

O eixo microbiota-intestino-cérebro desvendando a relação entre disbiose e a fisiopatologia da esquizofrenia

The gut-brain axis unravels the relationship between dysbiosis and schizophrenia pathophysiology

Mariana Secchin Leite¹
Lavínia Favoretti Gomes²
Lara Fernanda de Freitas Viana³
Júlia Lima de Oliveira⁴
Yasmin Nacif Barbosa⁵
Priscila Alves Balista⁶

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave de etiologia multifatorial, com evidências recentes destacando o papel do eixo microbiota-intestino-cérebro em sua fisiopatologia. Esta revisão integrativa buscou sintetizar as evidências atuais sobre a relação entre disbiose intestinal e esquizofrenia. Foram analisados 38 estudos, incluindo pesquisas metagenômicas, ensaios clínicos e modelos experimentais com transplante de microbiota fecal (FMT). Os resultados demonstram uma assinatura microbiana recorrente na esquizofrenia, caracterizada pela redução da diversidade alfa, enriquecimento de *Veillonella* e depleção de produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como *Roseburia* e *Faecalibacterium*. Tais alterações correlacionam-se com desregulação de vias metabólicas e neuroquímicas, incluindo níveis alterados de AGCCs no plasma e desvio do metabolismo do triptofano para a via da quinurenina. Estudos de FMT fornecem evidência causal, demonstrando que a disbiose pode transferir fenótipos comportamentais e neuroquímicos relacionados ao transtorno. Identificou-se que essas alterações microbianas promovem neuroinflamação e comprometimento da barreira hematoencefálica. Portanto a modulação da microbiota intestinal representa uma estratégia terapêutica promissora, embora ainda sejam necessários mais estudos para validar intervenções como psicobióticos e biomarcadores microbianos em ensaios clínicos robustos.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Microbiota intestinal. Disbiose. Eixo intestino-cérebro. Fisiopatologia.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder with a multifactorial etiology, and recent evidence highlights the role of the gut-brain axis in its pathophysiology. This integrative review aimed to synthesize current evidence on the relationship between gut dysbiosis and schizophrenia. A total of 38 studies were analyzed, including metagenomic research, clinical trials, and experimental models involving fecal microbiota transplantation (FMT). The results demonstrate a recurring microbial signature in schizophrenia, characterized by reduced alpha diversity, enrichment of *Veillonella*, and depletion of short-chain fatty acid (SCFA)-producing bacteria such as *Roseburia* and *Faecalibacterium*. These alterations are correlated with dysregulation of metabolic and neurochemical pathways, including altered plasma SCFA levels and a shift in tryptophan metabolism toward the kynurenine pathway. FMT studies provide causal evidence, demonstrating that dysbiosis can transfer

¹ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário MULTIVIX, Vitória, ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-1832-6533> E-mail: mariana_secchin@hotmail.com

² Acadêmica de Medicina, Centro Universitário MULTIVIX, Vitória, ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-6187-7043> E-mail: laviniavavoretti@gmail.com

³ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário MULTIVIX, Vitória, ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-8171-4599> E-mail: laraffreitasviana@hotmail.com

⁴ Acadêmica de Medicina, Centro universitário MULTIVIX, Vitória, ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-7100-1152> E-mail: julialma@icloud.com

⁵ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário MULTIVIX, Vitória, ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7542-2286> E-mail: yasminnacif4@gmail.com

⁶ Docente do Curso de Medicina, Centro Universitário MULTIVIX, Vitória, ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8670-4217> E-mail: priscila.abi@gmail.com

behavioral and neurochemical phenotypes related to the disorder. It was also identified that these microbial changes promote neuroinflammation and compromise the blood-brain barrier. Therefore, the modulation of the gut microbiota represents a promising therapeutic strategy, although further studies are needed to validate interventions such as psychobiotics and microbial biomarkers in robust clinical trials.

Keywords: Schizophrenia. Gut microbiota. Dysbiosis. Gut-brain axis. Pathophysiology.

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo e grave, que afeta cerca de 24 milhões de pessoas em todo o mundo (Salahuddin *et al.*, 2024). Caracteriza-se pela presença de sintomas positivos, como alucinações, delírios e pensamentos anormais, e pela presença de sintomas negativos, como apatia, isolamento e lentidão (Szeligowski *et al.*, 2020). O entendimento da sua etiologia e fisiopatologia permanece incompleto, o que ressalta a necessidade urgente de novos tratamentos e modelos de estudo mais preditivos (Winship *et al.*, 2019).

Estudos de neuroimagem estrutural, como a morfometria baseada em voxel (VBM), demonstram consistentemente reduções no volume de matéria cinzenta em áreas cruciais para funções cognitivas na esquizofrenia, como o córtex frontal, temporal, ínsula e cíngulo anterior (Torres *et al.*, 2016). Fisiopatologicamente, o foco tem se deslocado da hipótese dopaminérgica para um modelo que integra a disfunção do sistema glutamatérgico, especificamente a hipofunção dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta teoria é suportada não apenas pela evidência clássica de que antagonistas do receptor NMDA induzem sintomas que mimetizam a doença em modelos translacionais, mas também por estudos que demonstram uma ligação causal entre a disbiose intestinal e a desregulação do ciclo glutamato-glutamina-GABA no cérebro (Zheng *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2020). A disfunção glutamatérgica, potencialmente mediada por metabólitos microbianos como o ácido quinurênico (KYNA), consolida-se assim como um pilar etiológico, intimamente conectado ao eixo microbiota-intestino-cérebro (Zhu *et al.*, 2020). A complexidade da doença impulsionou a busca por modelos animais, sendo os modelos induzidos por fármacos, como a cetamina (KET), amplamente utilizados para simular os déficits cognitivos e sintomas da esquizofrenia através do antagonismo dos receptores NMDA (Winship *et al.*, 2019; Kandratavicius *et al.*, 2015).

Apesar dos avanços na neurobiologia e na neuroimagem, a etiologia da esquizofrenia permanece multifatorial e incompletamente elucidada. As abordagens tradicionais, focadas exclusivamente no Sistema Nervoso Central (SNC), têm enfrentado limitações na identificação de biomarcadores preditivos e no desenvolvimento de terapias com alta taxa de resposta (Dursun *et al.* 2025). Essa lacuna no conhecimento tem

impulsionado a pesquisa para além do SNC, incorporando sistemas periféricos que interagem bidirecionalmente com o cérebro (Ju *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o eixo microbiota-intestino-cérebro (EMIC) emergiu como um regulador fundamental da saúde mental. O EMIC representa uma via de comunicação bidirecional complexa, mediada por vias neurais, endócrinas e imunológicas (Dinan *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018). A relevância de estudar este eixo especificamente na esquizofrenia reside na crescente e robusta evidência de que a disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição e diversidade da microbiota, está consistentemente associada à fisiopatologia da doença. Revisões e meta-análises recentes têm confirmado um perfil microbiano distintivo em indivíduos com esquizofrenia, associando a disbiose a marcadores inflamatórios e à gravidade dos sintomas clínicos (Murray *et al.*, 2023; Loh *et al.*, 2024; Ugwu *et al.*, 2025).

Apesar da associação entre disbiose intestinal e esquizofrenia, persistem lacunas nos mecanismos causais e na translação clínica. A disbiose perturba a produção de metabólitos bioativos (AGCC e derivados do triptofano), promovendo neuroinflamação (Dinan *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2024), mas a identificação de um perfil microbiano específico como biomarcador diagnóstico ou preditivo é desafiadora. Evidências como o potencial diagnóstico de assinaturas do viroma intestinal (AUC = 93,2%) (Ren *et al.*, 2025) e a indução de alterações comportamentais via transplante de microbiota fecal (FMT) em camundongos (Zheng *et al.*, 2019) fortalecem a hipótese causal, mas exigem validação e aplicação clínica em humanos (FMT) ainda incipiente. Portanto, investigações aprofundadas sobre os mecanismos fisiopatológicos (modulação neuroimune e metabólitos microbianos) são prementes para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

O eixo intestino-cérebro compreende uma comunicação bidirecional mediada por uma complexa rede que inclui o sistema nervoso autônomo, o nervo vago, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o sistema imunológico e o sistema nervoso entérico (Dinan, *et al.*, 2017; Kim, *et al.*, 2018). Os metabólitos microbianos emergem como mediadores centrais nesta comunicação cruzada. Os AGCCs exercem efeitos pleiotrópicos, incluindo a modulação da integridade da barreira hematoencefálica e a regulação da maturação e função da micróglia. Da mesma forma, derivados microbianos do triptofano podem influenciar diretamente a produção de serotonina e ativar o receptor de hidrocarboneto de

arila (AhR), um crucial regulador da inflamação (Dinan *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2024). Nesse contexto, a disbiose intestinal perturba a produção desses metabólitos bioativos, desregulando os eixos de comunicação e criando um ambiente propício para a neuroinflamação e alterações na neurotransmissão, o que tem sido consistentemente associado a diversos transtornos psiquiátricos, incluindo a esquizofrenia (Szeligowski *et al.*, 2020; Ansari *et al.*, 2024).

Dessa forma, o presente artigo de revisão buscou analisar as evidências científicas que exploram a relação entre disbiose intestinal e esquizofrenia, com ênfase nos mecanismos fisiopatológicos, incluindo modulação neuroimune, metabólitos microbianos e neurotransmissores envolvidos nessa interação complexa e multifatorial. Para a contextualização da complexidade da doença, a revisão também se apoia em literatura de base sobre a fisiopatologia geral da esquizofrenia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo adotou o desenho de revisão integrativa da literatura, uma abordagem metodológica robusta que visa sintetizar o conhecimento científico de forma abrangente, integrando estudos primários de natureza tanto quantitativa quanto qualitativa. Esta escolha metodológica permite uma compreensão aprofundada do fenômeno em análise e a identificação de lacunas no conhecimento, seguindo o rigor preconizado por Whittemore *et al.* (2005).

A condução da revisão seguiu um processo sistemático de seis etapas. A fase inicial concentrou-se na identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, utilizando a estratégia PICO (Paciente, Fenômeno de Interesse, Comparação, Desfecho) para garantir a clareza e o foco da investigação. A pergunta norteadora estabelecida foi: "Em pacientes com esquizofrenia, qual a evidência da associação entre a disbiose intestinal e as alterações na fisiopatologia da doença quando comparados a controles saudáveis?".

A segunda etapa compreendeu a busca e seleção sistemática de estudos nas bases de dados PubMed, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A estratégia de busca utilizou descritores controlados (MeSH, DeCS) e palavras-chave em texto livre, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. A estratégia foi adaptada para a

sintaxe de cada base de dados. Para garantir a abrangência, utilizou-se a seguinte estratégia de busca, adaptada para os descritores específicos de cada base (MeSH, DeCS, palavras-chave em texto livre): (Schizophrenia OR "Psychotic Disorders") AND ("Gut Microbiome" OR "Gut Microbiota" OR Dysbiosis OR "Gut-Brain Axis") AND (Pathogenesis OR Physiopathology OR Immunology OR Inflammation OR Neurotransmitters OR "Fecal Microbiota Transplantation").

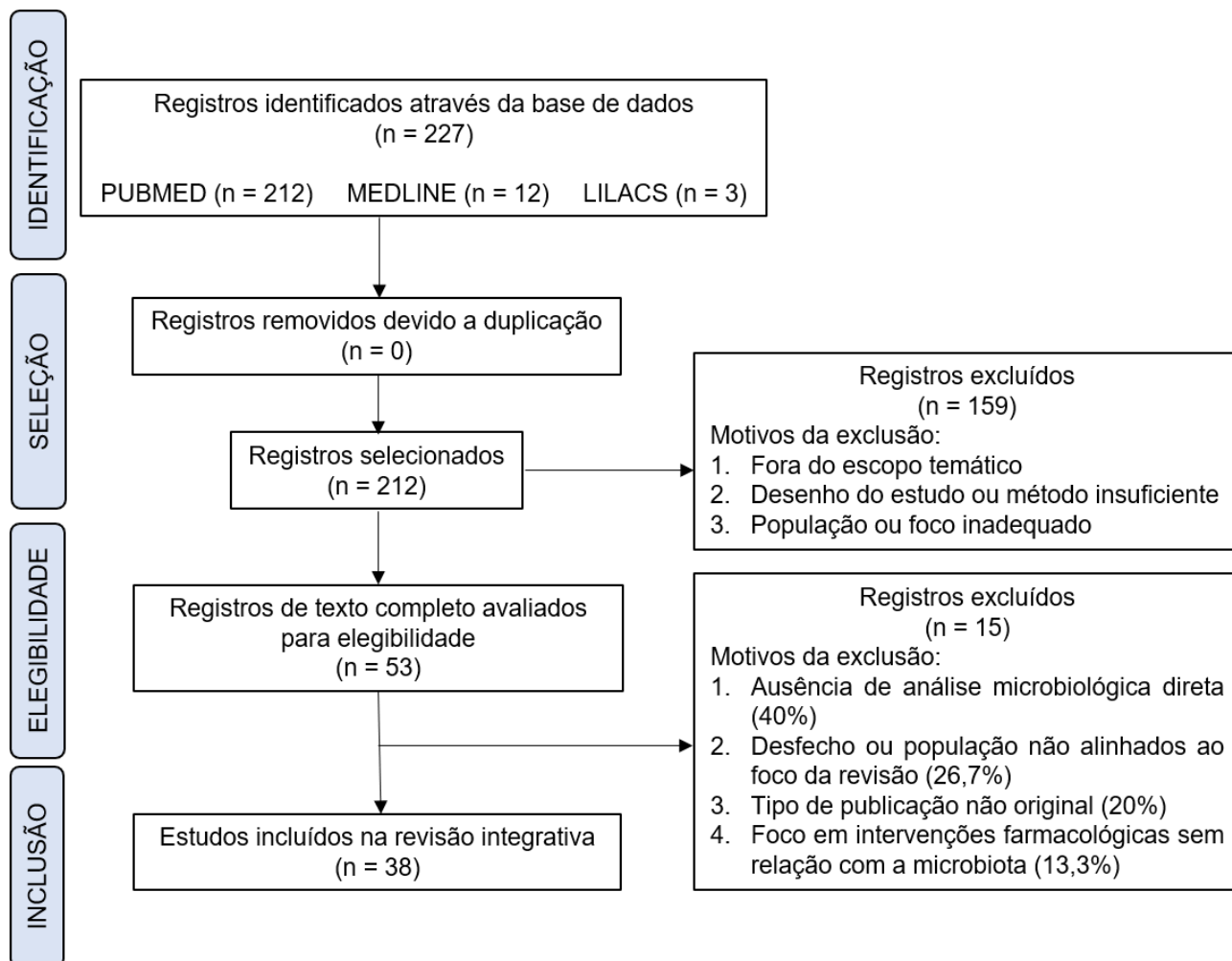
Os critérios de inclusão abrangeram estudos originais, como ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, seccionais e estudos em animais com relevância translacional, além de revisões sistemáticas e meta-análises. Foi também critério essencial que os artigos abordassem a relação primária entre esquizofrenia, disbiose intestinal e o eixo microbiota-intestino-cérebro. Em termos de publicação, foram incluídos apenas trabalhos revisados por pares, disponíveis nos idiomas inglês e português, e publicados no período compreendido entre 2010 e 2025.

Os critérios de exclusão visaram assegurar a qualidade e a pertinência da evidência. Foram excluídos artigos de opinião, editoriais, cartas, resumos de congressos e relatos de caso que não apresentavam análise microbiológica de suporte. Vale ressaltar que não foram identificados estudos duplicados na triagem inicial. A seleção final manteve os trabalhos que abordavam especificamente a relação entre esquizofrenia e disbiose intestinal ou seus mecanismos subjacentes, garantindo o foco temático da revisão. Adicionalmente, foram incluídos artigos de literatura de base que, embora não abordassem a disbiose, eram essenciais para a contextualização da fisiopatologia da esquizofrenia na Introdução e Discussão, como estudos de neuroimagem e modelos animais de base.

3. RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos foi conduzido de forma sistemática, seguindo os princípios das recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com adaptações necessárias ao desenho de revisão integrativa. Conforme ilustrado no Fluxograma da Figura 1, a busca inicial resultou em 227 registros. Após a triagem por título e resumo, 212 estudos avançaram para avaliação de texto completo. Desses, 159 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade, resultando em 38 artigos incluídos para síntese qualitativa final.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



A análise dos 38 estudos incluídos revelou um consenso robusto sobre a associação entre a esquizofrenia e um perfil distinto de disbiose intestinal. Os achados foram sintetizados e organizados no Quadro 1, que apresenta uma visão detalhada dos desenhos de estudo, populações e principais resultados.

Quadro 1 - Síntese dos achados sobre a microbiota intestinal na esquizofrenia.

Autor (Ano)	Desenho do Estudo	População/Amostra	Principais Achados
Zheng <i>et al.</i> (2019)	Experimental (FMT)	Camundongos receptores	Evidência causal: induziu hiperatividade, déficits sociais e alterações no ciclo glutamato-glutamina-GABA

Autor (Ano)	Desenho do Estudo	População/Amostra	Principais Achados
Zhu <i>et al.</i> (2020)	Metagenômica	90 pacientes vs 81 controles	Enriquecimento de <i>Veillonella</i> ; redução de <i>Roseburia</i> e <i>Faecalibacterium</i> ; associação com vias do glutamato e KYNA
Xu <i>et al.</i> (2020)	Caso-controle	63 pacientes vs 69 controles	Disbiose correlacionada com marcadores imunes alterados e gravidade dos sintomas
Nikolova <i>et al.</i> (2021)	Meta-análise	44 estudos de transtornos psiquiátricos	Perturbações na microbiota como característica transdiagnóstica
Peng <i>et al.</i> (2022)	Caso-controle	50 pacientes, 50 alto risco, 50 controles	Alterações nos níveis plasmáticos de AGCCs (acetato, propionato, butirato)
Murray <i>et al.</i> (2023)	Meta-análise	832 pacientes e 1.148 controles	Redução da diversidade alfa e alterações em táxons específicos (ex.: <i>Lactobacillus</i>)
Rampino <i>et al.</i> (2024)	Coorte	Pacientes em diferentes estágios da psicose	D-serina e D-aspartato sanguíneos permitem rastrear estágios da psicose
Wei <i>et al.</i> (2024)	Experimental (FMT)	Camundongos receptores	Identificação de genes-alvo (Cybb) e ativação de vias imuno-inflamatórias cerebrais
Mosquera <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática	51 estudos (3.353 pacientes)	Psicobióticos eficazes para depressão e

Autor (Ano)	Desenho do Estudo	População/Amostra	Principais Achados
			ansiedade; resultados heterogêneos
Yang <i>et al.</i> (2024)	Ensaio clínico	110 pacientes com constipação	Probióticos e fibras reduziram constipação e aumentaram BDNF, NGF e NRG1
Ren <i>et al.</i> (2025)	Metagenômica (viroma)	90 pacientes vs 81 controles	171 vOTUs identificadas; enriquecimento de <i>Siphoviridae</i> ; viroma como biomarcador potencial

Fonte: Elaborado pelos autores.

A esquizofrenia está associada a uma assinatura microbiana recorrente, marcada pela redução da diversidade alfa (Murray *et al.*, 2023) e por desequilíbrios taxonômicos, como o aumento de *Veillonella* e a diminuição de produtores de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) como *Faecalibacterium* e *Roseburia* (Zhu *et al.*, 2020; Ansari *et al.*, 2024). Essas alterações correlacionam-se com a desregulação de vias metabólicas no eixo intestino-cérebro, incluindo níveis alterados de AGCCs plasmáticos (Peng *et al.*, 2022) e um desvio do metabolismo do triptofano para a via da quinurenina (Zhu *et al.*, 2020). Estudos de Transplante de Microbiota Fecal (FMT) fornecem evidências de causalidade, demonstrando que a microbiota de pacientes pode induzir fenótipos comportamentais análogos à esquizofrenia e alterações neuroquímicas em camundongos (Zheng *et al.*, 2019; Wei *et al.*, 2024). O potencial translacional desses achados está sendo explorado através de ensaios clínicos com probióticos (Yang *et al.*, 2024) e da investigação de assinaturas do microbioma como futuros biomarcadores para diagnóstico (Ren *et al.*, 2025).

4. DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa, baseada na análise de 38 estudos, demonstra consistentemente a associação entre a esquizofrenia e a disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição da microbiota e desregulação de metabólitos microbianos

que impactam o eixo intestino-cérebro. Os achados consolidam a perspectiva de que as perturbações na microbiota não são meros epifenômenos, mas sim elementos ativamente envolvidos na modulação de vias neuroimunes, metabólicas e neuroquímicas que contribuem para a fisiopatologia da doença. Essa interconexão profunda entre o sistema nervoso central e o sistema imune, mediada pelo eixo intestino-cérebro, é crucial para a homeostase e a resposta a injúrias, sendo a sua disrupção um fator chave na neuroinflamação crônica e na progressão de transtornos neuropsiquiátricos (Müller *et al.*, 2025). Os resultados revelaram um padrão de disbiose caracterizado pela redução da diversidade microbiana (Murray *et al.*, 2023), uma característica transdiagnóstica em transtornos psiquiátricos (Nikolova *et al.*, 2021).

Em termos taxonômicos, o desequilíbrio é marcado pelo aumento de gêneros como *Veillonella* e *Streptococcus vestibularis*, e pela diminuição de táxons como *Roseburia* e *Faecalibacterium* (Szeligowski *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2024; Ansari *et al.*, 2024; Zhu *et al.*, 2020). A depleção destes últimos é notável, uma vez que são importantes produtores de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) (Zhu *et al.*, 2020). A disbiose manifesta-se também na desregulação de metabólitos microbianos. Primeiramente, pacientes com esquizofrenia apresentam níveis alterados de AGCCs no plasma (Peng *et al.*, 2022; Ju *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2020), metabólitos essenciais para a comunicação bidirecional. Em segundo lugar, a disbiose compromete o metabolismo do triptofano, desviando-o para a via das quinureninas, o que resulta no aumento do ácido quinurênico (KYNA), um modulador cerebral que antagoniza os receptores NMDA de glutamato, implicado nos sintomas da esquizofrenia (Munawar *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2020).

Um mecanismo potencial para a influência da microbiota na esquizofrenia envolve a modulação do metabolismo de aminoácidos. Notavelmente, Xu *et al.* (2019) identificaram um aumento na atividade da Glutamato Sintase (GOGAT) no intestino de pacientes com esquizofrenia, sugerindo uma alteração no metabolismo do glutamato mediada pelo microbioma, o que pode ter implicações diretas na neurotransmissão central. Os mecanismos subjacentes à interação intestino-cérebro envolvem a modulação neuroimune e neuroinflamatória, um elemento central na fisiopatologia da esquizofrenia que envolve a disfunção de células gliais, especialmente a micróglia (Chaves *et al.*, 2024). A disbiose induz o aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de componentes microbianos, como lipopolissacarídeos (LPS), para a circulação sistêmica, o que ativa uma

resposta inflamatória (Braniste *et al.*, 2014; Gokulakrishnan *et al.*, 2022; Munawar *et al.*, 2021). Este processo duplo compromete a integridade da barreira hematoencefálica e modula a função das células gliais (microglia, astrócitos e oligodendrócitos), que são cruciais para a homeostase cerebral e a mielinização (Magni *et al.*, 2023; Rawani *et al.*, 2025; Cryan *et al.*, 2019; Loh *et al.*, 2024).

O eixo microbiota-intestino-cérebro atua, portanto, como um regulador importante das funções gliais. Essa disfunção glial e a neuroinflamação crônica podem estar ligadas às alterações estruturais cerebrais observadas na esquizofrenia, como a redução do volume cerebral total e da substância cinzenta (Haijma *et al.*, 2013; Van erp *et al.*, 2018). Esses achados estruturais fornecem um correlato anatômico para as disfunções neuroquímicas e inflamatórias induzidas pela disbiose. A relevância do eixo microbiota-intestino-cérebro como alvo terapêutico é amplificada pela sua potencial modulação de vias neuroquímicas centrais. A disbiose, ao promover um estado inflamatório e desregular metabólitos, pode exacerbar a hipofunção glutamatérgica e a sinalização aberrante de neuromoduladores (Garcia *et al.*, 2025). A evidência mais robusta para o papel causal da disbiose provém dos Estudos de Transplante de Microbiota Fecal (FMT). O transplante de microbiota de pacientes com esquizofrenia para camundongos induziu consistentemente alterações comportamentais (Zheng *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2020; Murray *et al.*, 2023; Wei *et al.*, 2024), bem como disfunções neuroquímicas e genéticas, incluindo a desregulação do ciclo glutamato-glutamina-GABA e metabolismo da quinurenina aumentado (Zhu *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2019; Wei *et al.*, 2024). Estes achados demonstram a transmissibilidade dos fenótipos da doença e fornecem uma ligação molecular direta entre a disbiose e a expressão genética no sistema nervoso central.

Apesar da evidência causal convincente fornecida pelos modelos animais de Transplante de Microbiota Fecal, a natureza exata da relação entre disbiose e esquizofrenia em humanos permanece um desafio metodológico e epistemológico, levantando a questão crítica: a disbiose é a causa primária, uma consequência da doença e dos seus tratamentos, ou parte de um ciclo vicioso bidirecional? A forte associação observada em estudos transversais não permite, por si só, inferir causalidade. Fatores de confusão inerentes à esquizofrenia, como as alterações dietéticas, o estresse crônico, o estilo de vida sedentário, o tabagismo e, crucialmente, o uso de medicamento antipsicótico, são conhecidos por induzir alterações significativas na composição da microbiota intestinal. Portanto, embora

os estudos de FMT sugeriram que a disbiose é um fator suficiente para induzir fenótipos da doença em modelos livres de germes, é plausível que, no contexto clínico humano, a disbiose possa ser, em parte, uma consequência da própria doença ou do seu tratamento. A perspectiva mais integrativa e parcimoniosa é a de um modelo bidirecional, onde uma vulnerabilidade genética e ambiental inicial leva a uma disfunção neuroinflamatória e a alterações comportamentais (como dieta e estresse), que por sua vez induzem a disbiose. Esta disbiose ao desregular o eixo intestino-cérebro, conforme detalhado na modulação de AGCCs e quinureninas, retroalimenta e exacerba a neuroinflamação e os sintomas psicóticos, estabelecendo um ciclo patológico que a intervenção terapêutica deve procurar quebrar.

A relevância do eixo microbiota-intestino-cérebro (EMIC) transcende a compreensão da fisiopatologia, posicionando-o como um alvo terapêutico e preventivo promissor. A modulação da microbiota intestinal, seja através de intervenções dietéticas ou suplementares, emerge como uma estratégia adjunta para atenuar os sintomas e a progressão da doença. Estudos clínicos têm demonstrado o potencial de intervenções específicas. Por exemplo, a suplementação com probióticos e fibra dietética em pacientes com esquizofrenia, além de melhorar a constipação induzida por antipsicóticos, demonstrou modular a microbiota intestinal e aumentar os níveis de fatores neurotróficos (Yang *et al.*, 2024). Além disso, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados corrobora o potencial terapêutico dos psicobióticos no tratamento de transtornos psiquiátricos e cognitivos, incluindo a esquizofrenia, ao modular o eixo EMIC e reduzir a inflamação (Mosquera *et al.*, 2024). A identificação de biomarcadores diretos da microbiota, como perfis alterados de AGCCs e componentes do ciclo de inflamação (Peng *et al.*, 2022; Gokulakrishnan *et al.*, 2022), oferece novas perspectivas para o diagnóstico e monitorização da resposta terapêutica, visando restaurar a homeostase do eixo intestino-cérebro (Singh *et al.*, 2022).

Apesar da robusta evidência de que a disbiose intestinal está intrinsecamente ligada à fisiopatologia da esquizofrenia, a translação desses achados para a prática clínica ainda enfrenta o desafio da falta de biomarcadores diagnósticos validados. A identificação de um perfil microbiano específico que possa distinguir pacientes com esquizofrenia de indivíduos saudáveis, e que seja resistente a fatores de confusão como dieta e medicamento, é uma área de pesquisa crítica. Estudos têm demonstrado o potencial de painéis de bactérias e

seus metabólitos (como os AGCCs) para atuar como ferramentas auxiliares de diagnóstico, com alta capacidade preditiva, especialmente em pacientes sem tratamento prévio (Shen *et al.*, 2018; Gokulakrishnan *et al.*, 2023). Essa capacidade preditiva sublinha a urgência de desenvolver e validar painéis mais abrangentes e específicos. A necessidade reside não apenas em identificar a doença, mas em prever a resposta terapêutica e monitorar a progressão, uma vez que a composição da microbiota pode ser modulada por intervenções. Portanto, o futuro da pesquisa em esquizofrenia e microbiota deve focar na padronização de metodologias e na validação de assinaturas microbianas como biomarcadores diagnósticos e prognósticos confiáveis (Shen *et al.*, 2018; Gokulakrishnan *et al.*, 2022).

Dessa forma, as evidências acumuladas apontam para um futuro promissor no desenvolvimento de intervenções terapêuticas direcionadas à microbiota intestinal para a esquizofrenia. A modulação da disbiose, seja através de probióticos, prebióticos, simbióticos ou FMT, emerge como uma estratégia com potencial para atenuar os sintomas e a progressão da doença. A identificação de biomarcadores diretos da microbiota, como perfis alterados de AGCCs e componentes do ciclo de inflamação (Peng *et al.*, 2022; Gokulakrishnan *et al.*, 2022), oferece novas perspectivas para o diagnóstico e monitorização da resposta terapêutica, visando restaurar a homeostase do eixo intestino-cérebro (Singh *et al.*, 2022). Em uma perspectiva mais ampla, a pesquisa sobre o eixo EMIC na esquizofrenia se alinha diretamente com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas. A busca por tratamentos mais eficazes e acessíveis para transtornos neuropsiquiátricos contribui para o ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), especificamente na meta de promover a saúde mental e o bem-estar. Adicionalmente, a intrínseca relação entre a saúde da microbiota e a biodiversidade ambiental estabelece uma conexão com o ODS 15 (Vida Terrestre), que visa proteger, restaurar e promover o uso sustentável dos ecossistemas terrestres. A perda de biodiversidade e as mudanças climáticas têm sido associadas a um impacto negativo na saúde mental, inclusive com o aumento do risco de transtornos psiquiátricos, reforçando a necessidade de uma abordagem de "Saúde Única" que conecte a saúde humana, animal e ambiental (Cianconi *et al.*, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa confirmou que a disbiose intestinal está associada à esquizofrenia, identificando uma assinatura microbiana recorrente (redução da diversidade alfa, enriquecimento de *Veillonella* e depleção de produtores de AGCCs como *Roseburia* e *Faecalibacterium*). Tais alterações correlacionam-se funcionalmente com a desregulação de vias metabólicas e neuroquímicas, como a produção de AGCCs e o metabolismo do triptofano via quinurenina. Estudos com Transplante de Microbiota Fecal forneceram robusta evidência causal, demonstrando a transferência de fenótipos comportamentais e neuroquímicos relacionados ao transtorno. O eixo microbiota-intestino-cérebro emerge como um alvo terapêutico promissor (psicobióticos e modulação dietética). Contudo, persistem lacunas significativas, como a heterogeneidade metodológica e a necessidade de ensaios clínicos randomizados de longo prazo para validar a eficácia das intervenções. Portanto, embora a associação esteja solidamente estabelecida, são necessárias mais investigações para elucidar os mecanismos moleculares precisos, padronizar metodologias de análise microbiana e confirmar o potencial translacional das intervenções, visando estratégias terapêuticas adjuvantes e personalizadas no manejo da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

- ANSARI, U.; et al. Implications of the gut microbiota for brain function and behavior in schizophrenia. **Cureus**, v. 16, n. 7, p. e64340, 2024. DOI: 10.7759/cureus.64340.
- BRANISTE, V.; et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Science Translational Medicine**, v. 6, n. 263, p. 263ra158, 2014. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.
- CHAVES, C.; et al. Neuroinflammation and schizophrenia – is there a link? **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, p. 1356975, 2024. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1356975.
- CIANCONI, P. et al. Climate change, biodiversity loss and mental health: a global perspective. **BJPsych International**, v. 19, n. 4, p. 101-103, 2022. DOI: 10.1192/bji.2022.20.
- CRYAN, J. F.; et al. The microbiota-gut-brain axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 2019. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- DINAN, T. G.; et al. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 2, p. 489-503, 2017. DOI: 10.1113/JP273106.
- DURSUN, S. M.; et al. Impact of D-amino acids in schizophrenia. **Biomolecules**, 2025. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3390/biom15091270.
- GARCIA, G. J. G.; et al. Effects of Sodium Nitroprusside on the Default Mode Network of

Schizophrenia Patients and Healthy Controls. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [Epub ahead of print], 2025.

GOKULAKRISHNAN, K.; et al. Altered intestinal permeability biomarkers in schizophrenia: a possible link with subclinical inflammation. **Annals of Neurosciences**, v. 29, n. 2-3, p. 133-138, 2022. DOI: 10.1177/09727531221108849.

HAIJMA, S. V.; et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. **Schizophrenia Bulletin**, v. 39, n. 5, p. 1129-1138, 2013. DOI: 10.1093/schbul/sbs118.

JU, S.; et al. The gut–brain axis in schizophrenia: the implications of the gut microbiome and SCFA production. **Nutrients**, v. 15, n. 20, p. 4391, 2023. DOI: 10.3390/nu15204391.

KANDRATAVICIUS, L.; et al. Effects of nitric oxide-related compounds in the acute ketamine animal model of schizophrenia. **BMC Neuroscience**, v. 16, p. 9, 2015. DOI: 10.1186/s12868-015-0149-3.

KIM, Y. K.; et al. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 5, p. 559-573, 2018. DOI: 10.2174/1570159X15666170915141036.

LOH, J. S.; et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, p. 37, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01743-1.

MAGNI, G.; et al. Modulation of glial cell functions by the gut–brain axis: a role in neurodegenerative disorders and pain transmission. **Cells**, v. 12, n. 12, p. 1612, 2023. DOI: 10.3390/cells12121612.

MOSQUERA, F. E. C.; et al. Effectiveness of Psychobiotics in the Treatment of Psychiatric and Cognitive Disorders: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Nutrients**, v. 16, n. 9, p. 1352, 2024. DOI: 10.3390/nu16091352.

MÜLLER, L.; et al. Bridging the brain and gut: neuroimmune mechanisms of neuroinflammation and therapeutic insights. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 19, p. 1590002, 2025. DOI: 10.3389/fncel.2025.1590002.

MUNAWAR, N.; et al. Hidden role of gut microbiome dysbiosis in schizophrenia: antipsychotics or psychobiotics as therapeutics? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7671, 2021. DOI: 10.3390/ijms22147671.

MURRAY, N.; et al. Compositional and functional alterations in intestinal microbiota in patients with psychosis or schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 49, n. 5, p. 1239-1255, 2023. DOI: 10.1093/schbul/sbad049.

NIKOLOVA, V. L.; et al. Perturbations in the gut microbiome composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 12, p. 1341-1353, 2021. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573.

PENG, H.; et al. Short-chain fatty acids in patients with schizophrenia and ultra-high risk

population. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 977538, 2022.
DOI: 10.3389/fpsyt.2022.977538.

RAMPINO, A.; et al. Variations of blood D-serine and D-aspartate homeostasis track psychosis stages. **Schizophrenia**, v. 10, p. 115, 2024. DOI: 10.1038/s41537-024-00537-2.

RAWANI, N. S.; et al. The Role of Neuroglia in the Development and Progression of Schizophrenia. **Biomolecules**, v. 15, n. 1, p. 10, 2025. DOI: 10.3390/biom15010010.

REN, Y.; et al. Metagenome-based characterization of the gut virome in patients with schizophrenia. **Journal of Translational Medicine**, v. 23, p. 895, 2025. DOI: 10.1186/s12967-025-06923-3.

SALAHUDDIN, N. H.; et al. Psychological and psychosocial interventions for treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 11, n. 7, p. 545-553, 2024. DOI: 10.1016/S2215-0366(24)00136-6.

SILVA, Y. P.; et al. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 25, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.

SINGH, R.; et al. Gut microbiome in schizophrenia and antipsychotic-induced metabolic alterations: a scoping review. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 12, p. 1-22, 2022. DOI: 10.1177/20451253221096525.

SZELIGOWSKI, T.; et al. The gut microbiome and schizophrenia: the current state of the field and clinical applications. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 156, 2020. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00156.

TANIGUCHI, K.; et al. D-Amino acids as a biomarker in schizophrenia. **Diseases**, v. 10, n. 1, p. 9, 2022. DOI: 10.3390/diseases10010009.

TORRES, U. S.; et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. **NeuroImage: Clinical**, v. 12, p. 825-836, 2016. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.06.002.

UGWU, O. P. C.; et al. Unveiling the therapeutic potential of the gut microbiota-brain axis: Novel insights and clinical applications in neurological disorders. **Medicine**, v. 104, n. 30, p. e43542, 2025. DOI: 10.1097/MD.00000000000043542.

VAN ERP, T. G. M.; et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. **Biological Psychiatry**, v. 84, n. 9, p. 644-654, 2018. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023.

WEI, N.; et al. Transplantation of gut microbiota derived from patients with schizophrenia induces schizophrenia-like behaviors and dysregulated brain transcript response in mice. **Schizophrenia**, v. 10, n. 1, p. 44, 2024. DOI: 10.1038/s41537-024-00460-6.

WINSHIP, I. R.; et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 1, p. 5-17, 2019.

DOI: 10.1177/0706743718773728.

WHITEMORE, R.; et al. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

XU, R.; et al. Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 85, p. 120-127, 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.039.

YANG, N.; et al. The synergistic impact of probiotics and dietary fiber on constipation management in chlorpromazine-induced schizophrenia patients: exploring the modulation of intestinal microbiota and neurotrophic factors. **International Journal of Neuroscience**, 2024. DOI: 10.1080/00207454.2024.2352023.

ZHENG, P.; et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. **Science Advances**, v. 5, n. 2, p. eaau8317, 2019. DOI: 10.1126/sciadv.aau8317.

ZHOU, K.; et al. Gut microbiome and schizophrenia: insights from two-sample Mendelian randomization. **Schizophrenia**, v. 10, n. 1, p. 75, 2024. DOI: 10.1038/s41537-024-00497-7.

ZHU, F.; et al. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia. **Nature Communications**, v. 11, p. 1612, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-15457-9.