

# EIXO SNC E INTESTINO: O QUE A CIÊNCIA JÁ SABE SOBRE ESSA IMPORTANTE VIA

*Data de aceite: 01/09/2023*

### **Gênifer E. Schreiner**

Licenciada em Ciências Biológicas,  
Doutoranda no Programa de Pós-  
graduação em Bioquímica da Universidade  
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

### **Luana T. Maders**

Acadêmica de Farmácia na Universidade  
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/2703636407254407>

### **Ana Carolina de O. Rodrigues**

Acadêmica de Farmácia na Universidade  
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.  
<https://lattes.cnpq.br/3637295549272950>

### **Camila B. Pereira**

Acadêmica de Farmácia na Universidade  
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.

### **Esther B. Goldemberg**

Acadêmica de Farmácia na Universidade  
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/8572974579902530>

### **Rafaela da Rosa Recktenwald**

Biomédica, Acadêmica de Farmácia

na Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS,  
Brasil.

### **Elizandra Gomes Schmitt**

Mestranda pelo Programa de pós-  
graduação em Bioquímica, Universidade  
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/2792328420536809>

### **Laura Smolski dos Santos**

Farmacêutica, Doutoranda no Programa  
de Pós-graduação em Bioquímica  
da Universidade Federal do Pampa  
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS,  
Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

### **Gabriela Escalante Brites**

Farmacêutica pela Universidade Federal  
do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8380109160433969>

### **Silvia Muller de Moura Sarmento**

Biomédica, Patologista Clínica e  
Doutoranda pelo Programa Multicêntrico  
de Pós-graduação em Ciências  
Fisiológicas da Universidade Federal  
do Pampa (UNIPAMPA), Campus  
Uruguaiiana, RS, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

**RESUMO:** Sabe-se que o eixo cérebro-intestino é composto por vias de comunicação bidirecionais que utilizam rotas como o sistema nervoso parassimpático, especialmente o nervo vago, o sistema circulatório, o sistema imune e o sistema neuroendócrino. A comunicação de duas vias entre o trato gastrointestinal e o cérebro desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase e é regulada por meio de processos neurais do sistema nervoso entérico e central. Discute-se sobre a importância, e influência, que a microbiota entérica desempenha, tanto nesta via de sinalização tanto com o SNC, como com doenças mentais, neurodegenerativas, modulando aspectos imunológicos e vias ainda mais amplas. Nesta revisão compilou-se alguns dos aspectos importantes relacionados com esta via.

**PALAVRAS CHAVE:** Microbiota; Doenças Mentais; Eixo Intestino-Microbiota-Cérebro.

**ABSTRACT:** It is known that the brain-gut axis is composed of bidirectional communication pathways that use routes such as the parasympathetic nervous system, especially the vagus nerve, the circulatory system, the immune system and the neuroendocrine system. The two-way communication between the GI tract and the brain plays a crucial role in maintaining homeostasis and is regulated through neural processes in the enteric and central nervous system. The importance and influence that the enteric microbiota plays is discussed, both in this signaling pathway both with the CNS and with mental and neurodegenerative diseases, modulating immunological aspects and even broader pathways. This review compiles some of the important aspects related to this route.

**KEYWORDS:** Microbiota; Mental illness; Gut-Microbiota-Brain Axis.

## **EIXO SNC E INTESTINO**

A interação entre o sistema nervoso central (SNC) e o intestino já é discutida, mesmo que com pouco alarde, desde meados do século XIX, até mesmo Charles Darwin observou que as secreções advindas do “canal alimentar”, e de outros órgãos, tinham sua composição afetada caso o indivíduo sofresse fortes emoções. Já em 1920, Walter Cannon, conhecido por seus estudos sobre a motilidade gastrointestinal, a atrelou a uma espécie de processamento cerebral, que seria capaz de modula-la (CRYAN; DINAN, 2012, MAYER, 2011). Atualmente as pesquisas que buscam relacionar a função cerebral com a intestinal, e vice versa, estão mais empenhadas em analisar os efeitos disso na fisiologia

do hospedeiro, se está ou não, envolvido em fisiopatologias que o mesmo possa vir a desenvolver, respostas ao estresse e no comportamento, possíveis tratamentos que ajam sobre ambas as vias, e sobre o papel da microbiota em tal via.

O chamado eixo cérebro-intestino pode ser considerado uma via regulatória homeostática, é muito importante para muitas questões, sendo regulada, e controlada, em nível neural, hormonal e imunológico. Alterações neste sistema podem resultar em alterações na capacidade de resposta ao estresse e no comportamento em geral, sendo possível, inclusive, relacionar o índice de casos de estresse e ansiedade com distúrbios gastrointestinais, tais como distúrbio do intestino irritável (SII) e distúrbio inflamatório do intestino (DII) (CRYAN; MAHONY, 2011, CRYAN; DINAN, 2012, FÜLLING; DINAN; CRYAN, 2019).

A partir de mediadores neuro-imuno-endócrinos é capaz de monitorar, e integrar, as funções intestinais, assim como vincular os centros cognitivos e emocionais do cérebro com mecanismos e funções do intestino, como promover a ativação imunológica, controlar a permeabilidade intestinal, o reflexo entérico e a sinalização enteroendócrina (CARABOTTI et al. 2015, CARLONI; RESCIGNO, 2023).

A comunicação do cérebro com as vísceras é feita por múltiplas vias paralelas, como pela produção de hormônios pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), reflexos advindos das vias monoaminérgicas descendentes e o eixo simpático-adrenal, além do sistema nervoso autônomo. A inervação simpática do trato gastrointestinal é, de maneira geral, inibitória, promovendo uma diminuição no trânsito do bolo alimentar/fecal, e de secreção, auxiliando, por sua vez, na absorção. Também está envolvido na modulação imune da mucosa (MAYER, 2011, FÜLLING; DINAN; CRYAN, 2019).

O sistema nervoso entérico (SNE) é conhecido como segundo cérebro devido ao seu tamanho, complexidade e semelhança, quanto aos neurotransmissores e moléculas de sinalização, com o próprio cérebro. É formado por um conjunto de gânglios neuronais localizados entre as camadas do intestino, seus neurônios são quimio e mecanossensíveis, o que possibilita que eles leiam sinais luminais, a partir de células intermediárias da lâmina própria intestinal, e produzam uma resposta ao que está ocorrendo no sistema gastrointestinal, otimizando a função intestinal e mantendo a homeostase, frente à perturbações internas. Subpopulações de neurônios aferentes fornecem ao cérebro informações relacionadas ao intestino, demonstrando a direção acendente da via cérebro-intestino (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021, MAYER, 2011, SILVA et. al 2022).

Neurônios aferentes vagais possuem uma relação, por meio de terminais quimiossensíveis, com células enteroendócrinas, o que possibilita uma resposta destes a partir de neuropeptídeos liberados por essas células frente à eventos químicos e mecânicos luminais. Diferentes células vagais podem ter sua sensibilidade alterada para peptídeos específicos, como é o exemplo de vias como da sensação de saciedade e de fome. Acredita-se que a expressão desses receptores específicos nos aferentes vagais

pode ser modelada, como por exemplo, a quantidade dos receptores envolvidos nos eventos descritos acima, podem estar relacionados com o estado nutricional e dieta do animal, mostrando certa plasticidade (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021, MAYER, 2011, FÜLLING; DINAN; CRYAN, 2019).

A via de sinalização endócrina e parácrina também é de grande importância na comunicação entre cérebro e intestino, é regida pelas células enteroendócrinas que, agrupadas, constituem o que pode ser considerado o maior órgão endócrino do corpo. A comunicação pode ser feita tanto através do SNE como por sinalização direta ao SNC. É interessante citar certa especificidade encontrada também, nessa via de sinalização, como por exemplo, devido à característica mutualística, que será discutida em mais detalhes na próxima seção, do organismo hospedeiro com os micróbios formadores da microbiota, as células imunológicas presentes no epitélio intestinal tem a capacidade de manter um certo reconhecimento com essas bactérias “benéficas”, e produzir uma resposta imunológica apenas frente à organismos estranhos (MARGOLIS; CRYAN; MAYER, 2021, MAYER, 2011).

Outro mecanismo utilizado pelo sistema gastrointestinal para modular demais funções corporais é a barreira hematoencefálica, esta transporta seletivamente proteínas e/ou peptídeos, tanto na direção sangue-cérebro como vice versa, porém, hormônios secretados pelo intestino são capazes de afetar o transporte de alguns desses mediadores, assim como induzir a secreção, pela barreira hematoencefálica, tanto de substâncias atreladas a alimentação e o apetite, como óxido nítrico e citocinas (BANKS, 2008, CARLONI; RESCIGNO, 2023).

## MICROBIOTA

A evolução humana ocorreu de forma simbiótica com os microrganismos existentes no seu trato gastrintestinal, o que possibilitou a promoção de uma relação harmônica entre ambos. O que antes se achava ser uma relação de comensalismo, ou seja, com ganho por parte dos microrganismos sem interferir, nem positiva nem negativamente, no hospedeiro, agora é entendida como uma relação mutualística, ou seja, com ganho de ambas as partes (CRYAN; DINAN, 2012, GAULKE, 2018). Tanto é que uma série de atividades metabólicas no intestino é atribuída à microbiota, incluindo a síntese do complexo B e das vitaminas K, bem como o metabolismo de carcinógenos (BAILEY et al, 2011).

Como resultado, o intestino humano abriga cerca de 10 vezes mais microrganismos do que o número de células que compõe o próprio corpo (CRYAN; DINAN, 2012, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009). A microbiota entérica é formada, principalmente, por bactérias, totalizando uma média de 92,9% dos microrganismos encontrados em análises, porém pode incluir também vírus (5,8%), *archaea* (0,8%), fungos, protozoários e demais eucariotos somam cerca de 0,5% (ARUMUGAM et al. 2011). Devido à essa grande riqueza

e diversidade de organismos, a microbiota é considerado por muitos quase como um órgão externalizado encontrado dentro do corpo (SHARON et al. 2016).

A sua composição e atividade é relativamente estável, porém, pode ser modificada pela dieta do hospedeiro, dependendo se esta fornece, ou não, os nutrientes requeridos pelos microorganismos, pelo uso de antibióticos, principalmente por longos períodos, pela genética do hospedeiro e por fatores ambientais, tanto do local onde vive o hospedeiro como o ambiente intestinal mesmo. Diversos fatores podem provocar o seu desequilíbrio, chamado de disbiose, um deles é o uso crônico de álcool, que demonstra estar relacionado com um aumento da permeabilidade intestinal, o que pode contribuir com o desenvolvimento de diversas doenças somáticas, como obesidade, diabetes tipo 2, doenças inflamatórias intestinais e alergias, além de contribuir com o desenvolvimento de doenças formadas por microorganismos virulentos (RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009; LECLERCQ et al, 2014; KAMADA et al. 2013, SHARON et al. 2016).

Apesar das variações que ocorrem normalmente na composição da microbiota individual de cada um, acredita-se que pode-se classificar os indivíduos quanto ao gênero bacteriano dominante compondo a sua microbiota, tal classificação é chamada de enterótipo, e pode ser *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. ou *Ruminococcus* spp. Tal designação, para humanos, foi proposta por Arumugam e colaboradores (2011), depois de realizar um estudo no qual avaliaram a microbiota, bem como o perfil filogenético, de indivíduos do Japão e dos Estados Unidos da América, e demonstrar uma correlação entre ambos, demonstrando que, não apenas efeitos ambientais, mas genéticos de determinadas populações, como já dito anteriormente, são capazes de determinar o gênero da bactéria dominante formador da microbiota do hospedeiro, ditando, assim, seu enterótipo (ARUMUGAM et al, 2011).

A microbiota, anteriormente chamada, erroneamente, de flora intestinal, tem uma grande importância na manutenção da homeostase corporal, atuando no controle da imunidade do hospedeiro e como barreira intestinal, atuando no controle de patógenos de forma direta, por meio da competição. Além de ser uma relação de benefício mútuo, a coevolução entre microbiota e hospedeiro trouxe aspectos muito intrínsecos para o organismo hospedeiro, no que nos referimos aqui, o humano. Entre esses aspectos se encontra a capacidade de comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, o que não foi colocado em voga até muito pouco tempo atrás (CRYAN; DINAN, 2012, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

Quando se fala sobre a interação bidirecional entre microbiota e cérebro é fácil pensar apenas no fato descendente da comunicação, ou seja, nas ações que o cérebro desempenha sobre o intestino. Como exemplo pode-se citar a capacidade do sistema nervoso autônomo (SNA) de modular a secreção de muco intestinal, interferindo na sua qualidade e quantidade, o que, por sua vez, está diretamente relacionado com a espessura do biofilme formado pela microbiota, uma vez que estes o ocupam como um habitat (LIU; HUH; SHAH, 2022, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

Porém, é ampla a gama de interações ascendentes sobre a via, ou seja, da microbiota sobre o cérebro. Um influencia amplamente descrita é sobre a neurogênese, em experimentos que utilizam cobaias livres de germes (GF) comparadas com controle, observou-se um aumento da neurogênese hipocampal dorsal nas fases iniciais da vida (OGBONNAYA et al. 2015), o que culminou em adultos com maiores volumes de hipocampo e amígdala, sem afetar o tamanho cerebral total, assim como dendritos com morfologia distinta e microglia com estados de desenvolvimento alterados (LUCZYNSKI et al. 2016). Em adultos foi observado o resultado inverso, com animais colonizados por microrganismos apresentando níveis maiores de neurogênese, e pode ser diminuído pelo consumo crônico de antibióticos (SHARON et al. 2016).

Assim como sinais enviados a partir das células intestinais, ao SNC, tem grande impacto em aspectos referentes à proteção do hospedeiro. Como, por exemplo, as defensas, peptídeos antimicrobianos secretados pelas células de Paneth, e que possuem um papel importante contra doenças inflamatórias e infecciosas (LIU; HUH; SHAH, 2022, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

A microbiota também é capaz de modular o próprio meio onde vive, no caso, o trato gastrointestinal do hospedeiro, promovendo, por exemplo, a motilidade intestinal, como é descrito para bactérias *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus acidophilus*, ou diminuí-lo, como o apresentado por espécies de *Escherichia*. O provável mecanismo pelo qual elas têm essa capacidade, de se comunicar com células de mamíferos, é por meio da secreção de produtos da sinalização inter-reino, assim chamados os produtos metabólicos e de sinalização secretados por elas, como ácidos graxos de cadeia curta ou peptídeos quimiotáticos, que são capazes de estimular o sistema nervoso entérico (RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

Outro exemplo é a produção do autoindutor 3, molécula capaz de estimular os receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos, o que possivelmente está relacionado com a capacidade de algumas espécies virulentas de inibir a produção de muco, dificultando para o hospedeiro se livrar delas. Da mesma forma, devido a essa semelhança nos sinalizadores produzidos, o receptor de membrana bacteriano QseC é ativado pela norepinefrina do hospedeiro. Vale ressaltar que tal comunicação ocorre, como já comentado, pela retransmissão de células transdutoras presentes na parede intestinal, como, por exemplo, a enterocromafim, ou pela interação direta com terminais nervosos, que, por sua vez, é facilitada pelo aumento de permeabilidade celular, o que ocorre normalmente frente à situações de estresse ou inflamação (LIU; HUH; SHAH, 2022, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

As células enterocromafins secretam serotonina e peptídeos de sinalização, como, por exemplo, os hormônios liberador de corticotropina, estando relacionadas com a produção de cortisol e, conseqüentemente, com respostas ao estresse. Também secretam colecistocinina, relacionado com a sensação de saciedade e somatostatina, que regula, mesmo que indiretamente, a glicemia. Essa secreção é realizada em resposta a vários

estímulos, tanto fisiológicos, como centrais e patológicos, como fatores microbianos ou toxinas bacterianas. Um meio de comunicação importante referente às células enterocromafins está relacionado com a serotonina que ela é capaz de liberar. Fatores microbianos podem aumentar a secreção de serotonina, o que vai culminar no aumento da secreção de fluido e, assim, acelerar a taxa de transito do bolo fecal, inclusive, tais células são observadas de forma aumentada em animais GF. Tal via já foi observada, indiretamente, em estudos prévios utilizando camundongos, no qual altas taxas de serotonina podem ser positivamente relacionadas à um modelo de disfunção intestinal pós-infecciosa (CARLONI; RESCIGNO, 2023, LUCZYNSKI et al, 2016, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

## INTESTINO E IMUNIDADE

O intestino humano interage fortemente com o organismo, de formas ativas e variáveis, oscilando a composição de sua microbiota e se mantendo em conjunto com as diversas bactérias que se proliferam na mesma, como já discutido, de forma breve, anteriormente. Estas constantes variáveis trazem um grande desafio quando se fala em imunidade do organismo humano, ao mesmo tempo em que a microbiota desempenha um importante papel na regulação da imunidade intestinal, expansão de tecidos e manutenção da resposta imune (GONÇALVES, 2014; SOMMER; BACKHED, 2013).

De 70% a 80% de todas as células imunológicas do corpo são mantidas no tecido linfóide que é associado ao intestino. Tal cuidado é tido uma vez que apenas uma única camada de células epiteliais colunares separa o organismo de um dos maiores, e mais complexos, habitats microbianos, e mesmo que grande parte não seja formado por microrganismos patogênicos, estes são benéficos quando devidamente contidos no lúmen intestinal, onde devem permanecer (MAYER, 2011).

A regulação e manutenção da imunidade intestinal ocorre através dos componentes celulares imunitários, distribuídos nas Placas de Peyer, nódulos linfáticos mesentéricos, epitélio e lâmina própria. Esta regulação imunitária se dá pela associação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa, sendo a imunidade inata responsável pela resposta rápida aos estímulos, através da ação de células de defesa, como os neutrófilos, macrófagos, células Natural Killer, entre outras (CRUVINEL et al., 2010).

A resposta imune da microbiota intestinal é ativada por diversos mecanismos, sendo um deles, a presença de compostos como ácidos teicóicos e lipopolissacarídeo, ativando assim a resposta imune inata. O reconhecimento destes antígenos se dá pelos receptores Toll-like, que são receptores de reconhecimento de padrões e que desempenham um papel crucial ao reconhecer padrões moleculares associados a patógenos no intestino, diferenciando bactérias patogênicas de microrganismos comensais inofensivos (CRUVINEL et al., 2010; GONÇALVES, 2014; THAISS et al., 2014).

Além do reconhecimento de antígenos provenientes de microrganismos, a ação

da imunidade também se dá pelo aparecimento de respostas inflamatórias indesejáveis, como as respostas contra proteínas alimentares. Esta forma de sinalização de resposta imune pode ser evitada ou minimizada, uma possibilidade é pela indução de tolerância imunológica intestinal, para que estas respostas indesejáveis não venham a ocorrer. A indução de um quadro de inflamação pode ser benéfico para a microbiota intestinal, pois quando controlada, acaba desencadeando respostas imunológicas que contribuem para reforçar a barreira intestinal do organismo (GONÇALVES, 2014).

## INTESTINO E DOENÇAS MENTAIS

Atualmente, possuímos conhecimentos acerca de como o desenvolvimento sem a presença de microorganismos afeta tanto o comportamento quanto a função cerebral (LUCZYNSKI et al, 2016). Por exemplo, segundo Souza e colaboradores (2020), ratos GF, quando submetidos a um evento estressante, demonstraram comportamentos de risco aumentado, hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e redução do fator neurotrófico derivado do cérebro. Além disso, foi observado que camundongos GF apresentam modificações na expressão do 5-hidroxitriptamina (5-HT1A), e comprometimento na função da barreira hematoencefálica, juntamente com um aumento da mielinização no córtex pré-frontal (WRASE et al, 2006).

Indicações de estudos em modelos de roedores sugerem que o microbioma intestinal desempenha um papel nos comportamentos com características depressivas. A depressão muitas vezes está acompanhada por sintomas gastrointestinais, sendo relatados tais sintomas por cerca de 20% indivíduos (BRAVO et al, 2011; DESBONNET et al, 2010; MUSSELL et al, 2008; SHARON et al, 2016).

Hipóteses relacionam a depressão, ou certos subconjuntos desse transtorno, com a função microglial, visto que frequentemente o início de depressão ocorre após episódios cerebrais inflamatórios intensos ou, após uma diminuição na função microglial. Em vista das evidências recentes que relacionam o microbioma à maturação e ativação da microglia, é plausível supor que o microbioma exerça influência sobre a depressão ao afetar o processo de maturação e ativação da microglia. Tanto é que a minociclina, um agente antibacteriano da classe das tetraciclina, reconhecido por sua capacidade de inibir a ativação da microglia, demonstrou capacidade de reduzir comportamentos depressivos tanto em roedores quanto em seres humanos, sendo proposto como um antidepressivo potente (SHARON et al, 2016; YIRMIYA et al, 2015; ZHENG et al, 2015).

Segundo Sharon e colaboradores (2016), estudos demonstraram que a diversidade beta do microbioma intestinal em indivíduos diagnosticados com transtorno depressivo maior difere significativamente daquela presente em pessoas saudáveis, apresentando uma maior proporção de *Actinobacteria* e uma menor proporção de *Bacteroidetes* nas populações microbianas associadas ao transtorno. Isso pode estar atrelado ao caso de

que, frequentemente, a depressão vem acompanhada por mudanças na movimentação do cólon, o que, por sua vez, afeta a composição e estabilidade da microbiota intestinal, assim como a fisiologia e a morfologia do cólon.

Da mesma forma, camundongos submetidos a modelos indutores de comportamento do tipo depressivo, como estresse crônico ou separação materna, observou-se reduções no gênero *Bacteroides* e aumento na populações do gênero *Clostridium* (DE PALMA et al, 2015; LACH et al, 2017; O'MAHONY et al, 2010). Isso é de interesse, uma vez que o gênero *Clostridium* frequentemente modula metabólitos do intestino, tais como triptofano, tirosina e fenilalanina. Estes metabólitos desempenham um papel crucial no metabolismo dos neurotransmissores em mamíferos, incluindo a serotonina, o que tem implicações significativas para a função do sistema nervoso entérico e central, tendo relevância para a sinalização da interação entre o intestino e o cérebro, assim como na fisiopatologia da depressão (DUNCAN et al, 2009; EL-ZAATARI et al, 2014; LACH et al, 2017). Além disso, algumas bactérias são capazes de secretar o neurotransmissor inibitório GABA, também envolvido nas respostas à estresse e depressão (CARLONI; RESCIGNO, 2023).

Condições relacionadas ao estresse também causam alterações na integridade da barreira intestinal, levando a um fenômeno conhecido como intestino permeável, que permite a passagem de produtos bacterianos do intestino para o corpo. Essa translocação de produtos bacterianos pode desencadear uma resposta pró-inflamatória influenciada pela microbiota, levando à uma ativação das células gliais e mastócitos, produção de interferon- $\gamma$ , e até, à mudanças na morfologia epitelial (LACH et al. 2017, RHEE; POTHOUKAKIS; MAYER, 2009).

Da mesma forma, indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresentam uma composição alterada da microbiota intestinal, com um aumento de espécies de *Clostridia*, bem como um aumento geral de bactérias anaeróbicas não formadoras de esporos e microaerófilas, quando comparados com indivíduos neurotípicos. Além disso, ou devido à isso, estes indivíduos frequentemente sofrem com problemas gastrointestinais, como aumento da permeabilidade intestinal e constipação, sendo observado maior incidência de doenças inflamatórias intestinais e doenças gastrointestinais (DE ANGELIS et al, 2013; SHARON et al, 2016).

Além disso, Sharon e colaboradores (2016) relatam a ausência de membros da comunidade próbiótica, como a população bacteriana *Prevotella*, no intestino de indivíduos com TEA, sugerindo que o aumento do microbioma com micróbios específicos pode ter benefícios.

Outra relação entre transtorno mental e microbiota pode ser observada em pacientes com esquizofrenia, sendo observado uma maior incidência de bactérias produtoras de ácido lático no microbioma orofaríngeo. De maneira interessante, também foi identificado um aumento significativo de um fago específico do gênero *Lactobacillus* em pacientes esquizofrênicos. Além disso, um estudo adicional revelou a presença de um microbioma

sanguíneo distinto em pessoas com esquizofrenia, comparando com indivíduos controle, com uma diversidade alfa e beta na composição microbiana sanguínea desses pacientes (KANG et al, 2013; SHARON et al, 2016).

Assim como indivíduos que sofrem com a doença de Parkinson (DP) demonstram diferenças significativas nas populações microbianas tanto nas amostras fecais quanto nas mucosas. As *Prevotellaceae* apresentam uma diminuição de abundância, enquanto as *Lactobacillaceae* têm um aumento, quando comparadas com pessoas saudáveis (HASEGAWA et al, 2015; SCHEPERJANS et al, 2015; SHARON et al, 2016). Além disso, entre os pacientes com DP, aqueles que exibem a forma predominante de tremor mostram uma abundância relativamente menor de *Enterobacteriaceae* em comparação com aqueles que apresentam instabilidade postural e marcha mais severa (HASEGAWA et al, 2015; SHARON et al, 2016).

De fato, análises de biópsias intestinais de pacientes com DP mostram um aumento de *Escherichia coli* associada ao tecido, quando em comparação com indivíduos saudáveis, evidenciando a existência de uma comunidade microbiana intestinal alterada em pessoas diagnosticadas com doenças neurodegenerativas (FORSYTH et al, 2011; SHARON et al, 2016).

Nestes pacientes ocorre um aumento na permeabilidade intestinal, e a intensidade dessa elevação está diretamente correlacionada com a coloração intestinal da *Escherichia coli*, nitrotirosina, um indicador de oxidação de proteínas e da  $\alpha$ -sinucleína. O estresse oxidativo gerado por macrófagos na parede luminal, devido a hiperpermeabilidade da parede do intestino, pode desempenhar um papel no acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína na mucosa intestinal, e, considerando que a microbiota intestinal apresenta um impacto significativo no estresse oxidativo resultando da hiperpermeabilidade, é provável que a microbiota esteja diretamente ligada à patologia da  $\alpha$ -sinucleína no sistema nervoso entérico da doença de Parkinson (FORSYTH et al 2011; KELLY et al, 2014; SAMPSON et al, 2014; SUZUKI et al, 2018).

## IMPACTO DA SAÚDE INTESTINAL EM OUTRAS VIAS

Além do eixo intestino-cérebro, outras vias podem ter correlação com a saúde intestinal. Estudos crescentes revelaram que a microbiota intestinal, além de afetar funções cerebrais por meio de vários mecanismos, como neuroendocrinologia e resposta imune, também possui grande relação com doenças crônicas e distúrbios gastrointestinais devido à excreção de metabólitos apontados como impulsionadores.

Dentre as doenças crônicas afetadas em decorrência de alterações intestinais, a diabetes tipo 1 ganha destaque quando falamos em influência na patogênese, pois quando fatores como uma desregulação na microbiota intestinal, aumento da permeabilidade da mucosa e alteração da imunidade, se somam, acabam contribuindo para o aumento desta

patogênese (BOSI; MOLteni; RADAELLI, 2006; VAARALA; ATKINSON; NEU, 2008). Estudos de Zhao et al. (2023), demonstram que a deficiência a longo prazo de alguns metabólitos, como o acetato, reduz os níveis de sinaptofisina no hipocampo, intensificando também o comprometimento cognitivo em animais diabéticos tipo 1 (MAYER, 2011; ZHAO et al. 2023).

Estudos observaram ainda uma relação do intestino com mecanismos de analgesia, mecanismos estes decorrentes do envolvimento das vias serotoninérgicas descendentes de modulação da dor (MAYER, 2011). As alterações na microbiota intestinal na infância também demonstraram influência no desenvolvimento de doenças, como doença atópica e distúrbios associados ao estilo de vida, assim como a diversidade bacteriana reduzida, demonstra relação com o risco de sensibilização alérgica, eosinofilia e rinite alérgica, podendo influenciar a maturação imune na infância (BISGAARD et al. 2011).

O microbioma intestinal sofre alterações significativas ao longo da vida, onde as mudanças associadas ao envelhecimento apresentam um nível considerável de comprometimento à saúde de idosos, aumentando assim o risco de doenças crônicas, inflamação, da permeabilidade intestinal, de disfunções cognitivas, entre outras alterações capazes de tornar a microbiota intestinal um meio propício para a proliferação de bactérias patogênicas (CAVALLI et al., 2011). Muitos fatores levam ao surgimento destas alterações, destacando-se os fatores alimentares, mudanças nos hábitos de vida e níveis de inflamação alterados. (SOEST, et al., 2020). Alguns estudos destacam ainda a relação de alterações no microbioma intestinal e função cerebral durante o envelhecimento, como no estudo realizado por Khine e colaboradores (2020), onde idosos com algum comprometimento cognitivo apresentaram um perfil de microbioma específico e característico.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS G. D.; BAUER H.; SPRINZ H. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice. **Lab Invest**, v. 12, p. 355-364, Mar. 1963.

AKIRA Shizuo; HEMMI Hiroaki. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. **Immunol Lett**, v. 85, n. 2, p. 85-95, 22 Jan. 2003.

ARUMUGAM, Manimozhiya et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 20 abr. 2011.

BAILEY Michael et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 6, p. 397-407, Mar. 2011.

BANKS, William A. The blood-brain barrier: Connecting the gut and the brain. **Regulatory Peptides**, v. 149, n. 1-3, p. 11–14, ago. 2008.

- BISGAARD, Hans et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, p. 646-652., 2011.
- BOSI, E.; MOLTENI, L.; RADAELLI, M. G. et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. **Diabetologia**, v. 49, p. 2824–2827., 2006.
- BRAVO Javier A. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proc. National Academy Science EUA**, v.108, n.28, p.16050-16055, Sep. 2011.
- CARABOTTI, Marília. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203–209, 2015.
- CARLONI, Sara; RESCIGNO, Maria. The gut-brain vascular axis in neuroinflammation. *Seminars in Immunology*, v. 69, p. 101802, 1 set. 2023.
- CAVALLI, L. F et al. Principais Alterações Fisiológicas que Acontecem nos Idosos: uma Revisão Bibliográfica. **Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, n. 16, Universidade de Cruz Alta/UNICRUZ, 2011.
- CRUVINEL, W. M. et al. (2010). Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Reviews Bras Reumatologia**, v. 50, n. 4. p. 434-61, 2010.
- CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: the Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701–712, 12 set. 2012.
- CRYAN, John F.; O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 23, n. 3, p. 187–192, 8 fev. 2011.
- DE ANGELIS Maria et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. **PLoS ONE**, v. 8, n.10, p.76993, Oct, 2013.
- DE PALMA et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. **Nature Communications**, v. 6, p. 35-77, 28 Jul. 2015.
- DESBONNET L. et al. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. **Neuroscience**,v. 170, n.140, p.1179-1188, Nov. 2010.
- DUNCAN Sylvia H. et al. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. **Environ Microbiol**, v. 11, n. 8, p. 2112-2122, 21 Apr. 2009.
- EL-ZAATARI Mohamad et al. Tryptophan catabolism restricts IFN- $\gamma$ -expressing neutrophils and Clostridium difficile immunopathology. **J Immunol**, v. 193, n. 2, p. 807-816, 15 Jul. 2014.
- FORSYTH Christopher B. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. **PLoS ONE**, v.6, n.12, p.28032, 2011.

FÜLLING, Cristiane; DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus.... **Neuron**, v. 101, n. 6, p. 998–1002, mar. 2019.

GAULKE, Christopher A. et al. Ecophylogenetics Clarifies the Evolutionary Association between Mammals and Their Gut Microbiota. **mBio**, v. 9, n. 5, 7 nov. 2018.

GONÇALVES, M.A.P. Microbiota - Implicações na imunidade e no metabolismo. **Projeto de pós graduação**. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

HASEGAWA Satoru et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. **PLoS ONE**, v.10, n.11, p.0142164, 05 Nov. 2015.

KAMADA, Nobuhiko et al. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. **Nature immunology**, v. 14, n. 7, p. 685–690, 1 jul. 2013.

KANG Dae Wook et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. **PLoS ONE**, v. 8, p. 68322, 03 July 2013.

KELLY Leo P. et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. **Mov. Disord**, v. 29, n. 8, p. 999-1009, Jul, 2014.

KHINE, W.W.T. et al. Mental awareness improved mild cognitive impairment and modulated gut microbiome. **Ageing** (Albany NY), v. 12, n. 23, p. 24371-24393, 2020.

LACH Gilliard et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. **Neurotherapeutics**, v. 15, p.36-59, 13 Nov. 2017.

LECLERCQ, Sophie et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 42, p. 4485–4493, 6 out. 2014.

LIU, Longsha; HUH, Jun R.; SHAH, Khalid. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. **eBioMedicine**, v. 77, p. 103908, mar. 2022.

LUCZYNSKI, Pauline et al. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. **European Journal of Neuroscience**, v. 44, n. 9, p. 2654–2666, 8 jul. 2016.

MARGOLIS, Kara G.; CRYAN, John F.; MAYER, Emeran. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, 2021.

MAYER, Emeran A. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 8, p. 453–466, 13 jul. 2011.

MUSSELL Monika et al. Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety. **J Psychosom**, v.64, n.6, p.605-612, Jun 2008.

O'MAHONY Cliona et al. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: relevance to depression. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 97, n. 4, p. 690-699, Nov 2010.

OGBONNAYA, Ebere S. et al. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 4, p. 7–9, ago. 2015.

RHEE, Sang H.; POTHOUKAKIS, Charalobos; MAYER, Emeran A. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 5, p. 306–314, maio 2009.

SAMPSON, 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, 1 Dec. 2016.

SCHEPERJANS Filip et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. **Mov. Disord**, v.30, n.2, p.350-358, Mar 2015.

SHARON Gil et al. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. **Cell**, v. 167, n.4, p.915-932, 03 Nov. 2016.

SILVA, Júlia C. L. et al. Microbiota Intestinal e Sistema Nervoso Central: explorando o eixo cérebro e intestino. *Revista Neurociências*, v. 30, p. 1–29, 25 abr. 2022.

SOEST, A.P.M.V. et al. Associations between Pro- and Anti-Inflammatory Gastro-Intestinal Microbiota, Diet, and Cognitive Functioning in Dutch Healthy Older Adults: The NU-AGE Study. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3471, 2020.

SOMMER, F.; BACKHED, F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, p. 227-238, 2013.

SOUZEDO Flávia Bellesia et al. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** v. 69, n. 4, p. 1-8, 2020.

SUZUKI Anzu et al. Quantification of hydrogen production by intestinal bacteria that are specifically dysregulated in Parkinson's disease. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12, p.208-313, 26 Dec. 2018.

THAISS, C. A. et al. The interplay between the innate immune system and the microbiota. **Current Opinion in Immunology**, v. 26, p. 41-48, 2014.

VAARALA, Outi; ATKINSON, Mark A.; NEU, Josef. The “Perfect Storm” for Type 1 Diabetes: The Complex Interplay Between Intestinal Microbiota, Gut Permeability, and Mucosal Immunity. **Diabetes**, v. 57, e.10, p. 2555–2562.October, 2008.

WRASE Jana et al. Serotonergic dysfunction: Brain imaging and behavioral correlates. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, v. 6, p. 53-61, Mar. 2006.

YIRMIYA Raz et al. Depression as a microglial disease. **Trends Neuroscience**, v.38,n.10, p.637-658, Oct 2015.

ZHAO, Qihui et al. Microbiota from healthy mice alleviates cognitive decline via reshaping the gut-brain metabolic axis in diabetic mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 382, 2023.

ZHENG Jia et al. The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates. **Nutrients**, v.7, n.8, p.6924-6937, 17 Aug. 2015.