



ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE O MICROBIOMA INTESTINAL E A ESQUIZOFRENIA

Rafaelly Maria Pinheiro Siqueira, André Luiz Cunha Cavalcante, Carlos Eduardo Lima do Nascimento, Gabriel França Ribeiro, Giovanna Larsen Yamaki, Kaique Cabral de Oliveira, Kayky Ribeiro Trindade, Marcos Augusto Bustamante de Vasconcellos, Matheus de Barros Rodrigues, Pedro Abrantes Conde, José Petrúcio de Siqueira Neto, Rafaela Silva Melo Damasceno, Rayanne Cruz Rodrigues, Samara Albuquerque Aureliano Dos Santos, Luana Tamiozzo Arraes, Marcos Reis Garcia, Sofia Cunha Jubert, Marcos Antônio Almeida, Júlia Barbieri Aiache, Sofia Carraro Mathias, Maria Clara Gomes Rohden, Bianca Davibida Brustulim, Fernando Antônio Ferreira de Andrade Júnior



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3128-3136>

Artigo recebido em 26 de Julho e publicado em 16 de Setembro

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A esquizofrenia é um distúrbio neuropsiquiátrico complexo que se manifesta por sintomas como delírios, alucinações e dificuldades cognitivas, impactando severamente a vida dos pacientes. Embora a etiologia desse transtorno envolva componentes genéticos e neuroquímicos, estudos recentes sugerem que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial em sua patogênese. Esta revisão explora a ligação entre a composição microbiana intestinal e a esquizofrenia, avaliando as evidências mais recentes sobre as alterações microbianas observadas em indivíduos diagnosticados, os mecanismos fisiopatológicos associados e as possíveis intervenções terapêuticas. Há indicações de que pessoas com esquizofrenia apresentam um desequilíbrio em sua microbiota intestinal, com redução de microrganismos benéficos e aumento de bactérias que promovem inflamação, contribuindo para processos neuroinflamatórios. A revisão também discute o potencial terapêutico de intervenções que modulam a microbiota, como o uso de probióticos, prebióticos e transplantes de microbiota fecal, que têm mostrado promessas na melhora de sintomas psiquiátricos e funções cognitivas.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Microbiota intestinal; Disbiose; Comunicação intestino-cérebro; Neuroinflamação; Intervenções psicobióticas; Terapia probiótica.

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GUT MICROBIOME AND SCHIZOPHRENIA

ABSTRACT

Schizophrenia is a complex neuropsychiatric disorder characterized by symptoms such as delusions, hallucinations, and cognitive difficulties, severely affecting patients' lives. While the etiology of this disorder involves genetic and neurochemical components, recent studies suggest that the gut microbiome plays a crucial role in its pathogenesis. This review explores the connection between gut microbial composition and schizophrenia, assessing the latest evidence on microbial changes observed in diagnosed individuals, associated pathophysiological mechanisms, and potential therapeutic interventions. There are indications that people with schizophrenia present an imbalance in their gut microbiota, with a reduction in beneficial microorganisms and an increase in bacteria that promote inflammation, contributing to neuroinflammatory processes. The review also discusses the therapeutic potential of interventions that modulate the microbiota, such as the use of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplants, which have shown promise in improving psychiatric symptoms and cognitive functions.

Keywords: Schizophrenia; Gut microbiota; Dysbiosis; Gut-brain axis; Neuroinflammation; Psychobiotic interventions; Probiotic therapy.

Instituição afiliada – Centro Universitário Christus, Universidade de Fortaleza, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Faculdades Pequeno Príncipe, Universidade Federal de Sergipe, Faculdade de Medicina de Olinda, Centro Universitário Maurício de Nassau, Centro Universitário de Maceió, Universidade de Vassouras, Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Universidade Cesumar, Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão

Autor correspondente: Rafaelly Maria Pinheiro Siqueira mateusafmelo@gmail.com

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





INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico severo e complexo, que se manifesta principalmente por meio de delírios, alucinações e disfunções cognitivas, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos (Kahn et al., 2015). A compreensão da etiologia da esquizofrenia tem evoluído ao longo dos anos, incorporando não apenas fatores genéticos e neuroquímicos, mas também uma gama de fatores ambientais. Contudo, nas últimas duas décadas, a atenção tem se voltado para o papel do microbioma intestinal no desenvolvimento e na progressão de diversas doenças psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia (Dinan & Cryan, 2017).

O microbioma intestinal é um ecossistema complexo composto por trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos, que desempenham um papel crucial na digestão, na modulação do sistema imune e na síntese de metabólitos essenciais (Shreiner, Kao & Young, 2015). Este ecossistema interage continuamente com o cérebro através do eixo intestino-cérebro, uma rede bidirecional que envolve o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso entérico, o sistema endócrino e o sistema imune (Carabotti et al., 2015). Distúrbios nesse eixo têm sido associados a diversas condições neuropsiquiátricas, sugerindo que a microbiota pode influenciar a saúde mental por meio de mecanismos imunológicos, neuroendócrinos e neuroquímicos (Cryan & Dinan, 2012).

Alguns estudos indicam que pacientes com esquizofrenia apresentam alterações específicas em seu perfil microbiano intestinal, incluindo uma diminuição na diversidade de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e um aumento de bactérias pró-inflamatórias, como as do filo *Proteobacteria* (Nguyen et al., 2018; Zheng et al., 2019). Esses desequilíbrios, conhecidos como disbiose, podem resultar em inflamação sistêmica e neuroinflamação, contribuindo para a patogênese da esquizofrenia (Shen et al., 2022).

Este artigo busca aprofundar a compreensão da relação entre o microbioma intestinal e a esquizofrenia, revisando as evidências mais recentes sobre alterações microbianas em pacientes com esquizofrenia, os mecanismos patológicos envolvidos, e as potenciais implicações terapêuticas dessas descobertas.



METODOLOGIA

A fim de analisar criticamente a relação entre o microbioma intestinal e a esquizofrenia, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores como "microbiome", "gut-brain axis", "schizophrenia", "intestinal permeability", "inflammation", "neurotransmitters" e "psychobiotics". Foram aplicados operadores booleanos ("AND", "OR") para refinar os resultados e o intervalo temporal da pesquisa foi limitado de 2018 a 2024.

Os critérios de inclusão englobaram estudos originais e revisões sistemáticas que investigaram alterações do microbioma intestinal em pacientes com esquizofrenia, mecanismos de comunicação no eixo intestino-cérebro, e intervenções baseadas em modulação microbiana. Artigos que não fossem revisados por pares, estudos em animais sem correlação direta com a patologia humana, e literatura publicada antes de 2018 foram excluídos para assegurar a contemporaneidade das evidências.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa para estudos observacionais e a Ferramenta Cochrane para Ensaio Clínico Randomizado. A extração de dados foi conduzida de maneira independente por dois revisores e as discrepâncias foram resolvidas por consenso, garantindo a robustez e a validade dos achados.

RESULTADOS

3.1 Disbiose Intestinal e Esquizofrenia

A análise de 35 estudos recentes revelou que a disbiose intestinal é uma característica consistente entre pacientes com esquizofrenia. Shen et al. (2022) realizaram uma meta-análise com 12 estudos que incluíram um total de 845 pacientes com esquizofrenia e 940 controles saudáveis, evidenciando uma diminuição significativa nas populações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, bactérias produtoras de AGCCs (ácidos graxos de cadeia



curta) que possuem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Esses AGCCs, especialmente o butirato, são conhecidos por regular a permeabilidade da barreira hematoencefálica, influenciar a expressão de genes relacionados à plasticidade sináptica e modular respostas inflamatórias (Zheng et al., 2019; Fung et al., 2017).

Paralelamente, foi observado um aumento da abundância de bactérias do filo *Proteobacteria*, como *Escherichia* e *Shigella*, associadas a inflamação sistêmica e disfunções metabólicas (Rogers et al., 2021). A presença elevada de lipopolissacarídeos (LPS) - componentes da parede celular de bactérias gram-negativas como as *Proteobacteria* - no sangue de pacientes com esquizofrenia sugere que a permeabilidade intestinal comprometida pode permitir a translocação de toxinas bacterianas, desencadeando neuroinflamação (Kelly et al., 2016).

3.2 Mecanismos de Comunicação no Eixo Intestino-Cérebro

Os mecanismos pelos quais o microbioma intestinal influencia a esquizofrenia incluem a modulação da resposta imunológica, a produção de neurotransmissores e a regulação da permeabilidade intestinal. Estudos sugerem que a disbiose pode promover a ativação crônica de microglia, células imunes do SNC, levando a um estado de neuroinflamação, que é um fator crítico na patogênese da esquizofrenia (Muller, 2019; Schwarz et al., 2018).

A produção de neurotransmissores microbianos, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina, também desempenha um papel fundamental na regulação da atividade neuronal e na neuroplasticidade. Os AGCCs, produzidos por bactérias intestinais, podem atravessar a barreira hematoencefálica e influenciar a função do SNC por meio de vias metabólicas e inflamatórias (Strandwitz, 2018; Kang et al., 2018). Esses metabólitos microbianos afetam diretamente o eixo intestino-cérebro, alterando a produção e a liberação de neurotransmissores, modificando assim o comportamento e a função cognitiva.

3.3 Implicações Terapêuticas e Abordagens Futuras

A restauração da microbiota intestinal com probióticos, prebióticos ou transplante de microbiota fecal (TMF) emergiu como uma abordagem terapêutica promissora na esquizofrenia (Tomasik et al., 2015; Hsiao et al., 2019). Ensaios clínicos recentes indicam



que o uso de probióticos, particularmente cepas de *Lactobacillus** e *Bifidobacterium*, pode reduzir sintomas psicóticos e melhorar a função cognitiva em pacientes com esquizofrenia, provavelmente através da modulação de inflamações sistêmicas e da produção de neurotransmissores (Kang et al., 2022; Kazemi et al., 2019).

Estudos controlados randomizados futuros devem investigar a eficácia a longo prazo destas intervenções, bem como a identificação de biomarcadores microbiológicos específicos que possam prever a resposta ao tratamento. Além disso, uma abordagem personalizada, considerando a heterogeneidade do microbioma entre indivíduos, pode ser crucial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos invasivas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo reforça a hipótese de que o microbioma intestinal desempenha um papel significativo na patogênese da esquizofrenia através de mecanismos que incluem a neuroinflamação, a produção de metabólitos microbianos e a regulação da permeabilidade intestinal. Embora as evidências sejam robustas, há uma necessidade urgente de estudos adicionais, especialmente ensaios clínicos randomizados de longo prazo, para validar essas associações e explorar o potencial terapêutico de intervenções microbiológicas na esquizofrenia.

Algumas limitações deste estudo merecem destaque. Em primeiro lugar, os estudos revisados apresentam uma grande diversidade metodológica, com variações significativas nos critérios de seleção dos participantes, nos tipos de intervenção empregadas e nas formas de avaliação dos resultados. Além disso, muitas das investigações consideradas são de natureza observacional, o que dificulta a determinação de uma relação causal clara entre as mudanças na microbiota intestinal e os sintomas associados à esquizofrenia. Outro desafio é a ausência de padronização em relação à duração e às doses mais adequadas para intervenções baseadas na microbiota, como o uso de probióticos ou transplante de microbiota fecal.

Pesquisas futuras devem focar na identificação de biomarcadores específicos e na personalização de tratamentos, com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos



para pacientes com esquizofrenia, explorando combinações de abordagens farmacológicas e psicobióticas. A combinação dessas estratégias com o uso de psicofármacos convencionais pode representar uma nova fronteira no tratamento da esquizofrenia, potencialmente revolucionando as práticas clínicas atuais.

REFERÊNCIAS

CARABOTTI, M. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Ann Gastroenterol**, v. 28, n. 2, p. 203–209, 2015.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, p. 701–712, 2012.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 46, p. 77–89, 2017.

FUNG, T. C. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. **Nat Rev Immunol**, v. 17, n. 5, p. 219-232, 2017.

KANG, D. W. et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 7, n. 1, p. 1-16, 2018.

KAZEMI, A. et al. Effect of probiotic and prebiotic supplementation on the treatment of schizophrenia: A systematic review. **Gut Pathogens**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2019.

KELLY, J. R. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, p. 194, 2016.

MULLER, N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. **Schizophr Bull**, v. 45, n. 4, p. 915-922, 2019.

SHEN, Y. et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 156, 2022.

STRANDWITZ, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. **Brain Research**, v. 1693, p. 128–133, 2018.



ZHENG, P. et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, v. 24, p. 786–796, 2019.