

RELAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO: DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL COMO PRECURSOR DE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS E DOENÇAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Ívina Albuquerque da Silva¹
Pachiele da Silva Cabral²
Maria do Rosário de Fátima Padilha³
Neide Kazue Sakugawa Shinohara⁴

Resumo

O microbioma intestinal associado as extensões neuronais que recobrem todo o trato gastrointestinal, passando do esôfago ao reto, além de contemplar o pâncreas e a vesícula biliar, formam o Sistema Nervoso Entérico (SNE), um dos subsistemas do sistema nervoso periférico autônomo capaz de causar influência sobre o sistema imunológico do hospedeiro, possibilitando que os micróbios se comuniquem com o cérebro e o cérebro com o intestino. Esta comunicação pode desencadear uma resposta frente à situação de desequilíbrio ou equilíbrio microbiano no intestino. Diante da relevância no equilíbrio do corpo, o presente trabalho dedicou-se a elucidar sobre os principais achados científicos a respeito do eixo- intestino-cérebro, esclarecendo como o desequilíbrio da microbiota intestinal pode atuar como precursor de doenças gastrointestinais, doenças autoimunes, doenças crônicas, doenças no sistema nervoso central,

1 Pós graduanda em Gestão e Segurança dos Alimentos pelo Centro Universitário SENAC – SP.
E-mail: ivina.albuquerque.silva@gmail.com;

2 Pós graduada em microbiologia básica e clínica pela faculdade unyleya de Brasília – DF.
E-mail: patchydoni@gmail.com;

3 Doutora, Docente do curso de Gastronomia da Universidade Federal Rural de Pernambuco- PE.
E-mail: padilhamrf@gmail.com;

4 Doutora, Docente do curso de Gastronomia da Universidade Federal Rural de Pernambuco-PE.
E-mail: neideshinohara@gmail.com

entre outros. Para tanto, foi realizando uma revisão de literatura elaborada através de consultas a bancos de dados acadêmicos como SCIELO, LILACS, NCBI e PUBMED, utilizando os descritores “microbioma”, “microrganismo” “viroma”, “eixo intestino-cérebro”, “intestino” e “sistema nervoso entérico”. Foram consultados artigos publicados entre 1999 e 2019. Os resultados encontrados reforçam a interação bidimensional existente entre o microbioma intestinal e SNC, estabelecendo impacto na homeostase do hospedeiro. A adequada manutenção do microbioma intestinal pode configurar uma potente estratégia em relação ao manejo dos distúrbios no SNC, doenças inflamatórias, desordens fisiológicas e doenças crônicas. Entretanto, outros estudos são necessários para caracterizar de forma mais precisa as alterações do microbioma em grandes coortes de pacientes bem fenotipados, possibilitando uma correlação mais prudente entre as interações cérebro-intestino.

Palavras-chave: microbioma, sistema nervoso entérico, cérebro, intestino, microrganismos.

Introdução

A supremacia dos micróbios intestinais comporta-se, em linhas gerais, como patogênico ou favoravelmente benéfico para a saúde do hospedeiro (LOZUPONE et al., 2012). O Sistema Nervoso Central (SNC) exerce influência sobre o intestino, regulando funções gastrointestinais importantes como a motilidade, produção hormonal, secreção de mucina e induz a produção de citocinas através das células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal (MAYER, 2011). Todavia, somente recentemente tem-se despertado para a importância que o Sistema Nervoso Entérico (SNE), um dos subsistemas do sistema nervoso periférico autônomo, estende-se ao longo de todo trato gastrointestinal, passando do esôfago ao reto, além de contemplar o pâncreas e a vesícula biliar (ORÍÁ, & BRITO, 2016). A gerência neural da função gastrointestinal é predominantemente controlada pelos neurônios intrínsecos do sistema nervoso entérico, haja vista, possa haver modulação por parte de neurônios extrínsecos provenientes do sistema nervoso simpático, parassimpático e neurônios sensoriais (FRAUCHES et al., 2016). No que compete ao SNE, pelo menos três são as funções benéficas atreladas à microbiota intestinal, sendo divididas como tróficas, metabólicas e protetoras (MONTALTO et al., 2009). Em relação as propriedades tróficas, destaca-se a diferenciação, a multiplicação das células epiteliais intestinais e a proliferação de linfócitos intraepiteliais. Compreende os efeitos metabólicos a fermentação de ácidos graxos de cadeia curta, a síntese de energia, a biosíntese de vitaminas e a absorção de minerais específicos, como o cálcio e o magnésio (NICHOLSON et al., 2012). No tocante às capacidades protetoras, os estudos executados em modelos animais apontam que a colonização intestinal induz o desenvolvimento de microvilosidades, acelera a taxa de renovação epitelial e dá início à maturação do tecido linfóide associado ao intestino (SILVESTRE, 2016).

O elevado número de estruturas linfóides na mucosa do intestino delgado e as placas de Peyer propõem que a microbiota intestinal interfere na função imune do organismo (SILVESTRE, 2016). Atribui-se ao microbioma a capacidade de formulação de uma barreira contra a colonização de bactérias patogênicas no intestino, a minoração do pH relacionada à produção de ácidos e a incitação à produção de substâncias, como a imunoglobulina A (IgA) e mucina, capazes de inibir a adesão de agentes patogênicos (MONTALTO et al., 2009). Ademais, existem indícios contundentes de que o microbioma influencia na maturação do sistema imunológico, e analogamente, diante de um desequilíbrio, pode acarretar

o desenvolvimento de diversas patologias cuja prevalência pode impulsionar as alergias, doenças inflamatórias intestinais, doenças metabólicas, degenerativas e distúrbios psiquiátricos (SILVESTRE, 2016; SHERWIN et al., 2016).

Consistentes indícios científicos emergentes indicam a relevância do profundo conhecimento referente a dinâmica interação bidimensional entre o microbioma intestinal e sua influência no SNC, em associação com o seu correspondente impacto na homeostase do corpo. A adequada manutenção do microbioma intestinal pode representar uma estratégia válida para o manejo dos distúrbios do SNC, doenças inflamatórias, distúrbios fisiológicas e doenças crônicas, assim como, é igualmente importante caracterizar a linha de base saudável da microbiota intestinal, correlacionando com às diferenças visualizadas no microbioma perturbado, contribuindo, desta forma, no tratamento e profilaxia das doenças associadas.

Metodologia

Este trabalho constitui uma revisão de literatura elaborada através de consultas a bancos de dados acadêmicos como SCIELO, LILACS, NCBI e PUBMED. A consulta foi realizada utilizando os descritores "microbioma", "microrganismo" "viroma", "eixo intestino-cérebro", "intestino" e "sistema nervoso entérico". Foram consultados artigos publicados entre 1999 e 2019.

Resultados e discussão

O trato gastrointestinal é povoado por 10^{13} a 10^{14} microrganismos, cerca de dez vezes mais células humanas e 150 vezes maior a quantidade de genes que nosso genoma (QIN et al., 2010; GRENHAM et al., 2011). A microbiota intestinal caracteriza-se por uma comunidade de bactérias que colonizam o trato gastrointestinal, logo após o nascimento e perdura por toda a vida adulta, podendo variar devido a fatores ambientais, sendo acrescidas ou não por bactérias transitórias adquiridas durante a ingestão de probióticos (BERCIK et al., 2012). A estabilidade do ecossistema comensal intestinal é atingida quando a variabilidade na dieta e o ambiente se mantêm constantes ao longo do tempo (CAPORASO et al., 2011). Mesmo havendo um padrão prevalente de espécies intestinais compartilhada entre os humanos, cerca de 80% da microbiota é específica de cada indivíduo, sinalizando uma alta diversidade microbiana interindividual

determinada, em parte, pelo genótipo do hospedeiro (GUARNER et al., 2011). Além da especificidade dos microrganismos intestinais em cada indivíduo, o peristaltismo e a acidez gástrica controlam a variabilidade e a localização das bactérias no tubo digestivo (NEISH, 2009).

Durante o nascimento, a colonização do intestino do bebê inicia quando o parto expõe a criança a um microbioma inicial portador da assinatura materna (PALMER et al., 2007). A variedade de bactérias e vírus no intestino infante é preliminarmente muito baixa, desenvolvendo-se com o passar do tempo (KOENIG et al. 2011; VAISHAMPAYAN et al.,

2010). Os colonizadores iniciais do intestino infantil são geralmente aerotolerantes, posteriormente substituídos por microrganismos anaeróbios típicos da microbiota intestinal adulta (CLEMETE et al., 2012). Em contraste ao microbioma característico dos bebês provenientes de parto normal, a microbiota intestinal dos bebês nascidos por cesariana mostrou uma baixa semelhança com a microbiota intestinal materna. Os bebês nascidos através de cesariana abrigam uma microbiota característica da pele, dominada por *Staphylococcus* e *Propionibacterium* spp (CLEMEYTE et al., 2012).

A nutrição inicial gera um grande impacto sobre composição e função precoce da microbiota, após a cessação da amamentação, sendo imprescindível para a maturação em microbiota adulta. Nesta fase inicial dos bebês, há predominância dos filos Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria. Em crianças alimentadas exclusivamente através do leite materno, predominam os gêneros *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. (BÄCKHED et al., 2015).

Estudos metagenômicos designam uma extensa variabilidade interpessoal na composição da comunidade de microbiota intestinal em indivíduos saudáveis (CLEMENTE et al., 2012), com gêmeos partilhando menos de 50% das mesmas espécies bacterianas (TURNBAUGH et al., 2010). Apesar da particularidade na microbiota intestinal dos indivíduos, existe um padrão compartilhado de funcionalidades do microbioma entre os indivíduos (BURKE et al., 2011). A microbiota intestinal dominada tipicamente por uma abundância de *Bacteroides* e *Prevotella*, com o enterotipo *Ruminococcus* dobrado no grupo dos *Bacteroides* (GILL et al., 2006). O hábito de ingestão de proteínas e gorduras animais possuem associação com *Bacteroides* e o consumo de carboidratos com *Prevotella* (BERCIK et al., 2012). Esses padrões gerais são regidos por efeitos dietéticos, salientando que, a maioria dos estudos da microbiota intestinal somente levou em consideração, indivíduos sob dieta ocidental (WU et al., 2011).

Achados científicos recentes induzem que até mesmo os humanos mais saudáveis abrigam um consórcio diversificado de vírus que compõem o viroma humano (CLEMENTE et al., 2012). Semelhante às bactérias intestinais, a variação interpessoal no viroma humano também é bastante diversificada (MINOT et al., 2011). Micróbios intestinais desenvolveram uma simbiótica relação com o seu hospedeiro e exercem um papel crucial no desenvolvimento das respostas imunológicas inatas e adaptativas, influenciando os sistemas fisiológicos, na motilidade intestinal, absorção de nutrientes, na homeostase da barreira intestinal e distribuição de gordura somática e visceral (BERCIK et al., 2012). Estudos mais recentes comprovam essas afirmações baseado no reconhecimento de flora comensal por receptores *toll-like* (TLRs), necessários para induzir aumento da proliferação de células epiteliais, impulsionando, assim, o reparo da superfície epitelial após injúrias (GRENHAM et al., 2011).

Um dos fatores cruciais responsáveis por perturbar a composição do microbioma é o uso de antibióticos. Estes fármacos têm um efeito profundo sobre a microbiota, no qual o uso excessivo está relacionado com o aumento de patógenos. Evidências convincentes na microbiota intestinal foram registradas após o tratamento com antibióticos, havendo, assim, uma resistência reduzida à colonização, possibilitando que micróbios estrangeiros possam superar permanentemente as bactérias comensais, provocando mudanças na estrutura do microbioma e possibilitando estados variáveis de doenças (DETHLEFSEN et al., 2008; JERNBERG et al., 2007).

Ao atingir a maturidade, o microbioma permanece preferencialmente estável até a velhice. À medida que amadurecemos até atingir a velhice, modificações acentuadas também ocorrem em relação a microbiota intestinal (CLEMENTE et al., 2012) Estudos sobre a microbiota dos idosos encontraram uma composição peculiarmente diferente composição intestinal observadas em jovens adultos, especialmente nas proporções de *Bacteroides* spp. e grupos *Clostridium*, o que pode estar associado com a ocorrência da maior gama de morbidades relacionadas com o avançar da idade e o subsequente uso de medicamentos para tratá-los (CLAESSON et al., 2011). Diante desta complexa dinâmica relativa às interações da microbiota intestinal e homeostasia do corpo humano, será cada vez mais imprescindível caracterizar todos os aspectos das comunidades microbianas associadas aos humanos (CLEMENTE et al., 2012).

O eixo cérebro-intestino-microbiota é um sistema de comunicação bidirecional no qual possibilita que micróbios se comuniquem com o cérebro e o cérebro com o intestino (DINAN& CRYAN, 2017). O sinal de

comunicação é complexo e ainda pouco elucidado, mas, ao que se sabe, incluem vias endócrinas, neurais, imunitárias e metabólicas (AIDY et al., 2015).

Estudos pré-clínicos apontaram o nervo vago como uma chave de comunicação neural entre os micróbios do intestinal e efeitos comportamentais (BRAVO et al., 2011). A microbiota intestinal também orchestra os principais neurotransmissores centrais, como a serotonina, alterando os índices de precursores. Por exemplo, *Bifidobacterium infantis* instiga a elevação dos níveis plasmáticos de triptofano, influenciando, desta forma a transmissão da serotonina central (5HT) (DESBONNET et al., 2010). A biossíntese e dispensa de neurotransmissores por bactérias tem sido relatado em *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp, por produzirem ácido gama-aminobutírico (GABA); *Escherichia*, *Saccharomyces* spp e *Bacillus*, por sintetizarem noradrenalina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus* spp podem produzir serotonina; *Bacillus* é capaz de produzir dopamina; e *Lactobacillus* pode produzir acetilcolina (LYTE, 2013). Esses neurotransmissores sintetizados a partir de microrganismos eventualmente podem atravessar os intestinos, embora seja pouco provável que estes neurotransmissores influenciem diretamente a função cerebral. Embora consigam adentrar a corrente sanguínea, eles são incapazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Desta forma, o possível impacto na função cerebral deve ocorrer de forma indireta, agindo sobre o sistema nervoso entérico (DINAN & CRYAN, 2017).

O intestino é um órgão demasiadamente inervado que possui seu próprio sistema nervoso e está em constante comunicação com o SNC através de nervos como o vago, capaz de conectar diretamente porções do intestino ao cérebro (LYTE, 2013). O trato gastrointestinal está também ligado ao sistema simpático e parassimpático, classicamente antagonistas, representados em especial pelos nervos esplâncnicos, nervos pneumogástricos e parassimpático sagrado. Em linhas gerais, o trato digestivo pode informar o SNC através de três portas de entrada: a medula espinhal, o núcleo do trato solitário (NTS) bulbar e órgãos circunventricular. Esta informação será integrada no sistema nervoso autônomo central, que consistirá na organização de uma reação comportamental, endócrina e autonômica, formulando assim, uma resposta do organismo em relação com informações da periferia. O propósito destas comunicações neurodigestivas é preservar a homeostase do corpo (PAYEN et al., 2009). Os quimiossensores do epitélio luminal podem contribuir com a quantidade de informações obtidas no intestino, possibilitando a resposta e transmissão de informações em relação a metabólitos bacterianos (BREER

et al., 2012). Assim sendo, o microbioma é capaz de produzir uma vasta gama de substâncias neuroativas tais como catecolaminas, histamina e outros compostos que podem impulsionar a neurofisiologia do hospedeiro através da interação direta com receptores incorporados no trato gastrointestinal ou posterior a absorção/difusão passiva por intermédio da parede intestinal, adentrando na circulação. Introjetados no intestino, projeções neuronais do SNE podem inervar-se por toda a extensão das microvilosidades (LYTE, 2013). Juntamente com a presença de uma infinidade de células dentro do trato gastrointestinal, há impreterivelmente uma riqueza nas informações sensoriais, com potencial para ser compreendido e executado por componentes do sistema nervoso central (BREER et al., 2012). Neufeld et al. (2011) indicam que a excitabilidade dos neurônios sensoriais do intestino localizados dentro do plexo mioentérico do SNE dispôs da presença da microbiota normal comensal para realizar um funcionamento apropriado. Em outro trabalho, Braniste e companheiros demonstraram que o microbioma intestinal medeia a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) a partir da expressão de proteínas de junção oclusivas, como ocludina e claudina, podendo, subsequentemente, influenciar diferentes metabólitos imunes e microbianos, sendo capazes de infiltrar o parênquima cerebral. É importante salientar que a capacidade de síntese dos micróbios em produzir componentes neuroativos depende da disposição de substratos adequados, sendo a dieta, portanto, imprescindível na capacidade do microbioma de produzir compostos neuroativos (LYTE, 2013).

Há um consenso sobre a complexidade da maturação cerebral, no qual a sofisticada microbiota intestinal é altamente correlacionada, o que induz a uma reflexão sobre o agravante que pode causar uma microbiota intestinal desregulada na primeira infância ou em uma população envelhecida, aumentando significativamente a hipótese de disfunção cerebral. (DINAN & CRYAN, 2017). O aparelho digestivo também detém o maior componente do sistema imunológico no corpo humano (JONES et al., 2006). As células imunes podem alertar o cérebro para as mudanças que ocorrem no corpo e afetar a plasticidade do SNC, desempenhando, assim, a regulação do humor e comportamento. (AIDY et al., 2014).

Um quadro de desequilíbrio da microbiota do intestino é chamado de disbiose (O, BRAIN, 2018), fazendo com que ocorra a multiplicação de bactérias patogênicas que produzem toxinas metabólicas. Quando esta microbiota é abalada por algum desequilíbrio, o organismo fica propício ao crescimento de fungos, bactérias e outros patógenos, esses microrganismos produzem toxinas que são absorvidas pela corrente sanguínea,

induzindo assim processos inflamatórios (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

A disbiose acarreta uma alteração na microbiota, exercendo uma forte influência no microbioma intestinal, modulando o risco de doença neuropsiquiátrica. Além disso, a interrupção precoce do eixo microbioma-intestino-cérebro tem sido associada a um aumento do risco de desenvolver depressão, sugerindo uma correlação entre o microbioma intestinal, o neurodesenvolvimento e a depressão (LIMA-OJEDA; RUPPRECHT; BAGHAI, 2012).

A origem dos invasores ofensivos que acionam a reação autoimune provém do desequilíbrio de bactérias comensais, aumentando o risco para doenças cardíacas, câncer, mal de Alzheimer, Acidente Vascular Cerebral, *dibetes melittus*, entre outros (O'BRAIN, 2018).

A definição da base da variabilidade na composição microbiana do intestino, pode contribuir significativamente para possibilitar que estudos futuros sejam capazes de detectar diferenças na microbiota com características de estados de doença, podendo prever de forma mais eficaz esses estados (CLEMENTE et al., 2012). Um estudo baseado em ensaio humano evidenciou que a mudança de uma dieta rica em gorduras/baixa fibra para uma dieta pobre em gordura / alta fibra ocasionou uma notável permuta na microbiota intestinal, em um período de 24 horas (WU et al., 2011). Embora seja coerente supor que mudanças agudas na dieta transmutariam a microbiota intestinal, uma microbiota estável pode caracterizar-se como biomarcadora de saúde individual, assim como uma microbiota instável é claramente evidenciada em pacientes com síndrome do intestino irritado e doença inflamatória intestinal (BERCIK et al., 2012). O sistema imune da mucosa possui uma intrincada conexão com nossa microbiota. Aparentemente, tanto o sistema imune inato como o adaptativo evoluíram para exigir interações microbianas durante seu desenvolvimento (CHOW et al., 2010). A imunoglobulina A, particularmente, estabelece um papel fundamental na imunidade da mucosa, induzida em resposta à colonização por bactérias comensais específicas que visam proteger as superfícies das mucosas e colaborar com a microbiota hospedeira (BOUSKRA et al., 2008). A síntese de ligantes do receptor benzodiazepínico através das bactérias intestinais pode favorecer no desenvolvimento de encefalopatia, podendo acompanhar a insuficiência hepática fulminante, acumulando-se no cérebro (LYTE, 2013).

Doenças em associação com a disbiose microbiana contemplam as doenças auto-imune, doenças alérgicas, obesidade, diabetes e doença inflamatória intestinal (DII) (CLEMENTE et al., 2012). A sintomatologia da

síndrome do intestino irritável (SII) origina-se nas alterações na sinalização cerebral do intestino à microbiota ou ruptura primária da microbiota, dependentes de interações alteradas entre o cérebro e intestino durante o desenvolvimento (MAYER et al., 2014). Em modelos animais a respeito da obesidade, a interação entre a dominância dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* é deslocada, configurando uma significativa redução do primeiro em relação ao aumento deste último, uma tendência similar é observada em indivíduos consumidores de dietas que objetiva a redução de peso. A desregulação desses filos resulta em um aumento da capacidade de coletar energia dos alimentos e induz uma inflamação de baixo nível. (LEY, 2010). A singularidade na interação entre a microbiota e o sistema imunológico na obesidade foi demonstrada em um estudo com camundongos geneticamente modificados sem TLR5, capazes de reconhecer flagelina, um dos principais receptores microbianos do sistema inato. Os camundongos investigados desenvolveram características da síndrome metabólica, associado com as mudanças em sua microbiota intestinal, reforçando a hipótese de que alterações na flora intestinal podem suscitar em uma inflamação de sinalização de baixo grau, podendo, eventualmente culminar no desenvolvimento de síndrome. Além disso, é possível modificar o fenótipo da obesidade para rato do tipo selvagem simplesmente transferindo a microbiota (VIJAY-KUMAR et al., 2010).

Outra doença associada com o distúrbio gastrointestinal crônico de etiologia desconhecida, impulsionada por uma resposta inflamatória da mucosa, é conhecida como doença de Crohn. O desenvolvimento de Crohn só pode ser explicado em parte pela genética, diante dos 99 polimorfismos associados ao sistema imunológico, prerrogativas ambientais, reconhecimento de micróbios e genes do viroma humano (ANDERSON et al., 2011). O conhecimento das condições normais da função imunológica vem da correlação entre quadros auto-imunes, doenças e a microbiota. Nos modelos animais, ratos portadores de diabetes tipo 1, têm demonstrado que a interação entre a microbiota intestinal e o sistema imune inato modifica predisposição no sentido do desenvolvimento de diabetes (WEN et al., 2008). Comparado com indivíduos não autoimunes, crianças com alto risco genético para diabetes exibem uma composição distinta da microbiota intestinal, demonstrando uma diminuição da diversidade no microbioma, ao longo do tempo, frente a abundâncias relativas de *Bacteroides ovatus* e linhagem firme CO19 (GIONGO et al., 2011). Conclusões iniciais em modelos animais de esclerose múltipla e artrite reumatóide também indicam uma influência contundente da microbiota intestinal. Nestes modelos, as doenças autoimunes não se desenvolvem

em camundongos sem germes. Entretanto, nos modelos de esclerose múltipla, o fenótipo da doença é restaurado quando os ratos livres de germes são colonizados por taxa bacteriana específica (LEE & MAZMANIAN, 2010). Assim sendo, aparentemente, estas doenças resultam de uma ação inadequada do sistema imune adaptativo mediado pela microbiota intestinal (CLEMENTE et al., 2012).

Recentemente, um estudo demonstrou que um aumento na diversidade bacteriana presente nas fezes de indivíduos deprimidos, com uma diminuição no nível de *Firmicutes* e um aumento em *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* acarretam no perfil sintomatológico da doença. O aumento da diversidade microbiana na depressão sugere a existência de bactérias nocivas capazes de contribuir para desencadear o transtorno de humor. Em associação com estes dados, acredita-se que a depressão está associada a deficiências nutricionais. Evidências revelam que tais alterações impedem a síntese de neurotransmissores como serotonina (SOUZA, 2015). Estes e outros dados pré-clínicos podem contribuir para favorecer estudos que visam equilibrar o microbioma individual via prebióticos e probióticos. Os principais prebióticos utilizados para manejar o microbioma-intestino-cérebro, incluem frutanos (FOS, inulinas, oligofrutose) e glucanos (GOS). Entretanto, é possível estabelecer a aplicação de prebióticos, como 3'lyllylactose e 6'lyllylactose, (TARR et al., 2015). Prebióticos podem aumentar o nível de *Bifidobacterium* spp. na microbiota de indivíduos jovens e idosos.

A exemplo, frutanos derivados de plantas de agave foram capazes de aumentar o nível de bifidobactérias e lactobacilos em amostras fecais de humanos saudáveis (RAMNANI et al., 2015). Em associação, B-GOS e FOS também foram apontados com efeitos benéficos sobre a microbiota intestinal de idosos, impulsionando o aumento nos níveis de bifidobactérias e *Bacteroides* nas fezes, ao passo que, marcadores imunológicos circulantes como IL-1b foram minimizados (VULEVIC et al., 2015). Posteriormente, os prebióticos podem representar uma intervenção cabível para contornar anormalidades na função gastrointestinal e depressão em idosos (SHERWIN et al., 2016).

O microbioma promove a homeostase imunitária periférica e pre-dispõe à susceptibilidade do hospedeiro às doenças autoimunes do SNC, como a esclerose múltipla. Mecanismos neurais, endócrinos e metabólicos também são mediadores críticos da sinalização do eixo microbioma intestino-cérebro que estão mais envolvidos em distúrbios neuropsiquiátricos, como autismo, depressão, ansiedade e estresse (WANG; KASPER, 2014). Sintomas gastrointestinais são uma comorbidade comum em pacientes

com transtornos do espectro do autismo (TEA), muito embora, os mecanismos subjacentes ainda são, em grande parte desconhecidos (MAYER et al., 2014). Como comprovação de que a microbiota interfere nos problemas neurológicos, pesquisadores irlandeses compararam camundongos axênicos, com animais dotados de microbiota, e observaram que os primeiros desenvolviam características típicas do autismo, como por exemplo, gastar tempo demais interagindo com um objeto (BIERNATH, 2015).

Existem muitos resultados sobre a relação da levedura, em especial a *Candida albicans*, que pode causar autismo e manifestar muitos problemas de comportamento e saúde nos autistas, em especial aos que tem autismo tardio (NODERMAN & CARACAS, 1999). De acordo com Rodriguez (2003), indivíduos com autismo têm em seu trato intestinal, uma grande quantidade de *Candida albicans* – que liberam toxinas, podendo afetar a função cerebral. Enquanto estressores físicos e psicológicos podem interferir na composição da microbiota intestinal e na atividade metabólica, alterações experimentais no microbioma intestinal podem incidir sobre o comportamento emocional e os sistemas cerebrais relacionados (MAYER et al., 2014).

O papel do microbioma intestinal na patogênese dos distúrbios neurodegenerativos crônicos, como as doenças de Alzheimer e Parkinson, está sendo descrita. Na Doença de Parkinson, a desregulação gastrointestinal é frequentemente observada vários anos antes de a doença ser detectada. Estudos vêm sendo demonstrado que a doença começa no intestino e se espalha do intestino para o cérebro através do eixo do intestino-cérebro, isto é, através do nervo vago e da medula espinhal. De fato, as fibras parassimpáticas do nervo vago que inervam o intestino entre outras regiões surgem do núcleo motor dorsal e Corpus de Lewy (proteínas agregadas, principalmente alfa-sinucleína e ubiquitina), que são a marca registrada da Doença de Parkison. (BRAAK et al, 2006)

Mais recentemente, observou-se que a inclusão de vegetais, grãos integrais, peixes e frutas em nossa dieta é positiva para o nosso microbioma gastrointestinal. A ingestão de ômega-3, ácidos graxos, ácido fólico, S-adenosil-metionina, L -triptofano, a vitamina B 12 e vitamina D tem sido associada com uma melhoria da saúde mental (JACKA, 2017).

Considerações finais

O dinâmico diálogo bidimensional entre o microbioma intestinal e SNC estabelece grande impacto na homeostase do corpo. A adequada manutenção do microbioma intestinal pode configurar uma potente



estratégia em relação ao manejo dos distúrbios no SNC, doenças inflamatórias, desordens fisiológicas e doenças crônicas. Entretanto, outros estudos são necessários para caracterizar de forma mais precisa as alterações do microbioma em grandes coortes de pacientes bem fenotipados, possibilitando uma correlação mais prudente entre as interações cérebro-intestino.

Referências

AIDY et al. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 146, 2014.

AIDY, S. et al. Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune–neuroendocrine communication. **Clinical therapeutics**, v. 37, n. 5, p. 954-967, 2015.

ANDERSON, C. A. et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. **Nature genetics**, v. 43, n. 3, p. 246, 2011.

BÄCKHED, F. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. **Cell host & microbe**, v. 17, n. 5, p. 690-703, 2015.

BERCIK, P. et al. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 24, n. 5, p. 405-413, 2012.

BOUSKRA, D. et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. **Nature**, v. 456, n. 7221, p. 507, 2008.

BRANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S. C.; MIUKI, C. J. Importância da microflora intestinal. **Pediatria**. v. 2, n. 28, p.117-127. 2006.

BRAVO, J. A. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 38, p. 16050-16055, 2011.

BREER, H. et al. Gastrointestinal chemosensation: chemosensory cells in the alimentary tract. **Histochemistry and cell biology**, v. 138, n. 1, p. 13-24, 2012.

BURKE, C. et al. Bacterial community assembly based on functional genes rather than species. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 34, p. 14288-14293, 2011.

CAPORASO, J. G. et al. Moving pictures of the human microbiome. **Genome biology**, v. 12, n. 5, p. R50, 2011.

CHOW, J. et al. Host–bacterial symbiosis in health and disease. In: *Advances in immunology*. **Academic Press**, 2010. p. 243-274.

CLAESSON, M. J. et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. Supplement 1, p. 4586-4591, 2011.

CLEMENTE, J. C. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1258-1270, 2012.

DESBONNET, L. et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. **Neuroscience**, v. 170, n. 4, p. 1179-1188, 2010.

DETHLEFSEN, L. et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. **PLoS biology**, v. 6, n. 11, p. e280, 2008.

DINAN, T. G.; CRYAN, John F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. **Gastroenterology Clinics**, v. 46, n. 1, p. 77-89, 2017.

FRAUCHES, A. B. et al. O Sistema Nervoso Entérico. In: ORIÁ, R. B. & BRITO G. A. C. **Sistema digestório: integração básico-clínica**. São Paulo: Edgard Blucher Ltda, 2016. p. 315-333.

GILL, S. R. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. **science**, v. 312, n. 5778, p. 1355-1359, 2006.

GIONGO, A. et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. **The ISME journal**, v. 5, n. 1, p. 82, 2011.

GRENHAM, S. et al. Brain–gut–microbe communication in health and disease. **Frontiers in physiology**, v. 2, p. 94, 2011.

GUARNER, F. et al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e prebióticos. **World Gastroenterology Organisation**, 2011.

JERNBERG, C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. **The ISME journal**, v. 1, n. 1, p. 56, 2007.

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

JONES, M. P. et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 18, n. 2, p. 91-103, 2006.

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

LEE, Y. K.; MAZMANIAN, S. K. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system?. **science**, v. 330, n. 6012, p. 1768-1773, 2010.

LEY, R. E. Obesity and the human microbiome. **Current opinion in gastroenterology**, v. 26, n. 1, p. 5-11, 2010.

LIMA-OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C. "Eu Sou e Minhas Circunstâncias Bacterianas": Ligando o Microbioma Intestinal, o Neurodesenvolvimento e a Depressão. **Psiquiatria Frente** .n. 8: 153, 2012.

LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 220, 2012.

LYTE, M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. **PLoS pathogens**, v. 9, n. 11, p. e1003726, 2013.

MAESTRONI, G. J. M. Dendritic cell migration controlled by $\alpha 1b$ -adrenergic receptors. **The Journal of Immunology**, v. 165, n. 12, p. 6743-6747, 2000.

MAYER, E. A et al. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms?. **Bioessays**, v. 36, n. 10, p. 933-939, 2014.

MAYER, E. A. Et al. Brain–gut microbiome interactions and functional bowel disorders. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1500-1512, 2014.

MAYER, E. A. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 46, p. 15490-15496, 2014.

MINOT, S. et al. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. **Genome research**, v. 21, n. 10, p. 1616-1625, 2011.

MONTALTO, M. et al. Intestinal microbiota and its functions. **Digestive and Liver Disease Supplements**, v. 3, n. 2, p. 30-34, 2009.

NEISH, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterology**, v. 136, n. 1, p. 65-80, 2009.

NEUFELD, K. M. et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 23, n. 3, p. 255-e119, 2011.

NICHOLSON, J. K. et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. **Science**, v. 336, n. 6086, p. 1262-1267, 2012.

O'BRAIN, T. **Como tratar doenças autoimunes: entenda suas causas, seus sintomas e tome as decisões adequadas**. São Paulo: Buzz Editora, 2018. 328 p.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C. **Sistema digestório: integração básico-clínica**. São Paulo: Edgard Blucher Ltda, 2016.

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

PAYEN, J. L. et al. Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavarin therapy?. **Gastroenterologie clinique et biologique**, v. 33, n. 1, p. 8-14, 2009.

QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **nature**, v. 464, n. 7285, p. 59, 2010.

RAMNANI, P. et al. A randomised, double-blind, cross-over study investigating the prebiotic effect of agave fructans in healthy human subjects. **Journal of nutritional science**, v. 4, 2015.

SHERWIN, E. et al. A gut (microbiome) feeling about the brain. **Current opinion in gastroenterology**, v. 32, n. 2, p. 96-102, 2016.

SILVESTRE, C. M. R. F. **O diálogo entre o cérebro e o intestino: qual o papel dos probióticos?**. Orientador: Mário Pinto Simões. 2016. 54f. Dissertação (Mestrado integrado em medicina) - Clínica Universitária de Psiquiatria, Universidade de Lisboa, Lisboa. 2016.

SOUZA, C. G. **Possível relação entre microbiota intestinal e depressão em humanos: uma revisão de literatura**. Orientador: Maria Fernanda Castioni G. de Souza. 2015. 23f. Trabalho de conclusão de curso- Faculdade de Nutrição, Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2015.

TARR, A. J. et al. The prebiotics 3' Sialyllactose and 6' Sialyllactose diminish stressor-induced anxiety-like behavior and colonic microbiota alterations: Evidence for effects on the gut-brain axis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 50, p. 166-177, 2015.

TURNBAUGH, P. J. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 16, p. 7503-7508, 2010.

VAISHAMPAYAN, P. A. et al. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. **Genome biology and evolution**, v. 2, p. 53-66, 2010.

VIJAY-KUMAR, M. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. **Science**, v. 328, n. 5975, p. 228-231, 2010.

VULEVIC, J. et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 4, p. 586-595, 2015.

WEN, L. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. **Nature**, v. 455, n. 7216, p. 1109, 2008.

WU, G. D. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, v. 334, n. 6052, p. 105-108, 2011.