

## **Aspectos fisiopatológicos relacionados ao eixo microbiota-intestino-cérebro**

Isabelle Helena Lobão Bentes Souza<sup>1</sup>, Letícia de Souza Galvão<sup>1</sup>, Radmila Ferreira Monteiro<sup>1</sup>, Raphael Helvécio Carvalho de Oliveira Diniz<sup>1</sup>, Vitória Maritzzi Costa Mendonça<sup>1</sup>, Rodrigo Scaliante de Moura<sup>2</sup>.

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** A microbiota intestinal é reconhecida por executar funções na saúde do hospedeiro de forma clara no trato gastrointestinal através da simbiose. Recentemente, a elucidação de sua relação com o sistema nervoso central demonstrou a influência do eixo microbiota-intestino-cérebro em doenças não relacionadas diretamente com o sistema gastroentérico. Objetivou-se com essa revisão de literatura integrativa categorizar as intervenções propiciadas por esse eixo e suas alterações no hospedeiro. Na análise de 20 artigos científicos entre 2016 e 2019 constatou-se que a presença de um microbioma variável constitui fator de proteção contra o desenvolvimento de doenças como ansiedade e depressão. A disbiose intestinal também foi associada positivamente com doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer. Dessa forma, a compreensão do eixo bidirecional microbiota-intestino-cérebro é fundamental para a elaboração de terapias microbióticas como alternativas para o tratamento das doenças relacionadas.

**Palavras-chave:** Microbiota gastrointestinal. Eixo microbiota-intestino-cérebro. Sistema nervoso central.

## INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal desempenha um papel na saúde do hospedeiro através da proteção contra patógenos, metabolização de nutrientes e drogas, além de influenciar a absorção e distribuição de gorduras ingeridas na dieta (ANDREO-MARTÍNEZ; GARCÍA-MARTÍNEZ; SÁNCHEZ-SAMPER, 2017). Ainda, o cérebro e o intestino se comunicam de forma dinâmica e complexa através de um eixo bidirecional, cujo equilíbrio depende da composição da comunidade microbiana que habita o intestino de forma simbiótica (DINAN; CRYAN, 2017b). Esse eixo modula tanto funções do trato gastrointestinal, como do sistema nervoso central (SNC) e do sistema imunológico (ANDREO-MARTÍNEZ; GARCÍA-MARTÍNEZ; SÁNCHEZ-SAMPER, 2017).

O estabelecimento da comunidade microbiana intestinal parece ser um processo escalonado que se forma completamente entre 6-12 meses de idade dependendo de fatores genéticos, saúde materna, método de parto, nutrição subsequente e exposição materna e pós-natal a antibióticos (YARANDI et al., 2016). Vários estudos mostram a influência da microbiota no desenvolvimento infantil (CARLSON et al., 2018).

Os mecanismos envolvidos na transmissão de sinais do eixo são complexos e não completamente elucidados, mas consta-se tanto vias endócrinas, como imunitárias e também metabólicas. Sabe-se que o nervo vago possui papel fundamental como via de comunicação microbiota-cérebro, eixo este que media diversos fatores comportamentais. Neurotransmissores sintetizados pela microbiota atravessam a mucosa do intestino e atuam no cérebro por intermédio desse nervo (DINAN; CRYAN, 2017a).

O desequilíbrio ou alteração da microbiota é chamado disbiose e está relacionado a diversas más condições agudas e crônicas de saúde (CONG et al., 2016). A colonização no momento do nascimento, mudanças dietéticas e exposição a antibióticos são exemplos de fatores que podem influenciar a microbiota intestinal tanto positiva como negativamente (SOTO et al., 2018). Diferentes estudos nesse campo revelam que, uma vez que a microbiota intestinal influencia todos os aspectos da fisiologia do hospedeiro, disfunções em sua composição ou quantidade podem provocar tanto doenças metabólicas (obesidade e diabetes) e neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson) quanto distúrbios comportamentais de foro psiquiátrico (autismo, depressão e ansiedade). (YARANDI et al., 2016; ANDREOMARTÍNEZ; GARCÍA-MARTÍNEZ; SÁNCHEZ-SAMPER, 2017; HU; WANG; FENG, 2016).

Devido à complexidade e heterogeneidade das populações microbianas, o papel modulador que esse ecossistema exerce sobre o eixo cérebro-intestino e as diversas consequências de suas variações sobre o organismo, apesar de ser uma área muito explorada, ainda possui pouco conhecimento concretizado (LYTE et al., 2019). Este trabalho tem como objetivo categorizar as influências do eixo microbiota-intestino-cérebro e suas variações sobre o organismo.

## METODOLOGIA

Refere-se a uma revisão de literatura do tipo integrativa a partir das bases de dados PubMed, ScienceDirect, Redalyc, Elsevier, Ovid e Cochrane. Foram definidos 9 descritores Ciências da Saúde (DeCS): “microbiota gastrointestinal”, via neurais, sistema nervoso entérico, neurotransmissores, doença de Parkinson, ansiedade, depressão, autismo, Alzheimer. Definiu-se como critério de exclusão os trabalhos anteriores a 2016 e inferiores ao fator de impacto três e/ou qualis Capes na Plataforma Sucupira inferiores a B2, concomitantemente, adotou-se como critério de inclusão a relevância temática. Logo, essa revisão é composta por 20 artigos.

## RESULTADOS

Os resultados foram categorizados de acordo com a relação entre o eixo microbiota-intestinal-cérebro e as seguintes questões: autismo, obesidade, Alzheimer, serotonina, lesões cerebrais e AVC, infância, cognição, emoção e estresse, depressão e Parkinson.

## AUTISMO

O autismo é caracterizado por déficits no comportamento social, comunicação e interação entre múltiplos domínios (FADEN et al., 2016). O comportamento semelhante ao autismo e seu fenótipo intestinal está associado com alteração da colonização e atividade microbiana.

As abordagens metabolômicas para a elucidação de influências da microbiota intestinal sobre o SNC identificaram vários metabólitos derivados de bactérias que podem estar envolvidos nos comportamentos relacionados ao autismo. A microbiota modula anormalidades gastrointestinais e comportamentais associadas ao autismo e outros transtornos do desenvolvimento neurológico. (FADEN et al., 2016).

Para ratificar essa relação, realizaram-se estudos com camundongos com o objetivo de analisar os níveis de ácidos graxos de cadeia curta presentes no conteúdo fecal. Estes são metabólitos neuroativos produzidos pela microbiota que podem atravessar a barreira hematoencefálica e modular as funções do SNC, além de influenciar diretamente no comportamento do indivíduo e, com isso, favorecer características autistas (FADEN et al., 2016).

Da mesma forma, outros estudos expuseram ratos ao ácido valpróico (VPA) intra útero, demonstrando que a exposição pré-natal ao VPA afetou as populações intestinais e os micróbios encontrados em machos expostos. Esse estudo demonstrou que essa exposição pode apresentar uma associação inversa com níveis de serotonina intestinal e escores de testes de comportamento social (WEN; WONG, 2017).

Recentemente descobriu-se a interação da ocitocina, o peptídeo hipotalâmico, que se relaciona nesse quadro, já que estudos demonstraram um aumento da sociabilidade em indivíduos que possuem uma leve elevação desse hormônio. A bactéria probiótica (*Lactobacillus reutri*) pode influenciar a atividade da hipófise posterior hipotalâmica e aumentar os níveis de ocitocina aumentando a possibilidade de influenciar comportamento, comprovando a influência da microbiota intestinal nesse processo (FADEN et al., 2016).

## OBESIDADE

Modificações da microbiota intestinal influenciadas pela composição e quantidade dietética, presença de probióticos, prebióticos ou antibióticos e outros fatores ambientais, além de fatores genéticos podem exercer um importante papel nas mudanças metabólicas associadas à obesidade, intolerância à glicose, resistência insulínica e inflamação. Exemplo disso, é que o tratamento com prebióticos, probióticos e antibióticos, pode reduzir a resistência insulínica e a inflamação em órgãos periféricos como fígado, gordura e músculo em modelos de ratos. Essas interações além de sofrerem influência de múltiplos fatores, são bastante complexas (SOTO et al., 2018).

Além das anormalidades metabólicas, a obesidade e a diabetes estão associadas com risco aumentado de distúrbios neuropsiquiátricos, que incluem uma performance cognitiva baixa e grandes índices de depressão, ansiedade e demência. Estudos apontaram que um potencial contribuidor para essas anormalidades neurocomportamentais é o microbioma intestinal. Estudos em camundongos mostraram que a alimentação com a dieta indutora de obesidade levou a anormalidades neurocomportamentais, com crescimento de comportamentos que refletem ansiedade e depressão (SOTO et al., 2018).

O tratamento com medicamentos como vancomicina ou metronidazol revertem a hiperglicemia e a intolerância à glicose impelidas pela dieta indutora de obesidade nos animais — sem alterar o peso corporal —, além da correção dos comportamentos semelhantes a depressão e ansiedade também apresentado por eles. No entanto, o tratamento antibiótico não levou a mudanças no consumo de comida ou na composição corporal, nem no bloqueio do ganho de peso induzido pela dieta, ainda que tenha revertido a maioria das mudanças comportamentais (SOTO et al., 2018).

A mudança da composição da microbiota intestinal também levou a uma recuperação dos comportamentos crescentes de ansiedade e depressão, sem afetar o ganho de peso (SOTO, 2018).

A modificação da microbiota intestinal pelo tratamento antibiótico melhora a sinalização insulínica em tecidos periféricos como músculos, gordura e fígado e, ainda, a sinalização insulínica cerebral (SOTO et al., 2018).

O estudo mostra que a dieta indutora de obesidade eleva a inflamação sistêmica pode ser diminuída após o tratamento com antibióticos. Esse estudo também mostra que dietas ricas em

gorduras (HFD) induzem a inflamação no cérebro, efeito este também revertido com metronidazol ou com vancomicina (SOTO et al., 2018).

Outro mecanismo que contribui para a comunicação intestino-cérebro nesses animais pode estar nas mudanças na circulação e metabólitos cerebrais. Assim, modificações na microbiota intestinal de animais com dieta indutora de obesidade leva a mudanças no metabolismo e comportamento do hospedeiro. Se alimentados com dieta rica em gorduras desenvolvem uma resistência insulínica central e alteraram seus comportamentos indicativos de depressão e ansiedade. O tratamento antibiótico melhora a sensibilidade periférica e central a insulina e reverte os comportamentos anormais. Esses efeitos são reversíveis quando antibióticos são interrompidos. Esses efeitos na microbiota intestinal do cérebro e comportamento são mediados por mudanças na sinalização insulínica e inflamação, além de pela modulação de neurotransmissores, metabólitos e outras moléculas neuroativas (SOTO et al., 2018).

## ALZHEIMER

A microbiota intestinal regula as funções e o comportamento cerebral do hospedeiro via eixo microbiota-intestino-cérebro (WEN; WONG, 2017). Antibióticos, intervenção com probióticos e dieta podem induzir alterações na microbiota intestinal e na sua fisiologia, que aumenta a probabilidade de distúrbios neurodegenerativos (MA et al., 2017). A perturbação da microbiota intestinal pode levar ao aumento direto da permeabilidade intestinal (intestino gotejante) e da barreira hematoencefálica (cérebro gotejante), podendo acarretar uma inflamação do sistema nervoso central e, em última análise, resultar na ocorrência de problemas neurológicos (WEN; WONG, 2017). Resultados obtidos nos estudos, portanto, sugerem que a doença de Alzheimer pode começar no intestino, uma vez que está intimamente relacionada com o desequilíbrio da microbiota intestinal (MA et al., 2017).

Produtos neuroquímicos do hospedeiro relativos a infecções de microrganismos patogênicos podem aumentar ou diminuir o risco de Alzheimer (MA et al., 2017). Ademais, a ingestão dietética de outros nutrientes antioxidantes, como vitamina C, vitamina E, flavonoides, está relacionada à diminuição do risco da doença. Microbiota intestinal saudável pode aumentar sua atividade biológica e assim exercer seu papel de proteção do cérebro e reduzir o risco de Alzheimer. Também, a restrição calórica pode melhorar os déficits cognitivos associados ao envelhecimento e impedir o acúmulo de beta-amiloide e, como consequência, retardar o progresso da doença. Pensando no rápido aumento do Alzheimer nas últimas décadas, fatores ambientais induziram distúrbios da microbiota intestinal, bem como a influência dos genes do hospedeiro. Já ao enfatizar os metabólitos da microbiota intestinal, eles podem aumentar ou diminuir o risco da doença de acordo com alterações bioquímicas nos níveis de diversos neurotransmissores, por exemplo, a serotonina (WEN; WONG, 2017).

## SEROTONINA

Interações entre a microbiota e a serotonina (5-HT) da mucosa são neuroprotetoras. Um estudo colonizou camundongos inicialmente livres de germes e após a adição dos microrganismos os níveis séricos de 5-HT foram parcialmente restaurados. Pôde-se perceber, portanto, que a microbiota intestinal induz a produção neuronal de serotonina (DE VADDER et al., 2018).

Estudos mostram que disfunções na microbiota intestinal acarretam alterações na concentração de serotonina, o que afeta o desenvolvimento do sistema nervoso central, tanto na formação de sinapses e na conectividade entre várias regiões do sistema, como na sua plasticidade. Ainda, a serotonina modula a estrutura e as funções do sistema nervoso entérico, além da composição da microbiota intestinal, e cria um circuito de regulação entre os dois sistemas (YARANDI et al., 2016).

Alguns fatores como a depleção com antibióticos afetam negativamente a imunorreatividade da serotonina, uma vez que a medicação acomete diretamente os microrganismos. (DE VADDER et al., 2018). Também, a exposição pré-natal a anticonvulsivantes, como ácido valpróico (VPA), afeta a microbiota intestinal. Micróbios encontrados em camundongos expostos a VPA foram associados à redução dos níveis de serotonina e à influência nos escores de testes de comportamento social.

## LESÃO CEREBRAL E AVC

Acidente vascular cerebral (AVC) promove disfunção intestinal e altera o microbioma intestinal, o que prejudica o eixo microbiota-intestino-cérebro levando a um atraso no tempo de recuperação do paciente, aumento nas taxas de mortalidade e deterioração da função neurológica (WEN; WONG, 2017).

Um efeito secundário menos conhecido do AVC é a disbiose intestinal da microbiota. O derrame induz mudanças substanciais na composição microbiana intestinal, com uma redução geral na diversidade de espécies. Um estudo utilizou um modelo de ratos submetidos a uma lesão de isquemia-reperfusão cerebral, que é a oclusão da artéria cerebral média intraluminal (MCAO) e, diante disso, percebeu-se que a permeabilidade vascular e epitelial no intestino aumentou significativamente nas primeiras três horas após a indução do AVC (WEN; WONG, 2017).

A liberação de noradrenalina após acidente vascular cerebral alterou a mucoproteína, o número de células calciformes no ceco e a composição da microbiota hospedeira, o que demonstrou a importância da sinalização  $\beta$ -adrenérgica na definição do desfecho do acidente vascular encefálico (AVE) e apresentam uma possibilidade terapêutica de reduzir as complicações associadas ao AVE em pacientes (WEN; WONG, 2017).

A principal causa de morte após o AVC é atribuída por infecções secundárias, incluindo pneumonia e infecções do trato urinário, sendo que a maioria (> 70%) das bactérias detectadas em pacientes com AVC, que desenvolveram infecções, foram bactérias comensais comuns que

normalmente residem nos tratos intestinais (*Enterococcus* spp., *Escherichia coli* e *Morganella morganii*) (WEN; WONG, 2017).

No que tange o eixo intestino-cérebro ainda temos os traumas crânio encefálicos (TCE) como um fator de influência sobre essa relação. As consequências gastrointestinais (GI) da lesão cerebral traumática incluem sintomas de lesão da mucosa, ruptura da barreira e dismotilidade ao longo do trato intestinal e impacto na morbidade e mortalidade pós-traumática (MA et al., 2017).

A manutenção da barreira da mucosa intestinal é fundamental para sua capacidade de responder a estímulos nocivos, já que sua disfunção está implicada na patogênese das doenças inflamatórias intestinais (DII), síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, diabetes, bem como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS) (MA et al., 2017).

Estudos comprovaram que pacientes com consequências sistêmicas tardias do TCE, como SIRS e MODS, desempenham um papel no aumento da morbidade e da mortalidade a longo prazo após o TCE, uma vez que esses fatores prejudicam o intestino, sua absorção e seu funcionamento como um todo o que afeta diretamente no eixo microbiota-intestino-cérebro (FADEN et al., 2016).

Diante disso, as pesquisas demonstraram que o trauma crânio encefálico moderado induz mudanças morfológicas no intestino e a diminuição de proteínas específicas das junções celulares (claudinas-1), o que aumenta a permeabilidade intestinal. Esse aumento permite que mais neurotransmissores produzidos pela microbiota intestinal se relacionem com o cérebro através do eixo (MA et al., 2017).

Ademais, já foi demonstrado em outros estudos que o estresse ativa o eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) e o sistema nervoso simpático, que atuam diretamente no aumento da permeabilidade no intestino. Esse aumento permite que bactérias e antígenos bacterianos atravessem a barreira epitelial, ativem a resposta imune da mucosa e alterem a composição do microbioma (CONG et al., 2016).

## NA INFÂNCIA

A comunidade microbiana do intestino infantil é um ecossistema dinâmico e é influenciada por múltiplos fatores, como a alimentação, o uso de medicamentos, o ambiente hospitalar, o contato com a flora vaginal da mãe durante o parto, genética do hospedeiro, fatores demográficos dos bebês (gênero e idade gestacional e idade pós-natal) e a dieta subsequente do bebê, não apenas influenciando mas também modulando a inoculação posterior de microrganismos. Enquanto bebês amamentados a termo demonstram uma predominância de anaeróbios obrigatórios, os prematuros demonstram níveis reduzidos de anaeróbios obrigatórios, bem como níveis aumentados de anaeróbios facultativos. Um fato interessante é que bebês pré-termos de alto risco que permanecem na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), favorece a disbiose da microbiota intestinal que pode se estender durante a infância e

pode atingir uma configuração estável na idade de 2 a 3 anos, em direção à característica microbiota de adultos (CONG et al., 2016).

O papel do microbioma intestinal, o sistema de sinalização do encéfalo e sua interação com os genes do hospedeiro mostraram estar relacionados tanto com a saúde de curto e longo prazo quanto com o desenvolvimento biocomportamental. O estresse físico e emocional, incluindo a separação materna, resulta em alterações das funções do trato gastrointestinal, desempenhando um papel fundamental nesse eixo. A exposição à separação materna em animais recém-nascidos também mostra níveis de hormônio adrenocorticotrófico significativamente aumentados e equilíbrio microbiota intestinal alterado, enquanto o contato pele a pele materna com prematuros humanos facilitou o ritmo da maturidade microbiana oral (CONG et al., 2016).

Pesquisas comprovaram que pelo menos dois dos três enterotipos canônicos adultos, aqueles caracterizados por uma abundância diferencialmente aumentada de *Bacteroides ruminococcaceae*, podem já estar presentes aos 1 ano de idade. Nesses estudos realizados, comprovou-se que diferentes grupos testes podem refletir diferenças na taxa de desenvolvimento do microbioma intestinal (CONG et al., 2016)

Grupos de crianças com maior abundância de *Bacteroides* pode refletir um subgrupo com maturação tardia do microbioma intestinal. A maturação em uma microbiota parecida com um adulto é determinada principalmente pela cessação da amamentação. O tipo e a diversidade de alimentos sólidos e o estresse pré-natal auxiliam o retardo na maturação da microbiota neonatal (CONG et al., 2016).

O aumento da diversidade não é necessariamente benéfico para os resultados neurocognitivos ou neuropsiquiátricos. Uma diversidade maior pode significar menos recursos disponíveis para a microbiota intestinal, afetando benéficamente o neurodesenvolvimento. Composição microbiana do intestino humano com 1 ano de idade prediz o desempenho cognitivo aos 2 anos de idade, particularmente na área do comportamento comunicativo (CARLSON et al., 2018).

## COGNIÇÃO, EMOÇÃO E ESTRESSE

O microbioma intestinal é um modulador da cognição e da emoção do hospedeiro, porém ainda é um desafio identificar como acontece esse mecanismo já que existe uma complexidade das populações bacterianas (LYTE et al., 2019).

Comparados aos camundongos CR (Conventionally-reared), os ASF (Schaedler) demonstraram maior concentração de corticoesterona sérica, já que o estresse do teste comportamental parece ter uma influência maior em camundongos CR. Como o estresse e a microbiota podem alterar os níveis cerebrais de aminoácidos em roedores, o camundongo ASF pode permitir a dissecação da interação micróbio-hospedeiro no sistema nervoso central. Descobriu-se mudanças na comunidade microbiana ASF estão associadas ao estresse do hospedeiro (LYTE et al., 2019).

É relatado que a bebida láctea com LcS (Lactobacilo) diminuiu os sintomas de ansiedade em pacientes com SFC (Síndrome, conforme avaliado pelo Inventário Beck de Ansiedade. O LcS pode modular a ativação do eixo HPA em um nível adequado e suprimir a secreção de corticosterona sob situações estressantes, sendo também responsável por modular a reatividade do eixo HPA e, conseqüentemente, controlar a resposta do cortisol iniciada por estresse em um nível apropriado (TAKADA et al., 2016).

Confirmou-se que psicobióticos em camundongos não atenuaram o estresse, nem atenuação da inflamação. O humor, a ansiedade, o estresse e o sono autorrelatados foram constantes e não significativamente alterados em relação à linha de base durante as fases placebo ou probiótica, já o tratamento em camundongos exibiu capacidade de reduzir o estresse (KELLY et al., 2017).

## DEPRESSÃO

A depressão foi classificada pela OMS como a doença que mais contribui para a inaptidão (7.5% de todos os vivos em 2015) (WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 2017). Em vista disso, compreende-se a necessidade de entender o papel da microbiota nessa enfermidade.

É importante ressaltar, de início, que o eixo intestino-sistema nervoso central se constitui em um eixo bidirecional entre microbiota intestinal e o sistema nervoso central. Sabese que espécies de bactérias como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* spp. podem levar a depressão por várias vias — por exemplo, inflamação (HEYM et al., 2019).

Além disso, estudos relatam que a abundância de *Lactobacillus* spp. Está diretamente relacionada com o autojulgamento positivo, e indiretamente com a depressão e baixos índices de empatia. Contudo, a redução da empatia está muito mais atrelada a PCR, que se mostrou como o preditor mais intenso dessa redução (HEYM et al., 2019).

Assim, é possível compreender que os lactobacilos e a inflamação estão associados diferencialmente com transtornos de humor por meio de mecanismos cerebrais que sustentam o autojulgamento e a empatia cognitiva, respectivamente (HEYM et al., 2019).

Ademais, distúrbios metabólicos de carboidratos e aminoácidos induzidos pelo hipocampo estavam presentes em camundongos depressivos. Achados como esse demonstram o papel causal da disbiose no desenvolvimento da depressão via metabolismo modulador do hospedeiro (ZHENG et al., 2016).

Ainda, um estudo chinês em camundongos evidenciou que a microbiota intestinal pode funcionar como uma entidade tipo patogênica por elevar as taxas de comportamentos depressivos (ZHENG et al., 2016). Em contrapartida, um estudo iraniano interpreta que a manipulação dessa microbiota, por meio da administração de probióticos, pode resultar em melhora dos sintomas de depressão mediante as mudanças na atividade e/ou compara mais, pesquisas realizadas por meio de transplante de microbiota alterada de pacientes deprimidos para camundongos com depleção de

microbiota e sem comportamentos semelhantes a depressão. Após o transplante, o estudo mostra a indução de características comportamentais e fisiológicas do fenótipo depressivo no camundongo transplantado (ZHENG et al., 2016; KELLY et al., 2016). Para Zheng (2016), a abundância da microbiota após o transplante é a responsável pelos comportamentos depressivos.

Além disto, a desregulação do triptofano associada a depressão pela indicação do aumento da razão quinurenina/triptofano no plasma (ZHENG et al., 2016; KELLY et al., 2016). Associado a isso, outros estudos referem melhora nos sintomas de depressão por meio da manipulação dos níveis plasmáticos de triptofano pela administração probiótica (KELLY et al., 2016; GHODARZ AKKASHEH, et al., 2016).

Quanto ao mais, um estudo irlandês relata haver melhora significativa no escore do questionário geral de saúde após o uso de probióticos, bem como uma melhora significativa na ansiedade e na depressão. Ao utilizar um probiótico multiespécies, não encontraram alterações significativas no humor ou ansiedade, mas relataram uma redução nas subescalas do índice de depressão de Leiden para ruminação e pensamentos agressivos (KELLY et al., 2017).

## PARKINSON

A doença de Parkinson é geralmente um distúrbio observado em idosos e caracterizado pela degeneração da via dopaminérgica nigroestriativa, com um padrão característico de movimentos anormais (DINAN; CRYAN, 2017a).

No primeiro estudo deste tipo, a microbiota intestinal foi recentemente sequenciada em pacientes com doença de Parkinson, constatando que houve uma redução importante nos níveis de Prevotellaceae, redução de bactérias produtoras de butirato (*Blautia*, *Coprococcus* e *Roseburia*) nas fezes e *Faecalibacterium* na mucosa. Isto coincidiu com um aumento na *Ralstonia* em amostras de mucosa mais abundantes na mucosa da DP do que nos controles (DINAN; CRYAN, 2017a).

Outros estudos provaram a intensa relação das microbiotas com a doença de Parkinson (DP). Pode ser possível derivar um biomarcador de DP (doença de Parkinson) da análise da microbiota intestinal, uma vez que há um aumento significativo de três famílias bacterianas em pacientes com a doença comparados aos pacientes de controles pareados por idade, sendo elas: Lactobacillaceae, abundância de Enterococcaceae e Barnesiellaceae. Essa análise mostrou que a microbiota pode ter um valor preditivo para DP (HOPFNER et al., 2017).

Estes microrganismos promovem disfunção motora e gastrointestinal em um modelo pré-clínico de DP: déficits progressivos na função motora fina e grossa, bem como defeitos de motilidade (SAMPSON et al, 2017).

A microbiota influencia os desfechos neurológicos durante a gestação, bem como através da sinalização ativa do intestino para o cérebro na idade adulta, sendo assim, uma pesquisa demonstrou que a microbiota modula o desenvolvimento imune no sistema nervoso central e agregados ativam as células do sistema imunológico, incluindo micróglia. Animais com micróglia em números aumentados e

comprimentos totais de ramos da micróglia em comparação com os outros animais indicou através de uma parada na maturação da micróglia e/ou um estado de ativação reduzido está relacionada com o fato de que as bactérias do intestino afetam as células imunes no cérebro. Pressupõe-se que a microbiota produza ativamente metabólitos necessários para a ativação da micróglia, contribuindo para a disfunção motora em um modelo pré-clínico de DP (SAMPSON et al., 2017).

Funções fisiológicas em indivíduos afetados, como a absorção intestinal alterada, motilidade gástrica reduzida, ou hábitos alimentares, representam fatores que podem mudar o microbioma. Metabólitos produzidos por uma microbiota demente podem entrar na circulação (ou mesmo no cérebro) e afetar a função neurológica (SAMPSON et al., 2017).

Existem diferenças significativas entre os doadores saudáveis e de DP em comparação entre receptores, sugerindo efeitos do genótipo na configuração da comunidade microbiana, onde identificaram alguns números de gêneros de microrganismos que são alterados em animais colonizados com microbiota derivada de doadores de DP, em comparação com controles. Para avaliar a função microbiota, grupos de animais humanizados de cada um dos pares de doadores foram testados para a função motora. A microbiota derivada de indivíduos com DP promove aumento da disfunção motora, retratando toda a função do motor, observou-se diferenças globais impressionantes entre animais colonizados com microbiota de doadores de DP, em comparação com os colonizados com bactérias intestinais derivadas indivíduos saudáveis (SAMPSON et al., 2017).

## CONCLUSÃO

Apesar de ser uma área ainda pouco explorada, é cada vez mais evidente a interação bidirecional entre o microbioma intestinal e o sistema nervoso central. Sabe-se que o eixo microbiota-intestino-cérebro — além das funções intestinais básicas como proteção contra patógenos, metabolização de nutrientes e drogas, absorção e distribuição de gorduras ingeridas na dieta — influencia pontos importantes como a função cerebral e o comportamento do hospedeiro, além da cognição, desencadeando doenças como Alzheimer e Parkinson.

Viu-se que a alteração na composição do microbioma intestinal pode prejudicar o funcionamento do organismo de diferentes formas. À medida que essa relação é provada e pesquisada, a necessidade de terapias microbióticas torna-se mais notória e o desenvolvimento delas torna-se mais viável.

Tendo em vista, portanto, todos os aspectos fisiológicos associados ao eixo microbiota-intestino-cérebro que foram abordados e, ainda, as patologias desencadeadas por disfunções nesse eixo, destacou-se a importância de se fazer mais estudos sobre assunto, com o objetivo de esclarecer melhor a relação microbiota-intestino-cérebro.

## REFERÊNCIAS

- ANDREO-MARTÍNEZ, P.; GARCÍA-MARTÍNEZ, N.; SÁNCHEZ-SAMPER, E.P. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. **Revista de Discapacidad, Clínica y Neurociencias: (RDCN)**, v. 4, n. 2, p: 52-58, 2017.
- CARLSON, A.L. et al. Infant gut microbiome associated with cognitive development. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 2, p: 148-159, 2018.
- CONG, X. et al. Gut microbiome and infant health: brain-gut-microbiota axis and host genetic factors. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 89, n. 3, p: 299-308, 2016.
- DE VADDER, F. et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 25, p: 6458-6463, 2018.
- 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, 2017a.
- DINAN, T.G.; CRYAN, J.F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 46, n. 1, p: 77-89, 2017b.
- FADEN, A.L. et al. Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury. **British Journal of Pharmacology**, v. 173, n. 4, p: 681-91, 2016.
- GHODARZ AKKASHEH, M.D. et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p: 315-320, 2016.
- HEYM, N. et al. The role of microbiota and inflammation in self-judgement and empathy: implications for understanding the brain-gut-microbiome axis in depression. **Psychopharmacology**, p: 1-12, 2019.
- HOPFNER, F. et al. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. **Brain Research**, v. 1667, p: 41-45, 2017.
- HU, X.; WANG, T.; FENG, J. Alzheimer's disease and gut microbiota. **Science China Life Sciences**, v. 59, n. 10, p: 1006-1023, 2016.
- KELLY, J.R. et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 61, p: 50-59, 2017.
- KELLY, J.R. et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, v. 82, p: 109-118, 2016.
- LYTE, J.M. et al. Altered Schaedler flora mice: a defined microbiota animal model to study the microbiota-gut-brain axis. **Behavioural Brain Research**, v. 356, p: 221-226, 2019.
- MA, E.L. et al. Bidirectional brain-gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 66, p: 56-69, 2017.

SAMPSON, T.R. et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p: 1469-1480, 2017.

SOTO, M. et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism. **Molecular Psychiatry**, v. 23, p: 2287-2301, 2018.

TAKADA, M. et al. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 28, n. 7, 2016.

WEN, S.W.; WONG, C.H.Y. An unexplored brain-gut microbiota axis in stroke. **Gut Microbes**, v. 8, n. 6, p: 601-606, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. World Health Organization, 2017.

YARANDI, S.S. et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 22, nº 2, p: 201-12, 2016.

ZHENG, P. et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, v. 21, p: 786-796, 2016.