diferença de abundância de três OTUs, avaliada somente dentre as 50 OTUs mais abundantes: OTU1 (*Lachnospiraceae*), aumentada nos pacientes expostos aos ASGs; OTU25 (*Akkermansia*) e OTU32 (*Sutterella*) preferencialmente mais abundantes no grupo não tratado com ASG. No entanto, após regressão linear para correção de diferenças de idade e gênero, somente os OTU 1, *Lachnospiraceae*, ($p=0,001$) e OTU 25, *Akkermansia*, ($p=0,03$) permaneceram significativos.

Além disso, uma redução da diversidade alfa, avaliada pelo índice de Simpson inverso, foi observada nos pacientes em uso de ASG ($p = 0,045$), e, quando estratificada por gênero, essa redução, apresentou uma redução maior para as mulheres em uso de ASG em relação as mulheres que não estavam em uso ($p=0,015$), não havendo significância entre os grupos no sexo masculino ($p = 0,8$). Tal redução da diversidade alfa, no grupo feminino, permaneceu significativa mesmo após ajuste para idade, IMC e tratamento com benzodiazepínico ($p=0,02$). Ressaltando que foram fornecidos somente os gráficos, sem o resultado exato dos índices.

No trabalho de Bahr e colaboradores (2015a), no BT, a idade média do grupo em uso crônico de risperidona ($n=18$) foi de 12,2 anos ($DP=2,5$) e de 12,0 anos ($DP = 1,8$) no grupo controle ($n=10$) ($p = 0,88$). O período médio de uso de risperidona foi de 3,6 anos ($D.P.=2,4$).

Esses participantes apresentavam diferença significativa quanto ao uso de psicoestimulantes ($n = 18 [100\%]$ x $7 [70\%]$, $p = 0,03$) e $\alpha 2$ -agonistas ($n = 12 [66\%]$ x $3 [30\%]$, $p = 0,06$), sendo o uso mais frequente no grupo em uso de risperidona. Não houve diferença significativa em relação ao uso de inibidores de recaptação de serotonina ($n = 2 [11\%]$ x $2 [20\%]$, $p = 0,60$) e com relação ao uso de antibióticos por um período maior que 6 meses antes da entrada no estudo ($n = 5 [27\%]$ x $3 [30\%]$, $p = 0,90$).

Durante o tratamento com a risperidona, o escore-Z do IMC aumentou uma média de 0,31 pontos ($DP = 1,11$) e, durante um período de tempo comparável, o escore-Z do IMC do grupo controle variou de modo pouco expressivo com uma média de 0,09 ($DP = 0,61$), porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,56$).

O BL, avaliou 5 crianças do sexo masculino, com idade média de 11,7 ($DP = 1,1$), sendo a coleta da primeira AF acontecendo numa média de 3,2 dias ($DP = 5,2$) após o início do tratamento com risperidona. Todos os participantes estavam em uso de psicoestimulantes e 3 (60%), também estavam em uso de alfa-2-agonistas. O escore-Z do IMC médio, no momento da entrada no estudo, foi de 0,12 ($DP = 0,84$) e, durante o curso do tratamento, o escore-Z do IMC aumentou na média em 0,28 unidades ($DP = 0,23$).

No BT o índice de Shannon evidenciou um aumento da diversidade em relação aos controles (respectivamente $5,9$ x $5,2$, $p = 0,007$), além de uma maior

diversidade filogenética ($p = 0,05$) e uma tendência de aumento numérico das espécies observadas, porém não estatisticamente significativo. Ressalta-se que, no artigo publicado, é relatado um aumento dos dois últimos itens no grupo controle, porém, a avaliação dos dados suplementares fornecidos e da tese da autora, observou-se que o aumento, na verdade, ocorreu no grupo tratamento.

Usando uma medida de distância filogenética, o UniFrac, observou-se uma diferença significativa entre os grupos (análise de similaridade [ANOSIM] $R = 0,516$, $p < 0,05$). Porém, dentro do grupo em uso crônico de risperidona, ao se avaliar os 10 pacientes com aumento significativo de IMC ($\geq 0,5$ unidades) em relação aos oito que não apresentaram esse aumento, não houve diferença significativa (ANOSIM $R = 0,001$, $p = 0,41$).

Os pacientes do grupo controle apresentaram uma distribuição dos dois principais filos (Bacteroidetes e Firmicutes) semelhante à observada na população saudável. Porém, os participantes com exposição crônica à risperidona e que apresentavam um aumento significativo de IMC evidenciaram uma redução na relação Bacteroidetes:Firmicutes comparado aos controles ($0,20 \times 1,24$, $p < 0,0001$), como relatado no corpo do texto. Porém, na tabela e na figura apresentadas para exposição dos dados, foi encontrado valor diferente para a relação no grupo de exposição crônica à risperidona e com ganho de peso, num valor de 0,15, evidenciando uma diferença ainda mais expressiva. Também houve uma diferença significativa em relação ao subgrupo de uso crônico de risperidona sem aumento de IMC, que apresentou relação de Bacteroidetes:Firmicutes de 0,25.

No BL, evidenciou-se também uma queda na relação Bacteroidetes:Firmicutes, logo no primeiro mês e acompanhamento, tornando-se mais proeminente ao longo do tratamento. Os autores apresentaram um gráfico evidenciando um aumento percentual da abundância de Firmicutes e uma queda de Bacteroidetes correlacionada com o aumento progressivo do escore-Z do IMC, ainda que tal dado não tenha tido qualquer significância estatística (para Bacteroidetes: Spearman's $r = -0,29$, $p = 0,30$; para Firmicutes: $r = 0,32$, $p = 0,26$).

Em relação a abundância relativa das OTUs a nível taxonômico de gênero, foram identificadas 50 que seriam suficientemente capazes de diferenciar entre os pacientes dos grupos do BT. Três gêneros pertencentes ao filo Bacteroidetes foram mais abundantes no grupo controle. As outras 47 OTUs apresentavam um aumento de abundância relativa no grupo em uso de risperidona. Nesse grupo, quando

analisado em relação à variação do IMC, o ganho de peso foi correlacionado com aumento da abundância de espécies de Firmicutes e Burkholderiales, enquanto espécies de Coriobacteriales correlacionaram-se com pacientes que mantiveram o IMC. Todos esses achados foram confirmados pelos três métodos estatísticos conforme nível de significância previamente determinados ($p < 0,05$ e decréscimo médio de acurácia $> 0,0001$ para o algoritmo de Random forest).

Através da análise de frequência gênica foi feita uma avaliação da capacidade funcional da microbiota que evidenciou, no grupo de uso crônico de risperidona, uma predominância de microrganismos relacionados as vias do metabolismo de butanoato, propanoato, ácidos graxos e triptofano, as quais tem sido associada ao ganho de peso. Ao passo que, no grupo controle, houve uma maior abundância de genes de vias relacionadas com processos metabólicos encontrados principalmente em organismos gram-negativos como os do filo Bacteroidetes.

Os resultados estão disponibilizados na **tabela 4**.

Tabela 4 – Resultados

Estudo	FLOWERS et al, 2016	BAHR et al, 2015a
Descrição geral do estudo	<p>Objetivo: avaliar a possibilidade de detectar diferença na MI determinada por uma exposição a ASG.</p> <p>AF coletada em uma única ocasião, de 117 adultos (49 em uso de ASG e 68 não) acompanhadas em coorte de pacientes com diagnóstico de TAB. Foi avaliada a composição da MI nos dois grupos</p>	<p>Objetivo: avaliar a influência do uso de ASG na MI de crianças e adolescentes.</p> <p>BT: AF coletada em única ocasião em 18 crianças em uso de crônico de risperidona e 10 controles que não estavam em uso de ASG.</p> <p>BL: AF coletada em 5 crianças, até um mês após iniciado tratamento com risperidona, com coletas mensais a partir de então.</p>
Diversidade alfa	<p>Redução da diversidade (Simpson) entre as mulheres, sem significância entre os homens</p>	<p>BT: aumento da diversidade pelo índice de Shannon (5,9 x 5,2, p = 0,007), maior diversidade filogenética (p = 0,05).</p> <p>BT: Redução da relação Bacteroidetes: Firmicutes no grupo tratamento (0,20 x 1,24, p<0,05).</p> <p>BL: redução da relação Bacteroidetes:Firmicutes</p>
Diversidade beta	<p>Separação significativa entre os grupos utilizando-se o θ_{YC} (p = 0,04) às custas das OTUs 1, 11 e 25.</p> <p>Contagem diferencial da abundância de OTUs pelo LEfSe com aumento da OTU1 (<i>Lachnospiraceae</i>) no grupo ASG (p = 0,001) e aumento da OTU 25 (<i>Akkermansia</i>) no grupo não-ASG (p = 0,03)</p>	<p>BT: aumento da distância filogenética (UniFrac) (análise de similaridade [ANOSIM] R = 0,516, p <0,05).</p> <p>No GC, 3 OTUs do filo Bacteroidetes foram mais prevalentes.</p> <p>No grupo tratamento do BT: o aumento significativo do IMC foi associado com Firmicutes e Burkholderiales; manutenção do IMC foi associada a Coriobacteriales.</p>
<p>AF: Amostra fecal. ASG: antipsicótico de segunda geração. BL: braço longitudinal do estudo. BT: braço transversal do estudo. GC: grupo controle. MI: microbiota intestinal. OTU: Unidade taxonômica operacional.</p>		

4.5. Síntese dos resultados

Dado diferenças referentes a características dos estudos, diferenças metodológicas e avaliação dos desfechos, não foi possível realização de análise quantitativa dos dados.

Os estudos diferiam quanto ao desenho, com um estudo contendo um braço longitudinal que não poderia ser comparado com os estudos transversais. Ainda, as populações eram diferentes quanto ao diagnóstico de base, tipo de medicação utilizada, o tempo de exposição à medicação, e ainda, não apresentavam informações a respeito da dieta e nível de atividade física, fatores esses que poderiam influenciar a composição da MI.

Além disso, a diferente distribuição por sexo nos estudos também contraindicaria a realização da sumarização quantitativa dos dados, pois o estudo de Bahr e colaboradores (2015a) era composto somente por indivíduos do sexo masculino, ao passo que no estudo de Flowers e colaboradores (2016) existia uma amostra com ambos os sexos, porém, com a população masculina possivelmente sub-representada. E, na literatura, encontram-se evidências indicativas da influência do gênero na composição da MI (DAVEY et al, 2012; BAHR et al, 2015b).

Ademais, mesmo que a metanálise fosse realizada incluindo-se somente os participantes masculinos, ainda existiria a dificuldade de combinação dos dados devido a diferença de idade entre os grupos, visto ser esse mais um dos fatores possivelmente relacionado a alteração da MI. Sabe-se que essa diferença é mais expressiva nos primeiros três anos, porém, mostra-se como um *continuum* ao longo da vida, podendo atingir um platô de estabilidade a partir da adolescência (LOZUPONE et al, 2013; LINCH e PEDERSEN, 2016; KOENIG et al, 2011; PALMER et al, 2007).

Outro empecilho seriam as diferenças metodológicas dos estudos, especialmente com relação às técnicas de biologia molecular utilizadas, pois mínimas variações podem gerar grandes alterações no desfecho das análises. Desde a coleta da AF, podem ocorrer diferenças no manuseio e armazenamento da mesma que podem levar a alterações do resultado final de todo o processo. Ainda não são bem conhecidas quais são essas influências e como isso ocorre, mas, sabe-se, por exemplo que o nível de Bacteroidetes pode ser reduzido em amostras congeladas (CLAESSON, M.J. et al, 2009).

De modo geral, todas as etapas envolvidas na avaliação da MI são susceptíveis a viés de análise. Durante o processo de extração do DNA, a escolha do método pode influenciar os resultados encontrados, visto que alguns métodos não são capazes de romper a parede celular de alguns microrganismos para a extração do DNA podendo esta população não estar representada no resultado final (ex: *kits* que utilizam somente a extração química, podem não representar populações de Gram positivos que possuem uma parede celular mais forte) (WALKER et al, 2015; KENEDY et al, 2014).

A escolha do *primer* de amplificação é uma etapa importante da avaliação da MI devendo ser feita ante do início do estudo garantindo-se que o *primer* escolhido seja capaz de diferenciar possíveis espécies de interesse com sua região variável, já que nenhuma região variável específica é capaz de descrever toda a diversidade que pode ser feita com o sequenciamento de todo o 16S rRNA (WALKER, 2016; HAMADY e KNIGHT, 2009). Por exemplo, Walker e colaboradores (2015) demonstraram que o *primer* 27f, amplamente utilizado em pesquisas de MI, apresenta um viés com amplificação ruim do *Actinobacteria* comparado a outros gêneros. Ademais, uma proporção significativa do DNA sequenciado submetido a bancos de dados do 16S rRNA são moléculas quiméricas que podem, inclusive, aumentar a estimativa da MI (SCHLOSS et al, 2011).

Além disso, alguns trabalhos vêm demonstrando que pode haver influência no resultado da avaliação dependendo da plataforma de sequenciamento utilizada. Ou seja, plataformas diferentes, apresentam também riscos de vieses diferentes (SALIPANTE et al, 2014; BERRY et al, 2011; ESLING et al, 2015). Assim, para comparação entre estudos diferentes, é necessário também avaliar a ferramenta de sequenciamento utilizada. Ainda, é importante ressaltar que o DNA persiste no ambiente após a morte do hospedeiro e os métodos de sequenciamento (exceto *metatranscriptomics*) não são capazes de diferenciar entre células vivas ou mortas. Assim, apresentando resultado de células inativas, pode não representar de forma eficaz a microbiota ativa no local de interesse (WALKER, 2016).

Além disso, os bancos de dados utilizados para a categorização podem apresentar algumas particularidades que não permitiriam a comparação do resultado de bancos distintos (SCHLOSS e WESTCOTT, 2011; HAMADY e KNIGHT, 2009). Apesar dos dois estudos incluídos nesta revisão usarem classificação taxonômica baseada em OTUs, o banco de dados para a categorização foi diferente (RDP

database e *Greengenes database*), o que dificulta a comparação dos resultados dos trabalhos.

Após a classificação taxonômica, geralmente é realizada a medida da diversidade da população microbiana que pode ser feita, como já detalhado na introdução, por meio da diversidade alfa (diversidade esperada dentro de uma população) e a diversidade beta (diversidade entre populações, permitindo análises por *clustering* de amostras ou por redução de dimensionalidade como o PCA). Muitas medidas da diversidade já foram desenvolvidas, com algumas diferenças entre elas o que leva a possibilidade de diferentes resultados ao analisar a MI (MORGAN e HUTTENHOWER, 2012; HAMADY e KNIGHT, 2009). Ainda que não exista, na literatura, consenso a respeito da melhor métrica das diversidades microbianas, populações diferentes devem utilizar a mesma métrica de diversidade para que possam ser comparáveis.

Do descrito acima, observamos que os estudos utilizaram diferentes métodos de extração de DNA, *primers* de amplificação, plataforma de sequenciamento, banco de dados para categorização taxonômica e métricas da diversidade microbiana, o que impossibilita a realização de análise quantitativa dos dados da presente revisão sistemática.

4.6. Risco de Meta-viés

Não se aplica a avaliação de meta-viés pois foram selecionados somente dois estudos.

4.7. Análises adicionais / comentários sobre os estudos não incluídos

Durante o processo de busca dos artigos, encontramos sete estudos em animais que avaliavam possível influência do uso de ASG na composição da MI como hipótese para o ganho de peso e alterações metabólicas associados ao uso dessas medicações (DAVEY et al, 2011; DAVEY et al, 2012a; DAVEY et al, 2012b; DAVEY et al, 2013; DAVEY, 2013; MORGAN et al, 2014; BAHR et al, 2015). Desses trabalhos, cinco eram do mesmo autor e eram referentes a somente dois estudos diferentes (DAVEY et al, 2012a; DAVEY et al, 2013). Apesar de serem trabalhos em espécies diferentes das propostas pela revisão sistemática, optou-se por uma breve

descrição de tais estudos visto que os modelos animais ainda são uma ferramenta útil para se estudar possíveis efeitos colaterais de medicações (DAVEY et al, 2013).

A composição da microbiota a nível de filo é semelhante entre humanos e outros animais, mas, há divergências a nível de espécies devido a características anatômicas e fisiológicas do hospedeiro e padrão de dieta (WALKER et al, 2016). Porém, já existem evidências quanto à possibilidade de se contornar esse problema, por exemplo, utilizando-se animais *germ-free* inoculados com cepas específicas (WALKER et al, 2016) ou até mesmo com a presença de evidências de possibilidade de crescimento de algumas espécies de bactérias humanas em modelos animais após transferência de microbiota fecal (WALKER et al, 2016).

Além disso, os modelos animais permitem o estudo de interações entre microrganismos e hospedeiro ou mesmo de microrganismo-microrganismo com maior controle de possíveis fatores confundidores, além de linhas de camundongos *knockout* que permitem o estudo da interação entre componentes genéticos específicos do hospedeiro e da microbiota (WALKER et al, 2016).

Dos quatro trabalhos encontrados, somente um deles também incluiu camundongos machos (DAVEY et al, 2012) para avaliar uma possível resposta gênero específica à intervenção com olanzapina (administrada via intraperitoneal). Observaram aumento da diversidade alfa em toda a amostra; aumento de Firmicutes em fêmeas em uso de OLZ 2mg/kg e 4mg/kg; redução da diversidade de Actinobacteria e Proteobacteria tanto com 2 e 4mg/kg, em relação ao “veículo” e redução da diversidade de Bacteroidetes nos camundongos tratados com 4mg/kg de OLZ. Nos machos tratados com OLZ 2mg/kg, houve redução aparente de Proteobacteria e, nos que estavam em uso de OLZ 4mg/Kg, houve aumento de Firmicutes.

No outro estudo de Davey et al (2013), foi avaliado o impacto de alterações da MI induzidas por antibióticos nas alterações metabólicas induzidas por olanzapina administrada via peritoneal. Concluíram que, neste estudo, a administração de antibióticos resultou em mudanças de todos os principais filos bacterianos e, o uso de olanzapina correlacionou-se com tendência a aumento da abundância de Firmicutes e redução de Bacteroidetes comparado a animais que receberam somente veículo. Quando havia a coadministração de olanzapina e antibiótico houve uma redução de Firmicutes e aumento de Bacteroidetes em relação ao grupo que recebeu olanzapina sem antibiótico associado, além de ter atenuado efeitos nos

níveis de ácidos graxos livres no plasma, acúmulo de gordura uterina, infiltração macrofágica no tecido adiposo e ganho de peso.

O trabalho de Morgan et al (2014), avaliando o papel da MI no ganho de peso associado ao uso de olanzapina (administrada via oral com dieta), observaram que em animais *germ-free* em tratamento com olanzapina não apresentaram diferença estatística em relação ao peso corporal quando comparados com placebo. Porém, após um período de colonização desses animais, observaram um aumento de peso significativo nos animais tratados com olanzapina, concluindo que a MI aparecia como sendo necessária e suficiente para induzir o ganho de peso induzido por olanzapina. Além disso, avaliaram em estudo *cross-sectional*, em camundongos C57BL/6L, onde observaram a olanzapina reduziu a diversidade alfa (efeito que não se manteve significativo após ajuste para efeito temporal e de coabitação), além de aumento na abundância relativa de Erysipelotrichi (do filo Firmicutes) e Gammaproteobacteria (do filo Proteobacteria) e uma redução de Bacteroidia (do filo Bacteroidetes). Ainda, o aumento da abundância relativa da classe Erysipelotrichi foi associado ao tratamento com OLZ e a um aumento de peso mais rápido.

O último estudo em animais avaliado (BAHR et al, 2015a), e único a ter feito uso da risperidona, via oral, como ASG nesta população, encontrou composição da MI significativamente diferente, com um aumento da abundância relativa de Firmicutes e uma redução de Bacteroidetes nos camundongos tratados com risperidona.

5. DISCUSSÃO

5.1. Sumário das evidências

Tanto o estudo na população infanto-juvenil (BAHR et al, 2015a), quanto o da população adulta (FLOWERS et al, 2016), apresentaram como resultado uma alteração da composição da MI. Mesmo utilizando métricas diferentes de avaliação de diversidade, uma disbiose significativa em ambas as populações foi notada.

Avaliando-se a diversidade alfa, que é a diversidade que ocorre dentro de uma população, Flowers et al (2016), observaram uma redução da diversidade, significativa somente no sexo feminino, avaliada pelo índice de Simpson. Já o estudo da população mais jovem (BAHR et al, 2015a), observou um aumento da diversidade populacional na amostra. Porém, tal estudo avaliou somente população masculina e, pelo índice de Shannon. Assim, a diferença de alteração da diversidade pode ter ocorrido tanto por uma métrica diferente quanto por uma diferente resposta de populações masculinas e femininas ou jovens e adultos.

É interessante ressaltar, que apesar de avaliarem espécies diferentes, os estudos em camundongos, ao avaliarem a diversidade alfa, evidenciaram: redução da diversidade em fêmeas, pelo *Fischer's* α , no estudo de Morgan et al (2014); aumento da diversidade em machos e fêmeas, em DAVEY et al (2012), pelo índice de Shannon; e, uma redução da diversidade em fêmeas, avaliado por Chao1 e filogenética, no estudo de Bahr et al, 2015b.

Os resultados dos estudos em animais associado aos estudos em humanos parece sugerir uma possível influência do sexo na resposta da MI ao ASG, além da alteração pela métrica. Na maioria dos estudos houve redução da diversidade alfa na população feminina, porém, quando o sexo masculino estava presente na amostra, a tendência foi a de aumento na diversidade alfa. A influência do gênero em resposta diferente aos efeitos colaterais de ASG já foi demonstrada em estudos anteriores (AINCHORN et al, 2007; HAAK et al, 2009) e, agora, levanta-se a possibilidade de essa resposta gênero específica poder ter a MI como possível fator mediador.

Em relação à diversidade beta, houve aumento da distância entre os grupos nos dois trabalhos em humanos. No estudo Bahrs et al (2015a), foi observado uma maior prevalência de três OTUs do filo Bacteroidetes no grupo controle, além de

uma associação de Firmicutes e Burkholderiales com indivíduos em uso de risperidona que apresentaram um ganho significativo de peso; Flowers et al (2016), encontraram aumento da abundância de Lachnospiraceae em pacientes tratados com ASG e aumento de Akkermansia no grupo não tratado.

Bahrs et al (2015a), assim como os outros quatro estudos em animais, encontrou uma maior prevalência de Firmicutes na população em uso de ASG, além de uma maior prevalência de Bacteroidetes na amostra que não estava em uso de ASG. Como todos os trabalhos estavam buscando avaliar o possível papel da MI como um possível componente associado ao ganho de peso e alterações metabólicas induzidos por ASGs, eles também avaliaram tais alterações nos indivíduos e, os dados encontrados, são consistentes com dados pré-existentes referentes a uma maior abundância de Firmicutes na população obesa.

5.2. Limitações

Os trabalhos que preencheram critérios de elegibilidade para a presente revisão sistemática apresentaram diversas limitações que impossibilitaram, inclusive, a realização de uma avaliação quantitativa dos dados em relação à evidência de uma possível alteração da MI provocada pelo uso de ASG. Foram estudos com uma população considerada pequena para o desenho do estudo, limitando a avaliação estatística dos resultados obtidos. Os próprios autores de um dos estudos (BAHR et al, 2015a) deixa claro que a pequena população pode ter influenciado a resposta.

Além disso, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, como já exposto em seção anterior, e a ausência de alguns dados na descrição dos métodos, não permite uma comparação direta dos dados. Como utilizaram métricas diferentes de avaliação da diversidade microbiana, não é possível basear-se nos dados fornecidos pelos estudos para a realização de metanálise. Além disso, a não rarefação do estudo pode provocar um resultado com viés do caso de compararmos a diversidade microbiana de duas comunidades de tamanhos diferentes. Mas, se houvesse acesso aos metadados antes de serem trabalhados, a síntese quantitativa até poderia ser avaliada.

Em relação às OTUs geradas por *primers* direcionados a regiões distintas, não seria um fator impeditivo de comparação desde que fossem comparadas à uma referência de sequenciamento completa (LOZUPONE et al, 2013).

Ademais, os trabalhos apresentaram alguns erros na exposição dos dados, com inconsistência entre o corpo do texto e dados encontrados em material suplementar o que novamente faz ser questionada a credibilidade de alguns dados.

As limitações referentes à presente revisão sistemática também podem ser enumeradas. O fato de não ter sido registrada em banco de dados, ela não foi submetida à crítica e revisão dos dados. Apesar de ter sido feito contato com alguns autores em busca de dados faltantes, até o momento não houve resposta.

Ainda, as estratégias de busca não puderam ser uniformes entre os bancos de dados, devido questões referentes à própria plataforma. Algumas fontes de *grey literature* inicialmente programadas (ProQuest e PsycEXTRA) não puderam ser realizadas por não haver acesso dos autores a tais plataformas pelos meios disponíveis para a realização desta revisão.

O critério de limitação por linguagem pode ter excluído alguns trabalhos apresentados em conferências e, como é um campo relativamente novo de pesquisa, podem haver informações ainda não publicadas

A limitação por linguagem pode ter excluído alguns trabalhos apresentados em conferências e, como é um campo muito novo de pesquisa, podem haver informações ainda não publicadas.

Porém, a principal limitação é o fato de terem sido encontrado poucos dados para embasar uma metanálise ou mesmo, tirar conclusões acerca do assunto que possam ser clinicamente utilizadas no momento.

5.3. CONCLUSÃO

Conclui-se que a evidência da associação do uso de ASG e mudanças da MI ainda é incipiente, não existindo trabalhos em número e qualidade suficientes para se definir de que forma isso ocorre. Os ASG parecem estar associados a alterações da composição da MI e tais alterações estão relacionadas também a características do indivíduo como sexo, idade, dieta e estilo de vida. No entanto, o tamanho, mecanismo e efeito dessas alterações ainda não estão bem definidos pois existem poucos estudos e com metodologias muito heterogêneas.

Assim, a possível influência do ASG na composição da MI deve ser melhor investigada, principalmente com estudos randomizados ou prospectivos com maior número de pacientes e tempo de seguimento, com melhor padronização dos

métodos bioquímicos e de bioinformática de modo a permitir a comparabilidade entre eles, além de um acesso mais fácil aos metadados dos estudos para se permitir futuras metanálises.

6. Financiamento do presente estudo

O presente estudo foi feito como dissertação de mestrado, sendo parte de um projeto maior, intitulado “ Papel da microbiota intestinal na obesidade e alterações metabólicas induzidas por antipsicóticos” (CAAE: 47224315.0.0000.5149) que possui financiamento próprio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Medicina Molecular (INCT-MM) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG).

A revisão não recebeu aporte direto de recursos. Para revisão foram utilizadas ferramentas de busca, banco de dados e artigos fornecidos pelo acesso pelo portal de periódicos da capes e pela biblioteca da FM-UFMG.

7. REFERÊNCIAS

AAS, M. et al. Summaries of plenary, symposia, and oral sessions at the XXII World Congress of Psychiatric Genetics, Copenhagen, Denmark, 12-16 October 2014. **Psychiatric Genetics**, v.26, n.1, p.1 – 47, 2014.

AHMED, S.; KHAN, R.K.; IQBAL, SP. Association between antipsychotics and weight gain among psychiatric outpatients in Pakistan: a retrospective cohort study. **Annals of General Psychiatry**, v.7, n.12, doi: 10.1186/1744-859X-7-12, 2008.

AICHHORN, W. et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v.17, n.5, p. 665-674, 2007

BAHR, S.M. et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. **Translational Psychiatry**, v.5, e:652; doi:10.1038/tp.2015.135, 2015a.

BAHR, S.M. et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. **EBioMedicine**, v.2, n.11, p.1725-1734, 2015b.

BAHR, S.M. **Characterization of risperidone-induced weight gain mediated by alterations of the gut microbiome and suppression of host energy expenditure.** 2015. 185fls. Tese de Doutorado em Microbiologia – University of Iowa, 2015.

BASSON, B.R. et al. Factors influencing a cute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v.62, n.4, p.231-238.

BERRY, D. et al. Barcode primers used in multiplex amplicon pyrosequencing bias amplification. **Applied and Environmental Microbiology**, v.77, n. 21, p. 7846 – 7849, 2011.

BURGHARDT, K.J. et al. An Untargeted Metabolomics Analysis of Antipsychotic Use in Bipolar Disorder. **Clinical and Translational Science**, v.8, n.5, p. 432 – 440, 2015.

CAPASSO, R.M. et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: and[Olmsted Country, Minnesota cohort: 1950 – 2005. **Schizophrenia research**, v.98, n. 1-3; p.287-294, 2008

CARTON, L. et al. Off-Label prescribing off antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescriptions trend. **Current Pharmaceutical Design**, v.21, n. 23, p.:3280-3297, 2015.

CLAESSON, M.J. et al. Comparative analysis of pyrosequencing and a phylogenetic microarray for exploring microbial community structures in the human distal intestine. **PLoSOne**, v. 4, n. 8, e.669, 2009.

CORELL, C.U. et al. Cardiometabolic risk of second generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. **JAMA**, v.302, n.16, p.1765-1773, 2009.

CRILLY, J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. **History of Psychiatry**, v.18, n.1., p.39-60, 2007.

DAVEY, K.J. et al. Olanzapine induced weight gain and associated metabolic effects: a possible role for gut microbiota. **European Neuropsychopharmacology**, v.21, p. S511-511, 2011.

DAVEY, K.J. et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. **Psychopharmacology**, v.221, n.1, p.155-169, 2012a.

DAVEY, K.J. et al. Ablation of the gut microbiota ameliorates antipsychotic-induced weight gain and associated metabolic dysfunction in the rat. **Gastroenterology**, v. 142, n.5, p. S559-S559, 2012b.

DAVEY, K.J. **The gut microbiota as a contributing factor to antipsychotic-induced weight gain and metabolic dysfunction**. 2012. 338 fls. Tese de Doutorado – University College Cork, School of Pharmacy, Ireland, 2013.

DAVEY, K.J. et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. **Translational Psychiatry**, v.3, e309; doi:10.1038/tp.2013.83, 2013.

DAVOOD, N. et al. Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine. **Psychopharmacology**, v.203, n.4, p.693-72, 2009.

DINAN, T.G.; STANTON, C.; CRYAN, J.F. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. **Biol Psychiatry**, v.74, n.10, p. 720-726, 2013.

DINAN, T.G.; CRYAN, J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. **The journal of physiology**, v.595, n.2, p.489-503, 2016.

ECKBURG, P.B. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1635-1638, 2005.

ESLING, P; LEJZEROWICZ, F.; PAWLOWSKI, J. Accurate multiplexing and filtering for high-throughput amplicon-sequencing. **Nucleic Acids Research**, v. 43, n. 5, p. 2513 – 2524, 2015.

FLOWERS, A.S.; ELLINGROD, V.L. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. **Pharmacotherapy**, v. 35, n.10, p. 910-916, 2015.

FLOWERS, A.S. et al. Interaction between atypical antipsychotic and the gut microbiome in a bipolar disorder cohort. **Pharmacotherapy**, 2016. Doi:10.1002/phar.1890. Disponível em http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1890/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.google.com.br&purchase_site_license=DENIED_PAY_PER_VIEW.

FRAHER, M.H.; O'TOOLE, P.W.; QUIGLEY, E.M.M. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinicians. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, i. 6, p. 312-322, 2012.

FOLEY, D.L; MORLEY, K.I. Systematic of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n.6, p. 609-616, 2011.

GEBHARDT, S et al. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long term weight course. **Journal of Psychiatry Research**, v.43, n.6, p. 620 -626, 2009.

HAACK, S. et al. Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? **Pharmacogenomics**, v. 10, n.9, p. 1511 – 1526, 2009.

HAMADY, M; KNIGHT, R. Microbial community profiling for human microbiome projects: tools, techniques, and challenges. **Genome Research**, v.19, n.7, p.1141-52, 2009.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. V5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane.org/resources/handbook. Acesso em 12 de outubro de 2016.

IOM (Institute of Medicine). **Find what works in health care: standards for systematic reviews**. Washington, DC: The National Academic Press. 2011. 317p.

JIANG, H. et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.48, p.186–194, 2015

JOSHI, H. et al. A possible gut microbiota basis for weight gain side effects of antipsychotic drugs. **arXiv Preprint arXiv:**, p.1 – 8, 2014.

KAMADA, N. et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. **Nature Immunology**, v.14, n.7, p.685-690, 2013.

KAPUR, S. et al. Relationship between dopamine D-2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v.157, n.4., p.514-520, 2000.

KENNEDY, N.A. The impact of different DNA extraction kits and laboratories upon the assessment of human gut microbiota composition by 16S rRNA gene sequencing. **PLoS ONE**, v.9, n. 2, e88982, 2014.

KOENIG, J.E. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America**, supl.1, v. 108, p. 4578-4585, 2011.

LEY, R.E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v.444, n.7122, p.1022 – 1023, 2006.

LINCH, S.V.; PEDERSEN, O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. **N Engl J Med**,v. 375, n.24, p. 2369 – 2379, 2016.

LOPEZ-MUÑOZ, F. et al. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.28, n.1, p. 205-208, 2004.

LOZUPONE, C.A. et al. Meta-analyses of studies of the human microbiota. **Genome Research**, v. 23, n.10, p. 1704 – 1714, 2013.

MAHMUD, F. **Novel Methods to Study Microbiota**. 2014. 93fls. Dissertação de Mestrado – Department of Chemistry, Biotechnology and Food Science, Norwegian University of Life Sciences, 2014.

MAURICE, C.F.; HAISER, H.J.; TUMBAUGH, P.J. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. **Cell**, v.152, n.1-2, p.39-50, 2013.

MCEVOY, J.P.; et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. **Schizophrenia research**, v.80, n.1, p.19-32, 2005.

METHÉ, B.A. et al. A framework for human microbiome research. **Nature**, v.486, n. 7402, p. 215-221, 2012.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Annals of Internal Medicine**, v.151, n.4, p.264-270, 2009.

MOHER, D. et al. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. Traduzido por Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.24, n.2, p. 335 – 342, 2015.

MORGAN, A.P. et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. **PLoS ONE**, v.9, n.2, e115225, 2014

MORGAN, X.C.; HUTTENHOWER, C. Chapter 12: Human Microbiome Analysis. **PLoS Computational Biology**, v.8, n.12, e1002808, 2012.

NEMANI, K.; et al. Schizophrenia and the gut – brain axis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.56, p.155-160, 2015.

O'SULLIVAN, D.J. Methods for analysis of the intestinal microflora. **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v.1, n.2, p. 39-50, 2000.

PALMER, C. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. **PLoS Biology**, v.5, n. 7, e177, 2007.

PATEL, J.K. et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. **Schizophrenia research**, v.111, n.1-3,p.9-16, 2009.

PUHAN, M.L. et al. A GRADE working group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. **BMJ**, v.350, n.348, g5630, 2014.

RHEE, S.H; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E.A. Principles and clinical implication of the brain-gut-enteric microbiota axis. **Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology**, v.6, n.5, p.306-314, 2009.

ROGERS, G. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 738 – 748, 2016.

ROJO, L.E. et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second-generation antipsychotics: a global challenge for modern psychopharmacology. **Pharmacology research**, v.101, p.74-85, 2015.

ROUND, J.L.; MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature reviews. Immunology**, v.9; n.5; p.313-323, 2009.

SALANTI, G. et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS ONE**, v.9., n.7,e99682, 2014.

SALIPANTE, S.J. et al. Performance comparison of Illumina and Ion Torrent next-generation sequencing platforms for 16S rRNA-based bacterial community profiling. **Applied and Environmental Microbiology**, v.80, n. 24, p. 7583 – 7591, 2014.

SCHWIERTZ, A.; RUSCH, V. A short Definition of Terms. In: SCHWIERTZ, A. (Ed). **Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease**. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. p. 1-3.

SCHLOSS, P.D.; WESTCOTT, S.L. Assessing and improving methods used Operational Taxonomic Unit-based approaches for 16S rRNA gene sequence analysis. **Applied and Environmental Microbiology**, v.77, n. 10, p. 3219 – 3226, 2011.

SEIDA, J.C. et al. First- and second-generation antipsychotics for children and young adults. Comparative Effectiveness Review n°39 (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract n° 290-2007-10021.). AHRQ Publication n°11(12)-EHC077-EF. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research

and Quality. February 2012. Disponível em: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm>. (VERIFICAR SE É ASSIM QUE CITA)

SEMON, J. P. **Effects of Chronic Exposure to the Antipsychotic Olanzapine on Metabolism and Hormones: Is There an Interaction with Dietary Fat Levels?** 2016. 52fls. Dissertação de Mestrado em Ciências. Indiana University of Pennsylvania. 2016.

SEVERANCE, E. G. et al. Gastroenterology Issues in Schizophrenia: Why the Gut Matters. **Current Psychiatry Reports**, v. 17, n. 5, p. 27, 2015.

SHAMS, T.A.; MÜLLER, D.J. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. **Current Psychiatry Reports**, v.16, n. 10, p. 473 - 9, 2014.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v.342, n.1, p. 1-25, 2015.

SHEN, W.W. A history of antipsychotic drug development. **Comprehensive Psychiatry**, v.40, n.6, p. 407-414, 1999.

STAHL, S.M. Agentes Antipsicóticos. In: STAHL, S.M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. Tradução de Patricia Lydie Voex; revisão técnica Irismar Reis de Oliveira. 4.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

STERNE, J.A.C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p.1-7, i:4919, 2016a.

STERNE, J.A.C. et al. Risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I): detailed guidance. 2016b. Disponível em <http://www.riskofbias.info>.

TEK, C. et al. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. **Early Intervention in Psychiatry**, v.10, n.3, p. 193-202, 2016.

TIINHONEN, J. et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN study). **Lancet**, v.374, n. 9690, p.620-627, 2009.

TYRER, P.; KENDALL, T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. **Lancet**, v. 373, n. 9657, p. 4-5, 2009.

TURNBAUGH, P.J. et al. The human microbiome Project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. **Nature**, v.449, n.7164, p. 804 – 810, 2007.

VERDOUX, H.; TOURNIER, M.; BÉGAUD, B. Antipsychotics prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.121, n.1, p. 4 – 10, 2010.

WAKE, D. J., et al. Altered metabolic parameters in association with antipsychotic medication use in diabetes: A population based case-control study. **Psychoneuroendocrinology**, v.66, p. 214–220, 2016.

WALKER, A.W. Studying the Human Microbiota. In: SCHWIERTZ, A. (Ed). **Microbiota of the Human Body**: Implications in Health and Disease. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. p. 5-32.

WALKER, A.W. et al. 16S rRNA gene-based profiling of the human infant gut microbiota is strongly influenced by sample processing and PCR primer choice. **Microbiome**, v.3,n.26, p.1-11, 2015.

WANG, Y.; KASPER, LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 38, p. 1-12, 2014.

YANO, J.M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Cell**, v.161, n.2, p.264-276, 2015.

ZHANG, J.P. et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs first-generation antipsychotics in first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.16, n.6, p.1205-1218, 2013.

ZHANG, Z.J, et al. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. **British Journal of Psychiatry**, v.184, p.58-62, 2004.

8. ANEXOS

ANEXO A – *Check-list* PRISMA-P (SHAMSEER et al, 2015).

Table 2| PRISMA-P (preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol

Section and topic	Item No	Checklist item
Administrative information		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
Introduction		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
Methods		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I ² , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

ANEXO B – Check-list PRISMA (MOHER et al, 2009).

Table 1. Checklist of Items to Include When Reporting a Systematic Review or Meta-Analysis

Section/Topic	Item #	Checklist Item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

ANEXO C – *Check-list* PRISMA, versão traduzida (MOHER et al, 2015)

Seção/tópico	N. Item do <i>checklist</i>
TÍTULO	
Título	1 Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
RESUMO	
Resumo estruturado	2 Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO	
Racional	3 Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4 Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
MÉTODOS	
Protocolo e registro	5 Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6 Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7 Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8 Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9 Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10 Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11 Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12 Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13 Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14 Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15 Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16 Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS	
Seleção de estudos	17 Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18 Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19 Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20 Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21 Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22 Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23 Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO	
Sumário da evidência	24 Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25 Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26 Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO	
Financiamento	27 Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

ANEXO D – Protocolo

1. Critérios de elegibilidade

Serão considerados estudos que investiguem possíveis alterações na microbiota intestinal provocadas por antipsicóticos atípicos.

- Tipo de estudo: Não será feita restrição quanto ao tipo de estudo. Assim, serão incluídos estudos de ensaios clínicos randomizados, *quasi*-randomizados e estudos observacionais (coorte, caso controle, transversais, etc.).
- Língua: Serão considerados estudos em inglês, português, francês e espanhol.
- Limite de data: sem limites de data.
- Situação da publicação: estudos concluídos ou em andamento de dados publicados ou não.
- Participantes: humanos com diagnóstico de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos segundo critérios uniformizados explícitos correntes na época do estudo (ex: DSM ou CID). Sem restrição de idade, sexo ou setting. Serão excluídos trabalhos com pacientes que façam uso de antipsicóticos para outras condições. Não serão considerados estudos com pacientes gestantes.
- Tipo de intervenção: uso de antipsicóticos de segunda geração (risperidona, olanzapina, ziprasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, amilsuprida, bexiprazol, cariprazina, iloperidona, lurasidona, paliperidona) por qualquer via e por qualquer período de tempo; com especificação da frequência de administração. Serão excluídos estudos onde haja a troca de medicações, mesmo que pertencentes a mesma classe.
- Comparação: os dados da intervenção deverão ser comparados com o não uso de antipsicóticos atípicos.

2. Fontes de informação

Será feita busca por artigos nas seguintes bases de dados: PubMed, PsycINFO, Web of Science, SCOPUS, Cochrane e LILLACS/BVS. Além disso,

também foram utilizados na busca, fontes de “grey literature”: Google acadêmico, OpenGrey, OpenThesis, PsycExtra e ProQUEST. Será realizada ainda busca por estudos em andamento no sítio clinicaltrials.com.

3. Estratégias de busca

Serão utilizados os seguintes descritores:

#1	Antipsychotic
#2	Neuroleptic
#3	#1 OR #2
#4	Microbiota
#5	Microbiome
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6

4. Registro dos estudos

4.1. Manejo dos dados

Os resultados das buscas nas diferentes bases de dados serão salvos no gerenciador de referências Mendley que será usado para identificar e eliminar duplicatas.

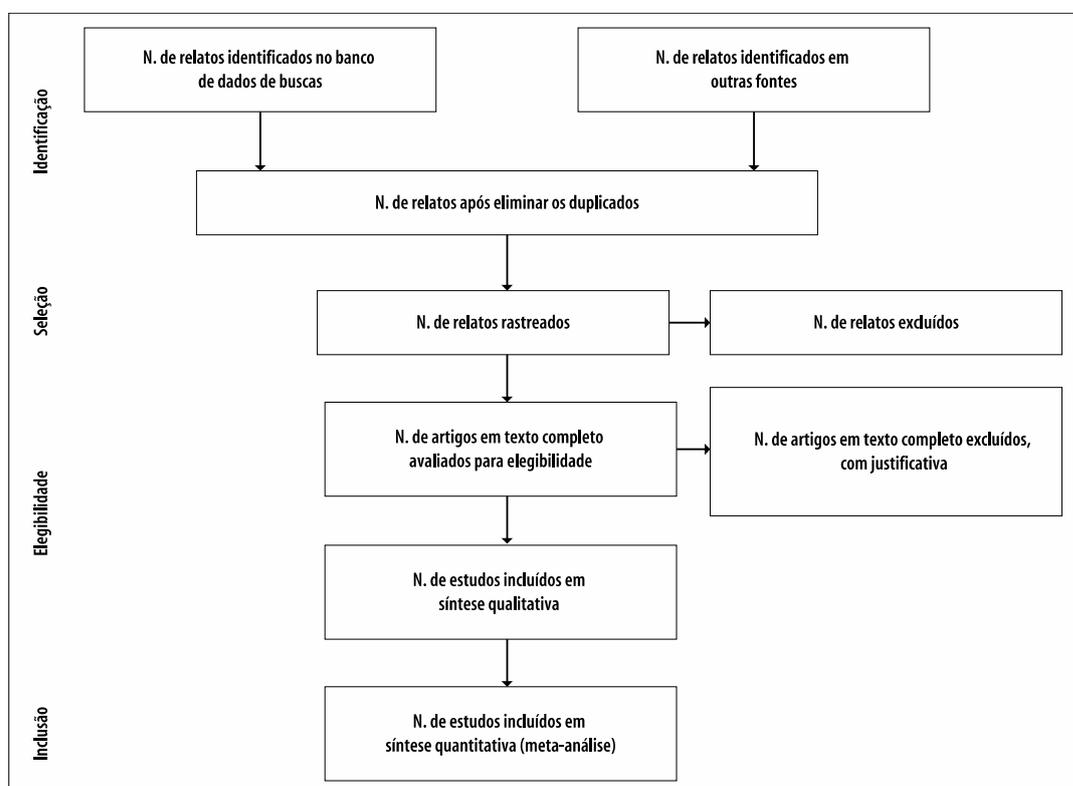
4.2. Processo de seleção

Os estudos restantes, após a eliminação de duplicatas, terão os títulos avaliados por dois revisores diferentes, (representados pelas iniciais de seus nomes: MCLM e AEP) de modo independente, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente descritos. Caso haja alguma divergência, essa será resolvida em discussão entre os dois revisores iniciais. Se ainda houver algum impasse, um terceiro revisor (representado pelas iniciais: RN) será convocado para arbitrar a questão.

Os artigos considerados relevantes serão, então, avaliados na íntegra, novamente de modo independente pelos dois avaliadores e, após consenso os que

atenderem aos critérios de elegibilidade serão incluídos no processo de coleta de dados.

A figura seguinte mostra o fluxograma proposto para o processo de seleção dos dados.



Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistemática segundo PRISMA (Extraído de MOHER et al, 2015).

4.3. Processo de coleta dos dados

A coleta de dados será realizada por dois revisores diferentes (MCLM e AEP) de modo independente, de acordo com os dados pré-definidos especificamente para esta revisão sistemática. Caso haja alguma divergência, essa será resolvida em discussão entre os dois revisores iniciais. Se ainda houver algum impasse, um terceiro revisor (RN) será convocado para arbitrar a questão.

Serão coletados dados detalhados como:

- Características do estudo: título, autores, nome do jornal, data de publicação, local, país, fonte financiadora, desenho do estudo, duração do estudo, critérios de elegibilidade, tamanho da amostra.
- Características dos participantes: idade, sexo, etnia, diagnóstico, comorbidades, dados antropométricos.

- Tipo de intervenção: qual o antipsicótico usado, dose, tempo de uso e via de administração; tempo decorrido entre o início de uso e a avaliação da MI.
- Desfechos: desfechos primários e secundários dos estudos, detalhamento das técnicas utilizadas para avaliação da microbiota, métodos estatísticos utilizados.

Caso não sejam relatados todos os dados necessários no estudo, entraremos em contato com o autor principal para que nos forneça em tempo hábil.

Durante o processo de seleção, os dados dos estudos serão registrados em uma planilha do Excel. Será utilizado o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Profiler* (GRADE-pro) (PUHAN et al, 2014) para criar tabelas para o sumário e avaliação dos achados.

5. Desfechos

- Primário: Alterações na composição da MI associadas ao uso de ASG:
 - ✓ Serão consideradas alterações da MI: qualquer alteração quantitativa ou qualitativa na flora intestinal em relação a controles sem intervenção, a MI pré-existente, ou a MI prevalente em humanos saudáveis.
 - ✓ Formas de avaliação: material fecal ou de biópsia de intestino, por meio de métodos de sequenciamento de biomarcadores (ex: 16S rRNA gene) que determine variação de composição de comunidades. Serão avaliados índices de diversidade alfa e beta e outros índices de variação taxonômica.
- Secundário: Mudanças da MI avaliadas por meio de: métodos metagenômicos que evidenciem mudanças na geração de “draft genomes”, capacidade funcional e dinâmica de crescimento; métodos metatranscriptômicos (sequenciamento de RNA) que mostrem mudança de expressão gênica; detecção de padrões de expressão proteica (metaproteômicos); de produtividade metabólica (metabólicos).

6. Risco de viés em cada estudo

A avaliação de risco de viés a nível de estudo será realizada e, para isso, serão utilizadas as seguintes ferramentas.

- Será utilizada a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane Collaboration para os ensaios clínicos randomizados (ECR) (HIGGINS e GREEN, 2011). Trata-se de ferramenta que avalia seis domínios quanto ao risco, a saber: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e profissionais, cegamento de avaliadores, desfechos incompletos, relato seletivo de desfechos, outras formas de viés. Cada ECR será classificado como apresentando risco de viés alto, baixo ou não definido.
- Para estudos não randomizados, será utilizada a ferramenta *Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) (STERNE et al, 2016a e b).

Será feita também a avaliação de viés a nível de desfecho utilizando a ferramenta *Grading quality of evidence and strenght of recommendations* (GRADE) *guidelines*, que avalia o risco de viés, inconsistência, evidência indireta (*indirectness*), imprecisão e viés de publicação (PUHAN et al, 2014). A qualidade da evidência é então classificada como alta, média, baixa, ou muito baixa.

Caso exista a coadministração de outra classe medicamentosa sistematicamente durante o estudo, tais dados serão avaliados separadamente e em conjunto.

7. Síntese dos dados

Serão incluídas as características detalhadas dos estudos e, caso adequado, será realizada uma meta-análise dos dados.

Se possível, os estudos serão analisados em conjunto e separadamente quanto ao diagnóstico psiquiátrico específico e em relação a subgrupos de idade e sexo. Os dados serão analisados separadamente também em relação ao período de uso da medicação e ao tipo de droga.

Os desfechos serão avaliados separadamente e de acordo com o tipo de estudo. Variáveis dicotômicas serão reportadas como *Odds ratio* e variáveis contínuas serão reportadas como desvio padrão com intervalo de confiança de 95%.

Prevemos um alto grau de heterogeneidade, situação onde utilizaremos a estimativa de efeito aleatório (*random effect*) e, caso contrário, usaremos tanto o efeito aleatório quando o fixo (*fixed effect*).

A heterogeneidade será avaliada pelo índice de inconsistência (I^2) e valores de P . Se possível, faremos uma análise estratificada por sexo para isolarmos possíveis fontes de heterogeneidade, já que mulheres apresentam riscos diferentes de desenvolver obesidade, o que pode estar relacionado com mudança da MI.

Caso tenhamos estudos suficientes faremos uma análise de sensibilidade excluindo estudos de pior qualidade ou *outliers* para avaliar o seu impacto no resultado da meta-análise.

A meta-análise será conduzida usando-se o programa Review Manager, versão 5.3. Se a meta-análise não for apropriada, faremos uma tabela para o resumo dos achados utilizando o GRADE-pro, acompanhado de uma explicação narrativa.

8. Meta-viés.

Para investigar viés de publicação, criaremos um *contoured funnel plot* e a assimetria do gráfico será avaliada por inspeção visual e pelo teste de Egger. (HIGIINS e GREEN et al, 2011).

ANEXO E – Concept map

EM PACIENTES COM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS, O USO DE ASG PODE ALTERAR A COMPOSIÇÃO DA MI?			
P	I	C	O
Pacientes com transtornos psiquiátricos	Uso de ASG por qualquer via durante pelo menos 1 semana.	Não uso de ASG	Modificação da composição da microbiota intestinal (MI)
	Atypical Antipsychotic* (PC)		Gastrointestinal microbiome (MESH, DeSC)
	Antipsychotic*, Atypical (PC)		Gastrointestinal Microbiome* (PC)
	Second Generation Antipsychotics (PC)		Microbiome*, Gastrointestinal (PC)
	Antipsychotics, Second Generation (PC)		Gut Microflora (PC)
	Risperidone (MESH - DESC)		Microflora, Gut (PC)
	Olanzapine (MESH – suppl concept)		Microbio*, Gut (PC)
	Ziprasidone (MESH – suppl concept)		Gastrointestinal Flora (PC)
	Clozapine (MESH, DeSC)		Flora, Gastrointestinal (PC)
	Quetiapine (MESH, DeSC)		Gut Flora (PC)
	Aripiprazole (MESH, DeSC)		Flora, Gut (PC)
	Aripiprazol (PC)		Gut micróbio* (PC)
	Paliperidone Palmitate (MESH, DeSC)		Intestinal micróbio* (PC)
	Dopamine D2 Receptor Antagonists (MESH, DeSC)		Gastrointestinal Microbiota* (PC)
	Dopamine Antagonists (MESH, DeSC)		Microbiota*, Gastrointestinal (PC)
	Antipsychotic Agents (MESH, DeSC)		Gastrointestinal Microflora (PC)
	Antipsychotics (PC)		Microflora, Gastrointestinal (PC)
	Antimanic Agents (MESH, DeSC)		Microbio*, intestinal (PC)
	Tranquilizing Agents (MESH)		Intestinal Microflora (PC)
	Tranquilizing Agents, Major (DeSC)		Microflora, intestinal (PC)
	Amisulpride (PC)		Intestinal Flora (PC)
	Asenapine (PC)		Flora, Intestinal (PC)
	Lurasidone (PC)		Intestinal Bacteria* (PC)
	Brexpiprazole (PC)		Intestinal ecosystem (PC)
	Caripiprazine (PC)		Microbiota (MESH)
	lloperidone (PC)		Microbio* (PC)
	Microflora (PC)		
	Bacterial strains (PC)		
	Microbial Ecology (PC)		
	Fecal microbio* (microbiota ou		

	microbiome) (PC)
	Feces microbio* (microbiota ou microbiome) (PC)
	Faecal microbio* (microbiota ou microbiome) (PC)
	Mycobiome (MESH)
	Fecal Bacteria (PC)
	Firmicutes (MESH, DeSC)
	Proteobacteria (MESH, DeSC)
	Actinobacteria (MESH, DeSC)
	Fusobacteria ((MESH, DeSC)
	Cyanobacteria (MESH, DeSC)
	Lactobacillus (MESH, DeSC)
	Lactobacil* (PC)
	Clostridium (MESH, DeSC)
	Eukaryota (MESH, DeSC)
	Archaea (MESH, DeSC)
	Eubacterium ((MESH, DeSC)
	Enterococci (PC)
	Bacteroides (MESH, DeSC)
	Bacteroidetes (PC)
	Escherichia coli (MESH, DeSC)
	Listeria (MESH)
	Enterobacteriaceae (MESH, DeSC)
	Bifidobacterium (MESH, DeSC)
	Bifidobacteria (PC)
	Eubacteria (PC)
	Verrumicrobia (PC)
	Campilobacter (PC)
	Porphiromonas (PC)
	RNA, Ribosomal, 16S (MESH)
	16S rRNA (PC)
	RNA, Ribosomal, 23S (MESH)
	23S rRNA (PC)
	RNA, Ribosomal, 5S (MESH)
	5S rRNA (PC)
	16S rRNA (adenine(1518)-N(6)-adenine(1519)-N(6))-dimethyltransferase (MESH)

		SSU rRNA (PC)
		Small Subunit rRNA (PC)
		Rec A Recombinases (MESH)
		RecA gene (PC)
		Probiotics (MESH, DeSC)
		Probiotic (PC)
		Dysbiosis (MESH)
		Dysbioses (PC)
		Gut Dysbios* (PC)
		Microbiota Dysbiosi* (PC)
		Pathobionts (PC)
		Fecal bacterial (PC)
		Operational Taxonomic Unit (PC)
		Xenobiotc (PC)
		Xenobiotcs (PC)

Quadro 5 - Mapa Conceitual. Não foram estabelecidos termos de entrada para as colunas P e C, como já explicado no texto. PC = palavra-chave. MESH = vocabulário controlado para PubMed. DesC = vocabulário controlado para BVS.

ANEXO F – Estratégias de busca nos bancos de dados.

1. PubMed

Foram realizadas 3 buscas diferentes, expandindo-se o número de descritores:

Busca 1 pela base de dados PubMed

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intervention</i>)	((antipsychotic) OR neuroleptic)
O (<i>Outcome</i>)	(microbiota) OR microbiome
I AND O	((antipsychotic) OR neuroleptic) AND ((microbiota) OR microbiome)
Resultado: 13 trabalhos -> 7 de potencial interesse	

Busca 2 pela base de dados PubMed

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intervention</i>)	((((((((((((((((((antipsychotic) OR neuroleptic) OR "Atypical Antipsychotic*") OR "Antipsychotic*, Atypical") OR "Second Generation Antipsychotics") OR "Antipsychotics, Second Generation ") OR Risperidone) OR Olanzapine) OR Ziprasidone) OR Clozapine) OR Quetiapine) OR Aripiprazole) OR Paliperidone Palmitate) OR Dopamine D2 Receptor Antagonists) OR Dopamine Antagonists) OR Antipsychotic Agents) OR Antimanic Agents) OR Tranquilizing Agents
O (<i>Outcome</i>)	(microbiota) OR microbiome
I AND O	((((((((((((((((((((((antipsychotic) OR neuroleptic) OR "Atypical Antipsychotic*") OR "Antipsychotic*, Atypical") OR "Second Generation Antipsychotics") OR "Antipsychotics, Second Generation ") OR Risperidone) OR Olanzapine) OR Ziprasidone) OR Clozapine) OR Quetiapine) OR Aripiprazole) OR Paliperidone Palmitate) OR Dopamine D2 Receptor Antagonists) OR Dopamine Antagonists) OR Antipsychotic Agents) OR Antimanic Agents) OR Tranquilizing Agents)) AND (((microbiota) OR microbiome))
Resultado: 13 trabalhos -> 9 de potencial interesse	

	"Lactobacil*") OR clostridium) OR eukaryote) OR archaea) OR eubacterium) OR "Enterococci") OR bacteroides) OR "Bacteroidetes") OR escherichia coli) OR listeria) OR enterobacteriaceae) OR bifidobacterium) OR "Bifidobacteria") OR "Eubacteria") OR "Verrumicrobia") OR "Campilobacter") OR "Porphiromonas") OR rna, ribosomal, 16s) OR "16S rRNA") OR rna, ribosomal, 23s) OR "23S rRNA") OR rna, ribosomal, 5s) OR "5S rRNA") OR 16s rna AND (adenine AND (1518) AND -N AND (6) AND adenine AND (1519) AND -N AND (6)) AND dimethyltransferase) OR "SSU rRNA") OR "Small Subunit rRNA") OR rec a recombinases) OR "RecA gene") OR probiotics) OR "Probiotic") OR disbiosis) OR "Gut Dysbios*") OR "Microbiota Dysbiosi*") OR "Pathobionts") OR "Fecal bacteria*") OR "Operational Taxonomic Unit") OR "Xenobiotc") OR "Xenobiotcs")
Resultado: 20 trabalhos -> 8 de potencial interesse	

2. PsycINFO

Busca 1 pela base de dados PsycINFO

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intention</i>)	((Any Field : (antipsychotic)) OR (Any Field : (antipsychotics)) OR (Any Field : (neuroleptic)) OR (Any Field : (neuroleptics)))
O (<i>Outcome</i>)	(Any Field : (microbiota)) OR (Any Field : (microbiome)))
I AND O	((Any Field : (microbiota)) OR (Any Field : (microbiome))) AND ((Any Field : (antipsychotic)) OR (Any Field : (antipsychotics)) OR (Any Field : (neuroleptic)) OR (Any Field : (neuroleptics))))
Resultado: 5 trabalhos -> 1 de potencial interesse	

Busca 2 pela base de dados PsycINFO

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intention</i>)	(Any Field:(antipsychotic)) OR (Any Field:(neuroleptic)) OR (Any Field:(antipsychotics)) OR (Any Field:(neuroleptics)) OR (Any Field:("Atypical Antipsychotic")) OR (Any Field:("Atypical Antipsychotics")) OR (Any Field:("Second Generation Antipsychotics")) OR (Any Field:("Second Generation Antipsychoticss")) OR (Any Field:(Risperidone)) OR (Any Field:(Olanzapine)) OR (Any Field:(Ziprasidone)) OR (Any Field:(Clozapine)) OR (Any Field:(Quetiapine)) OR (Any Field:(Aripiprazole)) OR (Any Field:(Paliperidone Palmitate)) OR (Any Field:("Dopamine D2 Receptor

	Antagonists")) OR (Any Field:("Dopamine Antagonists")) OR (Any Field:("Antipsychotic Agents")) OR (Any Field:("Antimanic Agents")) OR (Any Field:("Tranquilizing Agents"))
O (<i>Outcome</i>)	(Any Field:("gastrointestinal microbiome")) OR (Any Field:("Intestinal Bacteria")) OR (Any Field:("Intestinal Bacterial")) OR (Any Field:("Intestinal ecosystem")) OR (Any Field:(microbiota)) OR (Any Field:("Microflora")) OR (Any Field:("Bacterial strains")) OR (Any Field:("Microbial Ecology")) OR (Any Field:("Fecal microbiota")) OR (Any Field:("Fecal microbiome")) OR (Any Field:("Feces microbiota")) OR (Any Field:("Feces microbiome")) OR (Any Field:("Faecal microbiota")) OR (Any Field:("Faecal microbiome")) OR (Any Field:(mycobiome)) OR (Any Field:("Fecal Bacteria")) OR (Any Field:(firmicutes)) OR (Any Field:(proteobacteria)) OR (Any Field:(actinobacteria)) OR (Any Field:(fusobacteria)) OR (Any Field:(cyanobacteria)) OR (Any Field:(lactobacillus)) OR (Any Field:("Lactobacilli")) OR (Any Field:(clostridium)) OR (Any Field:(eukaryote)) OR (Any Field:(archaea)) OR (Any Field:(eubacterium)) OR (Any Field:("Enterococci")) OR (Any Field:(bacteroides)) OR (Any Field:("Bacteroidetes")) OR (Any Field:("escherichia coli")) OR (Any Field:(listeria)) OR (Any Field:(enterobacteriaceae)) OR (Any Field:(bifidobacterium)) OR (Any Field:("Bifidobacteria")) OR (Any Field:("Eubacteria")) OR (Any Field:("Verrumicrobia")) OR (Any Field:("Campilobacter")) OR (Any Field:("Porphiromonas")) OR (Any Field:("rna, ribosomal, 16s")) OR (Any Field:("16S rRNA")) OR (Any Field:("rna, ribosomal, 23s")) OR (Any Field:("23S rRNA")) OR (Any Field:("rna, ribosomal, 5s")) OR (Any Field:("5S rRNA")) OR (Any Field:("16s rrnaadenine(1518)N(6)adenine(1519)N6")) OR (Any Field:(dimethyltransferase)) OR (Any Field:("SSU rRNA")) OR (Any Field:("Small Subunit rRNA")) OR (Any Field:("rec a recombinases")) OR (Any Field:("RecA gene")) OR (Any Field:(probiotics)) OR (Any Field:("Probiotic")) OR (Any Field:(dysbiosis)) OR (Any Field:(dysbioses)) OR (Any Field:("Gut Dysbiosis*")) OR (Any Field:("Gut Dysbioses*")) OR (Any Field:("Microbiota Dysbiosis")) OR (Any Field:("Microbiota Dysbioses")) OR (Any Field:("Pathobionts")) OR (Any Field:("Fecal bacteria")) OR (Any Field:("Xenobiotc")) OR (Any Field:("Xenobiotcs")) OR (Any Field:("Fecal bacterial")) OR (Any Field:("Operational Taxonomic Unit"))
I AND O	((Any Field:("gastrointestinal microbiome")) OR (Any Field:("Intestinal Bacteria")) OR (Any Field:("Intestinal Bacterial")) OR (Any Field:("Intestinal ecosystem")) OR (Any Field:(microbiota)) OR (Any Field:("Microflora")) OR (Any Field:("Bacterial strains")) OR (Any Field:("Microbial Ecology")) OR (Any Field:("Fecal microbiota")) OR (Any Field:("Fecal microbiome")) OR (Any

	<p>Field:("Feces microbiota")) OR (Any Field:("Feces microbiome")) OR (Any Field:("Faecal microbiota")) OR (Any Field:("Faecal microbiome")) OR (Any Field:(mycobiome)) OR (Any Field:("Fecal Bacteria")) OR (Any Field:(firmicutes)) OR (Any Field:(proteobacteria)) OR (Any Field:(actinobacteria)) OR (Any Field:(fusobacteria)) OR (Any Field:(cyanobacteria)) OR (Any Field:(lactobacillus)) OR (Any Field:("Lactobacilli")) OR (Any Field:(clostridium)) OR (Any Field:(eukaryote)) OR (Any Field:(archaea)) OR (Any Field:(eubacterium)) OR (Any Field:("Enterococci")) OR (Any Field:(bacteroides)) OR (Any Field:("Bacteroidetes")) OR (Any Field:("escherichia coli")) OR (Any Field:(listeria)) OR (Any Field:(enterobacteriaceae)) OR (Any Field:(bifidobacterium)) OR (Any Field:("Bifidobacteria")) OR (Any Field:("Eubacteria")) OR (Any Field:("Verrumicrobia")) OR (Any Field:("Campilobacter")) OR (Any Field:("Porphiromonas")) OR (Any Field:("rna, ribosomal, 16s")) OR (Any Field:("16S rRNA")) OR (Any Field:("rna, ribosomal, 23s")) OR (Any Field:("23S rRNA")) OR (Any Field:("rna, ribosomal, 5s")) OR (Any Field:("5S rRNA")) OR (Any Field:("16s rnaadenine(1518)N(6)adenine(1519)N6")) OR (Any Field:(dimethyltransferase)) OR (Any Field:("SSU rRNA")) OR (Any Field:("Small Subunit rRNA")) OR (Any Field:("rec a recombinases")) OR (Any Field:("RecA gene")) OR (Any Field:(probiotics)) OR (Any Field:("Probiotic")) OR (Any Field:(dysbiosis)) OR (Any Field:(dysbioses)) OR (Any Field:("Gut Dysbiosis*")) OR (Any Field:("Gut Dysbioses*")) OR (Any Field:("Microbiota Dysbiosis")) OR (Any Field:("Microbiota Dysbioses")) OR (Any Field:("Pathobionts")) OR (Any Field:("Fecal bacteria")) OR (Any Field:("Xenobiotc")) OR (Any Field:("Xenobiotcs")) OR (Any Field:("Fecal bacterial")) OR (Any Field:("Operational Taxonomic Unit")) AND ((Any Field:(antipsychotic)) OR (Any Field:(neuroleptic)) OR (Any Field:(antipsychotics)) OR (Any Field:(neuroleptics)) OR (Any Field:("Atypical Antipsychotic")) OR (Any Field:("Atypical Antipsychotics")) OR (Any Field:("Second Generation Antipsychotics")) OR (Any Field:("Second Generation Antipsychoticss")) OR (Any Field:(Risperidone)) OR (Any Field:(Olanzapine)) OR (Any Field:(Ziprasidone)) OR (Any Field:(Clozapine)) OR (Any Field:(Quetiapine)) OR (Any Field:(Aripiprazole)) OR (Any Field:(Paliperidone Palmitate)) OR (Any Field:("Dopamine D2 Receptor Antagonists")) OR (Any Field:("Dopamine Antagonists")) OR (Any Field:("Antipsychotic Agents")) OR (Any Field:("Antimanic Agents")) OR (Any Field:("Tranquilizing Agents"))</p>
<p>Resultado: 12 trabalhos -> 3 de potencial interesse</p>	

Busca 3 pela base de dados PsycINFO

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Interention</i>)	(Any Field:(antipsychoti)) OR (Any Field:(antipsychotis)) OR (Any Field:(neuroleptic)) OR (Any Field:(neuroleptics)) OR (Any Field:(risperidone)) OR (Any Field:(olanzapine)) OR (Any Field:(clozapine)) OR (Any Field:(quetiapine)) OR (Any Field:(aripiprazole)) OR (Any Field:(ziprasidone)) OR (Any Field:(paliperidone))
O (<i>Outcome</i>)	(Any Field:(microbiota)) OR (Any Field:(microbiome)) OR (Any Field:(dysbiosis)) OR (Any Field:(dysbioses)) OR (Any Field:("Operational Taxonomic Unit")) OR (Any Field:("16S rRNA")) OR (Any Field:(xenobiotic)) OR (Any Field:(xenobiotics))
I AND O	((Any Field:(microbiota)) OR (Any Field:(microbiome)) OR (Any Field:(dysbiosis)) OR (Any Field:(dysbioses)) OR (Any Field:("Operational Taxonomic Unit")) OR (Any Field:("16S rRNA")) OR (Any Field:(xenobiotic)) OR (Any Field:(xenobiotics))) AND ((Any Field:(antipsychoti)) OR (Any Field:(antipsychotis)) OR (Any Field:(neuroleptic)) OR (Any Field:(neuroleptics)) OR (Any Field:(risperidone)) OR (Any Field:(olanzapine)) OR (Any Field:(clozapine)) OR (Any Field:(quetiapine)) OR (Any Field:(aripiprazole)) OR (Any Field:(ziprasidone)) OR (Any Field:(paliperidone)))
Resultado: 8 trabalhos -> 3 de potencial interesse	

3. Scopus

Busca 1 pela base de dados SCOPUS

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Interention</i>)	TITLE-ABS-KEY (antipsychotic* OR neuroleptic*
O (<i>Outcome</i>)	TITLE-ABS-KEY (microbiota OR microbiome)
I AND O	(TITLE-ABS-KEY (antipsychotic* OR neuroleptic*)) AND (TITLE-ABS-KEY (microbiota OR microbiome))
Resultado: 18 trabalhos -> 8 de potencial interesse	

Busca 2 pela base de dados SCOPUS

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intervention</i>)	(TITLE-ABS-KEY (antipsychotic* OR neuroleptic* OR "Atypical Antipsychotic*" OR "Antipsychotic*, Atypical" OR "Second Generation Antipsychotic*" OR "Antipsychotic*, Second Generation " OR risperidone OR olanzapine OR ziprasidone OR clozapine OR quetiapine OR aripiprazole)) OR (TITLE-ABS-KEY (paliperidone palmitate OR dopamine d2 receptor antagonists OR dopamine antagonists OR antipsychotic agents OR antimanic agents OR tranquilizing agents))
O (<i>Outcome</i>)	(TITLE-ABS-KEY ("gastrointestinal microbiome" OR "Intestinal Bacteria" OR "Intestinal Bacterial" OR "Intestinal ecosystem" OR microbiota OR "Microflora" OR "Bacterial strains" OR "Microbial Ecology" OR "Fecal microbio*" OR "Feces microbio*" OR "Faecal microbio*")) OR (TITLE-ABS-KEY (mycobiome OR "Fecal Bacteria" OR firmicutes OR proteobacteria OR actinobacteria OR fusobacteria OR cyanobacteria OR lactobacillus OR "Lactobacil*" OR clostridium OR eukaryote OR archaea OR eubacterium OR "Enterococci" OR bacteroides OR "Bacteroidetes")) OR (TITLE-ABS-KEY ("escherichia coli" OR listeria OR enterobacteriaceae OR bifidobacterium OR "Bifidobacteria" OR "Eubacteria" OR "Verrumicrobia" OR "Campilobacter" OR "Porphiromonas")) OR (TITLE-ABS-KEY ("rna, ribosomal, 16s" OR "16S rRNA" OR "rna, ribosomal, 23s" OR "23S rRNA" OR "rna, ribosomal, 5s" OR "5S rRNA" OR "16s rRNA-(adenine-(1518)-N-(6)-adenine-(1519)-N AND (6)-dimethyltransferase" OR "SSU rRNA" OR "Small Subunit rRNA")) OR #!! OR (TITLE-ABS-KEY ("rec a recombinases" OR "RecA gene" OR probiotics OR "Probiotic" OR disbiosis OR dysbiosis OR "Gut Dysbios*" OR "Microbiota Dysbiosi*" OR "Pathobionts" OR "Fecal bacteria*" OR "Operational Taxonomic Unit" OR "Xenobiotc" OR "Xenobiotcs"))
I AND O	((TITLE-ABS-KEY (antipsychotic* OR neuroleptic* OR "Atypical Antipsychotic*" OR "Antipsychotic*, Atypical" OR "Second Generation Antipsychotic*" OR "Antipsychotic*, Second Generation " OR risperidone OR olanzapine OR ziprasidone OR clozapine OR quetiapine OR aripiprazole)) OR (TITLE-ABS-KEY (paliperidone palmitate OR dopamine d2 receptor antagonists OR dopamine antagonists OR antipsychotic agents OR antimanic agents OR tranquilizing agents))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("gastrointestinal microbiome" OR "Intestinal Bacteria" OR "Intestinal Bacterial" OR "Intestinal ecosystem" OR microbiota OR "Microflora" OR "Bacterial strains" OR "Microbial Ecology" OR "Fecal microbio*" OR "Feces microbio*" OR "Faecal microbio*")) OR (TITLE-ABS-KEY (mycobiome OR "Fecal Bacteria" OR firmicutes OR proteobacteria OR actinobacteria OR fusobacteria OR cyanobacteria OR

	<p>lactobacillus OR "Lactobacil*" OR clostridium OR eukaryote OR archaea OR eubacterium OR "Enterococci" OR bacteroides OR "Bacteroidetes")) OR (TITLE-ABS-KEY ("escherichia coli" OR listeria OR enterobacteriaceae OR bifidobacterium OR "Bifidobacteria" OR "Eubacteria" OR "Verrumicrobia" OR "Campilobacter" OR "Porphiromonas")) OR (TITLE-ABS-KEY ("rna, ribosomal, 16s" OR "16S rRNA" OR "rna, ribosomal, 23s" OR "23S rRNA" OR "rna, ribosomal, 5s" OR "5S rRNA" OR "16s rRNA-(adenine-(1518)-N-(6)-adenine-(1519)-N AND (6)-dimethyltransferase" OR "SSU rRNA" OR "Small Subunit rRNA")) OR #!! OR (TITLE-ABS-KEY ("rec a recombinases" OR "RecA gene" OR probiotics OR "Probiotic" OR disbiosis OR dysbiosis OR "Gut Dysbios*" OR "Microbiota Dysbiosi*" OR "Pathobionts" OR "Fecal bacteria*" OR "Operational Taxonomic Unit" OR "Xenobiotc" OR "Xenobiotcs")))</p>
Resultado: 279 trabalhos -> 10 de potencial interesse	

4. Web of Science

Busca 1 pela base de dados Web of Science

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intervention</i>)	TS=(antipsychotic* OR neuroleptic*OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR quetiapine OR aripiprazole OR ziprasidone OR paliperidone)
O (<i>Outcome</i>)	TS=(microbiota OR microbioma OR dysbios* OR "Operational Taxonomic Unit" OR xenobiotic*)
I AND O	TS=(antipsychotic* OR neuroleptic*OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR quetiapine OR aripiprazole OR ziprasidone OR paliperidone) AND TS=(microbiota OR microbioma OR dysbios* OR "Operational Taxonomic Unit" OR xenobiotic*)
Resultado: 10 trabalhos -> 7 de potencial interesse	

5. Cochrane

Busca 1 pela base de dados Cochrane

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intervention</i>)	("Atypical Antipsychotic" OR "Atypical Antipsychotics" OR "Second Generation Antipsychotics" OR "Second Generation Antipsychotic" OR Risperidone (MESH) OR "Risperidone" OR Olanzapine OR Ziprasidone OR

	Clozapine (MESH) OR Clozapine OR Quetiapine Fumarate (MESH) OR Quetiapine OR Aripiprazole (MESH) OR Aripiprazole OR Paliperidone Palmitate (MESH) OR "Paliperidone Palmitate" OR Dopamine D2 Receptor Antagonists (MESH) OR "Dopamine D2 Receptor Antagonists" OR Dopamine Antagonists (MESH) OR "Dopamine Antagonists" OR Antipsychotic Agents (MESH) OR "Antipsychotic Agents" OR Antimanic Agents (MESH) OR "Antimanic Agents" OR Tranquilizing Agents (MESH) OR "Tranquilizing Agents")
O (<i>Outcome</i>)	(gastrointestinal microbiome (MESH) OR "gastrointestinal microbiome" OR "Intestinal Bacteria" OR "Intestinal Bacterial" OR "Intestinal ecosystem" OR microbiota (MESH) OR "microbiota" OR "Microflora" OR "Bacterial strains" OR "Microbial Ecology" OR "Fecal microbiota" OR "Fecal microbiome" OR "Feces microbiota" OR "Feces microbiota" OR "Faecal microbiota" OR Faecal microbiome OR mycobiome OR "Fecal Bacteria" OR firmicutes (MESH) OR "firmicute" OR proteobacteria (MESH) OR "proteobacteria" OR actinobacteria (MESH) "actinobacteria" OR fusobacteria (MESH) "fusobacteria" OR cyanobacteria (MESH) OR "cyanobacteria" OR lactobacillus (MESH) OR "Lactobacillus" OR "Lactobacili" OR clostridium (MESH) OR "clostridium" OR eukaryote (MESH) OR "eukaryote" OR archaea (MESH) OR "archaea" OR eubacterium (MESH) OR "eubacterium" OR "Enterococci") OR bacteroides (MESH) OR "bacteroides" OR "Bacteroidetes" OR escherichia coli (MESH) OR "Escherichia coli" OR listeria (MESH) OR "listeria" OR enterobacteriaceae (MESH) OR "enterobacteriaceae" OR Bifidobacterium (MESH) OR "Bifidobacterium" OR "Bifidobacteria" OR "Eubacteria" OR "Verrumicrobia" OR "Campilobacter" OR "Porphiromonas" OR rna, ribosomal, 16s (MESH) OR "rna, ribosomal, 16s" OR "16S rRNA" OR rna, ribosomal, 23s (MESH) OR "rna, ribosomal, 23s" OR "23S rRNA" OR rna, ribosomal, 5s (MESH) OR "rna, ribosomal, 5s" OR "5S rRNA" OR "16S rRNA (adenine(1518)-N(6)-adenine(1519)-N(6))-dimethyltransferase" OR "SSU rRNA" OR "Small Subunit rRNA" OR rec a recombinases (MESH) "rec a recombinases" OR "RecA gene" OR probiotics (MESH) OR "probiotics" OR "Probiotic" OR "Dysbiosis" (MESH) OR "Dysbiosis" OR "Gut Dysbiosis" OR "Gut Dysbioses" OR "Microbiota Dysbiosis" OR "Microbiota Dysbioses" OR "Pathobionts" OR "Fecal bacterial" OR "Operational Taxonomic Unit" OR "Xenobiotc" OR "Xenobiotcs".
I AND O	(("Atypical Antipsychotic" OR "Atypical Antipsychotics" OR "Second Generation Antipsychotics" OR "Second Generation Antipsychotic" OR Risperidone (MESH) OR "Risperidone" OR Olanzapine OR Ziprasidone OR Clozapine (MESH) OR Clozapine OR Quetiapine Fumarate (MESH) OR Quetiapine OR Aripiprazole (MESH) OR Aripiprazole OR Paliperidone

	<p>Palmitate (MESH) OR "Paliperidone Palmitate" OR Dopamine D2 Receptor Antagonists (MESH) OR "Dopamine D2 Receptor Antagonists" OR Dopamine Antagonists (MESH) OR "Dopamine Antagonists" OR Antipsychotic Agents (MESH) OR "Antipsychotic Agents" OR Antimanic Agents (MESH) OR "Antimanic Agents" OR Tranquilizing Agents (MESH) OR "Tranquilizing Agents") AND (gastrointestinal microbiome (MESH) OR "gastrointestinal microbiome" OR "Intestinal Bacteria" OR "Intestinal Bacterial" OR "Intestinal ecosystem" OR microbiota (MESH) OR "microbiota" OR "Microflora" OR "Bacterial strains" OR "Microbial Ecology" OR "Fecal microbiota" OR "Fecal microbiome" OR "Feces microbiota" OR "Feces microbiota" OR "Faecal microbiota" OR Faecal microbiome OR mycobiome OR "Fecal Bacteria" OR firmicutes (MESH) OR "firmicute" OR proteobacteria (MESH) OR "proteobacteria" OR actinobacteria (MESH) "actinobacteria" OR fusobacteria (MESH) "fusobacteria" OR cyanobacteria (MESH) OR "cyanobacteria" OR lactobacillus (MESH) OR "Lactobacillus" OR "Lactobacili" OR clostridium (MESH) OR "clostridium" OR eukaryote (MESH) OR "eukaryote" OR archaea (MESH) OR "archaea" OR eubacterium (MESH) OR "eubacterium" OR "Enterococci") OR bacteroides (MESH) OR "bacteroides" OR "Bacteroidetes" OR escherichia coli (MESH) OR "Escherichia coli" OR listeria (MESH) OR "listeria" OR enterobacteriaceae (MESH) OR "enterobacteriaceae" OR Bifidobacterium (MESH) OR "Bifidobacterium" OR "Bifidobacteria" OR "Eubacteria" OR "Verrumicrobia" OR "Campilobacter" OR "Porphiromonas" OR rna, ribosomal, 16s (MESH) OR "rna, ribosomal, 16s" OR "16S rRNA" OR rna, ribosomal, 23s (MESH) OR "rna, ribosomal, 23s" OR "23S rRNA" OR rna, ribosomal, 5s (MESH) OR "rna, ribosomal, 5s" OR "5S rRNA" OR "16S rRNA (adenine(1518)-N(6)-adenine(1519)-N(6))-dimethyltransferase" OR "SSU rRNA" OR "Small Subunit rRNA" OR rec a recombinases (MESH) "rec a recombinases" OR "RecA gene" OR probiotics (MESH) OR "probiotics" OR "Probiotic" OR "Dysbiosis" (MESH) OR "Dysbiosis" OR "Gut Dysbiosis" OR "Gut Dysbioses" OR "Microbiota Dysbiosis" OR "Microbiota Dysbioses" OR "Pathobionts" OR "Fecal bacterial" OR "Operational Taxonomic Unit" OR "Xenobiotc" OR "Xenobiotcs".</p>
<p>Resultado: 122 trabalhos -> 0 de potencial interesse</p>	

6. LILACS/BVS

Busca 1 pela base de dados LILACS/BVS

COMPONENTE	TERMOS DE ENTRADA
I (<i>Intervention</i>)	: antipsychotic OR antipsychotics OR neuroleptic OR neuroleptics OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR quetiapine OR aripiprazole OR ziprasidone OR paliperidone
O (<i>Outcome</i>)	microbiota OR microbiome OR dysbiosis OR dysbioses OR "Operational Taxonomic Unit" OR "16S rRNA" OR xenobiotic OR xenobiotics
I AND O	(antipsychotic OR antipsychotics OR neuroleptic OR neuroleptics OR risperidone OR olanzapine OR clozapine OR quetiapine OR aripiprazole OR ziprasidone OR paliperidone) AND (microbiota OR microbiome OR dysbiosis OR dysbioses OR "Operational Taxonomic Unit" OR "16S rRNA" OR xenobiotic OR xenobiotics)
Resultado: 339 trabalhos -> 6 de potencial interesse	

ANEXO G – Ferramenta ROBINS – I aplicada para Flowers et al, 2016.

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	Humanos com qualquer transtorno psiquiátrico segundo critérios uniformizados explícitos correntes na época do estudo (ex: DSM ou CID). Sem restrição de idade, sexo ou setting. Serão excluídos trabalhos com pacientes que façam uso de antipsicóticos para outras condições. Não serão considerados estudos com pacientes gestantes.
Experimental intervention	Uso de antipsicóticos de segunda geração (ASG) (risperidona, olanzapina, ziprasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, amisuprida, bexiprazol, cariprazina, iloperidona, lurasidona, paliperidona) por qualquer via e por qualquer período de tempo; com especificação da frequência de administração. Serão excluídos estudos onde haja a troca de medicações, mesmo que pertencentes a mesma classe.
Comparator	Os dados da intervenção deverão ser comparados com o não uso de antipsicóticos de segunda geração.
Outcomes	Alterações da composição da microbiota intestinal associadas ao uso de antipsicóticos de segunda geração.

List the confounding domains relevant to all or most studies

- Diagnóstico de base e gravidade.
- Presença de comorbidades.
- Idade do paciente.
- Características antropométricas.
- Status socio-econômico
- Uso prévio de antipsicótico típico ou atípico.
- Adesão ao tratamento.

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

- Uso de antibióticos.
- Uso de outras medicações.
- Uso de probióticos.
- Dieta.
- Atividade física.

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	Pacientes após desencadeado o primeiro episódio psicótico, virgens de tratamento com idade entre 18 e 26 anos, com IMC basal comparável, do mesmo nível socioeconômico e submetidos à mesma dieta e nível de atividade física. Serão excluídos pacientes: em uso do ASG para outras condições clínicas; em uso de qualquer outra medicação; em uso de drogas lícitas ou ilícitas; gestantes; que apresentem comorbidades.
Experimental intervention	Uso de antipsicóticos de segunda geração (risperidona, olanzapina, ziprasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, amilsuprida, bexpirazol, cariprazina, iloperidona, lurasidona, paliperidona).
Comparator	Uso de placebo.

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Abundância diferencial de OTUs pelo LEfSe. Variação do índice de Simpson. Distância de Yue and Clayton.

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

“We used analysis of molecular variance (AMOVA) to compare microbial communities between medication groups. Differentially abundant OTUs between treatment groups were identified using linear discriminant analysis (LDA) effect size (LEfSe) analysis. For significant OTUs defined by LEfSe analysis, we performed a regression to adjust for age, BMI, and gender. Alpha diversity for each subject was measured using an inverse Simpson’s Diversity estimate. The second linear regression was adjusted for age, BMI, and benzodiazepine use but compared diversity estimates to medication and gender cohorts.”

“we calculated the beta diversity using the Yue and Clayton distance (θ_{YC}).”

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information
Diagnóstico de base e gravidade.	Sim	Não	Não	Favorece a intervenção (somente se for mais grave, pois pode levar ao uso de ASG com mais frequência)
Presença de comorbidades.	Sim	Não	Não	
Idade do paciente.	Sim	Não	Não	

Características antropométricas.	Sim	Não	Sim	
Status socio-econômico	Sim	Não	Não	
Uso prévio de antipsicótico típico ou atípico.	Sim	Não	Não	Favorece o comparador no caso de o grupo de comparação já ter feito uso de ASG antes.
Adesão ao tratamento	Sim	Não	Não	
Gênero	Sim	Não	Sim	

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important

Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
Uso de antibióticos.	Sim (não houve uso)	Favour experimental / Favour comparator / No information
Uso de outras medicações.	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
Uso de probióticos.	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
Dieta.	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
Atividade física.	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important

Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
<p>1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?</p> <p>If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered</p>	<p>Não está claro se os pacientes estavam iniciando ou não o tratamento. Parece que eram pacientes que já estavam em tratamento com ASG.</p> <p>Não há informação sobre comorbidades ou sobre nível sócio-econômico. Idade (incluíram alguns idosos que já podem ter MI diferente de adultos).</p>	<p>Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u></p>
<p>If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:</p>		
<p>1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?</p> <p>If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p>If Y/PY, go to question 1.3.</p>	<p>Não houve seguimento por ter sido intervenção única..</p>	<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>

<p>1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?</p> <p>If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p>If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)</p>		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
<p>1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?</p>	<p>Controlaram para alguns fatores (ex: idade, sexo e IMC). Relataram a possibilidade de gravidade do quadro e de benzodiazepínicos, porém não deixaram explícito se controlaram ou não.</p>	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
<p>1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?</p>		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
<p>1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?</p>	<p>Estudo transversal</p>	<u>NA</u> / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
<p>1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?</p>	<p>Não controlaram todos os fatores de confusão, mas houve controle para alguns fatores como idade, sexo e medicações concomitantes.</p>	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Já são conhecidas as influências de alguns fatores, como a dieta, na MI. Porém, outros fatores de confusão (ex: medicações concomitantes, comorbidades, gravidade da doença), não tem bem definida a influência na MI.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study		
<p>2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?</p> <p>If N/PN to 2.1: go to 2.4</p> <p>2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?</p> <p>2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?</p>	<p>Como a avaliação foi pontual numa coorte, foi relatado que a escolha dos participantes se baseava somente no uso ou não uso de ASG, sem referir tempo de uso</p>	<p>Y / PY / PN / N / NI</p> <p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p> <p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Não há informações quanto ao tempo de uso de ASG.	Y / PY / PN / N / NI

2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	Estavam em uso de ASG, mas sem informações quanto a qual ASG, dose, via de administração ou tempo de uso.	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Os pacientes estavam em uso de ASG e os controles não faziam uso de ASG.	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Somente o benzodiazepínico foi diferente.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Não se aplica.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / <u>NI</u>
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Não se aplica.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / <u>NI</u>
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	Não se aplica.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / <u>NI</u>

Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	--

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	117 participantes: 49 (ASG) e 68 (controles). Foram disponibilizados dados de todos.	Y / PY / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / PN / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y/PY</u> / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y/PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Sabia, mas o método de avaliação da MI não é influenciado por isso.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		<u>Low</u> / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / <u>Towards null</u> / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	Como muitos dados não estão claros no artigo (ex: tempo de uso da medicação, nível sócio-econômico, dieta, presença de comorbidades), não fica claro se todos os dados foram mesmo reportados.	
7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

ANEXO H - Ferramenta ROBINS-I aplicada ao estudo de Bahr et al (2015a).

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	Humanos com qualquer transtorno psiquiátrico segundo critérios uniformizados explícitos correntes na época do estudo (ex: DSM ou CID). Sem restrição de idade, sexo ou setting. Serão excluídos trabalhos com pacientes que façam uso de antipsicóticos para outras condições. Não serão considerados estudos com pacientes gestantes.
Experimental intervention	Uso de antipsicóticos de segunda geração (ASG) (risperidona, olanzapina, ziprasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, amisuprida, bexiprazol, cariprazina, iloperidona, lurasidona, paliperidona) por qualquer via e por qualquer período de tempo; com especificação da frequência de administração. Serão excluídos estudos onde haja a troca de medicações, mesmo que pertencentes a mesma classe.
Comparator	Os dados da intervenção deverão ser comparados com o não uso de antipsicóticos de segunda geração.
Outcomes	Alterações da composição da microbiota intestinal associadas ao uso de antipsicóticos de segunda geração.

List the confounding domains relevant to all or most studies

- Diagnóstico de base e gravidade.
- Presença de comorbidades.
- Idade do paciente.
- Características antropométricas.
- Status socio-econômico
- Uso prévio de antipsicótico típico ou atípico.
- Adesão ao tratamento.

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

- Uso de antibióticos.
- Uso de outras medicações.
- Uso de probióticos.
- Dieta.
- Atividade física.

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	Pacientes após desencadeado o primeiro episódio psicótico, virgens de tratamento com idade entre 18 e 26 anos, com IMC basal comparável, do mesmo nível socioeconômico e submetidos à mesma dieta e nível de atividade física. Serão excluídos pacientes: em uso do ASG para outras condições clínicas; em uso de qualquer outra medicação; em uso de drogas lícitas ou ilícitas; gestantes; que apresentem comorbidades.
Experimental intervention	Uso de antipsicóticos de segunda geração (risperidona, olanzapina, ziprasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, amilsuprida, bexiprazol, cariprazina, iloperidona, lurasidona, paliperidona).
Comparator	Uso de placebo.

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Abundância diferencial de OTUs pelo LEfSe. Variação do índice de Shanon. Contagem de espécies observadas. Variação da diversidade filogenética. Distância filogenética de UniFrac.

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

A diversidade beta foi avaliada a partir do *unweighted* UniFrac e posteriormente analisada usando `compare_categories.py`. A abundância relativa das OTUs foi avaliada por três métodos: *metastats comparison*, algoritmo de Random Forest e LEfSe

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information
Diagnóstico de base e gravidade.	Sim	Não	Não	
Presença de comorbidades.	Sim	Não	Sim	
Idade do paciente.	Sim	Não	Sim	
Características antropométricas.	Sim	Não	Sim	

Status socio-econômico	Sim	Não	Não	
Uso prévio de antipsicótico típico ou atípico.	Sim	Não	Não (BT) Sim (BL)	Favorece o comparador no caso de o grupo de comparação já ter feito uso de ASG antes.
Adesão ao tratamento	Sim	Não	Não (BT) Sim (BL)	
Gênero	Sim	Sim (eram somente meninos)	Sim	

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important

Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that "no statistically significant association" is not the same as "not predictive".

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
Uso de antibióticos.	Sim (eram excluídos quando faziam uso)	Favour experimental / Favour comparator / No information
Uso de outras medicações.	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
Uso de probióticos.	Não	Favour experimental / Favour comparator / No information
Dieta.	Sim	Favour experimental / Favour comparator / No information
Atividade física.	Sim	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	BT: BL: não há esse dado	Y / PY / <u>PN / N</u> BT: PN BL: PN

<p>1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?</p> <p>If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p>If Y/PY, go to question 1.3.</p>	<p>Não houve seguimento por ter sido intervenção única. Porém, não sabemos quanto tempo de ASG os pacientes tinham.</p>	<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>
<p>1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?</p> <p>If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6)</p> <p>If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)</p>	<p>Coloquei como NA porque a avaliação foi feita somente em um tempo e então não haveria influência de suspensão ou não da intervenção posteriormente.</p>	<p>NA / Y / PY / PN / N / NI</p>
<p>Questions relating to baseline confounding only</p>		
<p>1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?</p>	<p>Sugeriram que a gravidade da doença poderia explicar o uso concomitante maior de benzodiazepínicos. Mas, não ficou claro se controlaram comorbidades e nem tempo de uso das medicações, nem dados sócio-econômicos.</p>	<p>NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI</p>
<p>1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?</p>		<p>NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN</u> / N / NI</p>

1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Não controlaram todos os fatores de confusão, mas houve controle para alguns fatores como idade, sexo e medicações concomitantes.	NA / Y / PY / PN / N / NI
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	BT: MODERADO BL: MODERADO	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	BT: PN BL: PN	Y / PY / PN / N / NI BT: PN BL: PN

2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	BT: PN BL: PY	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	BT: PN	NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement	BT: GRAVE BL: MODERADO	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	BT: PN BL: PN (sabemos a medicação e tempo de uso, mas não sabemos a dose)	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI

3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	BT: N BL: Y	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	BT: N BL: N	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement	BT: GRAVE BL: GRAVE	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	BT: PN BL: PN	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	BT: N BL: NI	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI

4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	BT: PY BL: PY	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	BT: PY BL: PY	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	BT: N	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement	BT: GRAVE BL: MODERADO:	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	BT: PY BL: PY	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	BT: PN BL: PN	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement	BT: MODERADO BL: MODERADO	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	BT: N BL: N	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	BT: NI BL: NI	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	BT: Y BL: Y	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	BT: N BL: N	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement	BT: BAIXO BL: BAIXO	Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
---	--	---

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from... 7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	BT: PN BL: Y	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	BT: PN BL: PN	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	BT: Y BL: NI	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement	BT: GRAVE BL: CRÍTICO	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

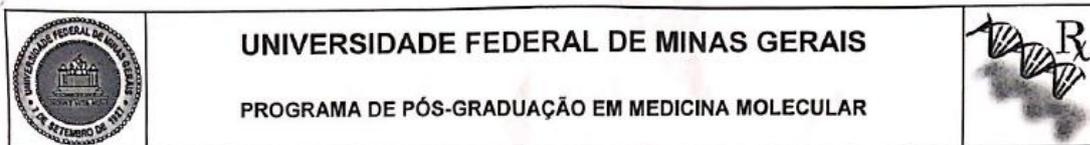
Overall bias		
Risk of bias judgement	BT: GRAVE BL: CRÍTICO	Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable
---	--	--



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ANEXO I – Folha de aprovação



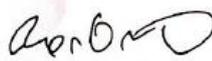
FOLHA DE APROVAÇÃO

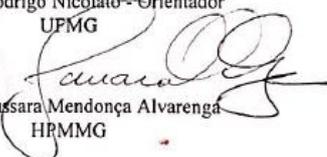
Influência de antipsicóticos de segunda geração na composição da microbiota intestinal

MARIA CAROLINA LOBATO MACHADO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Rodrigo Nicolato – Orientador
UFMG


Prof(a). Jussara Mendonça Alvarenga
HRMMG


Prof(a). Antonio Marcos Alvim Soares Junior
PMMG

Belo Horizonte, 22 de fevereiro de 2017.