

**ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
CONCLUENTES DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA**

CAMILA MIRNA I MELO

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A FUNÇÃO CEREBRAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Coordenador: Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum
Professora do Curso: Profa. Dra. Margarete Tereza de Almeida

Fevereiro de 2021 a Março de 2022

RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A FUNÇÃO CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Camila Mirna I Melo

RESUMO

A microbiota intestinal constitui um ecossistema composto de inúmeros gêneros, espécies e cepas bacterianas, influenciada pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Objetivou-se com esse estudo, analisar, em pesquisas nacionais e internacionais a relação da microbiota intestinal com as funções cerebrais. Tratou-se de uma revisão bibliográfica, realizada nas bases de dados do LILACS; SCIELO e MEDLINE, no período de 2014 a 2021, por meio da combinação dos seguintes descritores: microbiota and intestino and cérebro. Os resultados revelaram que existe evidências crescentes sobre o papel da microbiota intestinal pode desempenhar nas funções cerebrais, gerando alterações que levam a doenças psiquiátricas, tais como depressão, autismo, ansiedade, dentre outras. Também foi observado sua relação com a ocorrência do AVE tanto em pesquisas que analisaram animais quanto naquelas que avaliaram seres humanos. Destaca-se ainda nos estudos avaliados os avanços na modulação do desenvolvimento e comportamento cerebral por probióticos, prebióticos e dieta através do eixo microbiota intestinal - cérebro. Portanto, uma variedade de mecanismos, incluindo vias imunes, neurais e metabólicas, pode estar envolvida na modulação do eixo microbiota do intestino - cérebro.

Palavras-chave: Microbiota. Intestino. Cérebro.

ABSTRACT

The intestinal microbiota is an ecosystem composed of innumerable bacterial genera, species and strains, influenced by the Central Nervous System (CNS). The aim of this study was to analyze the relationship between intestinal microbiota and brain functions in national and international research. It was a bibliographic review, carried out in the databases of LILACS; SCIELO and MEDLINE, from 2014 to 2021, by combining the following descriptors: microbiota and intestine and brain. The results revealed that there is growing evidence on the role of intestinal microbiota can play in brain functions, generating changes that lead to psychiatric disorders such as depression, autism, anxiety, among others. It was also observed its relation with the occurrence of the AVE in both researches that analyzed animals and those that evaluated human beings. Also highlighted in the studies evaluated are the advances in modulation of development and brain behavior by probiotics, prebiotics and diet through the intestinal microbiota-brain axis. Therefore, a variety of mechanisms, including immune, neural and metabolic pathways, may be involved in the modulation of the microbiota axis of the gut - brain.

Keywords: Microbiota. Intestine. Brain

INTRODUÇÃO

A importância do estudo da microbiota intestinal vem aumentando desde o século XIV. Louis Pasteur, em 1885, ressaltou a importância das bactérias ao dizer que a vida na ausência de microrganismos seria impossível, referindo-se aos microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal (LEITE et al., 2014). A microbiota intestinal constitui um ecossistema composto de inúmeros gêneros, espécies e cepas bacterianas que proporcionam uma variedade de atividades que afeta ambos, as colônias e o hospedeiro, e seus efeitos são percebidos nos processos fisiológicos relacionados à nutrição, metabolismo e imunologia (BUFFINGTON et al., 2016).

Estima-se que a população de microrganismos do intestino seja de cerca de 100 trilhões de bactérias, número dez vezes maior do que o de outras células no corpo (WAGNER et al., 2018). Entre os filos de bactérias encontradas no intestino adulto, Bacteroidetes e Firmicutes são as mais abundantes e representam quase 90 % em toda a flora intestinal (LEITE et al., 2014)

Um impactante influência na função intestinal é aquela exercida pelo Sistema Nervoso Central (SNC), por meio da regulação das funções gastrointestinais como por exemplo a motilidade, a secreção de mucina, produção hormonal e uma componente imunológica, que se revela na produção de citocinas pelas células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal (FOSTER et al, 2015). Além disso, a comunidade simbiótica intestinal exerce um impacto fulcral no diálogo estabelecido no eixo cérebro-intestino. Essa influência é considerada fundamental para a manutenção da saúde do hospedeiro, dado que os microrganismos comensais influenciam o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o SNC (LANCH et al., 2017).

Desta maneira, considera-se a interação dinâmica que se estabelece entre o grande e o pequeno cérebro (intestino) importante para a homeostasia do hospedeiro (RIDAURA; BELKAID, 2015). Todavia, as vias de comunicação entre as funções hormonais, metabólicas e imunológicas fazem parte dos componentes que vão além da função neuronal e são igualmente importantes para este eixo (SILVESTRE, 2015). As diferentes vias de comunicação providenciam à flora entérica e aos seus metabolitos formas distintas para estabelecer contato com o cérebro. O que permite relacionar e inferir sobre a influência que a complexa comunidade bacteriana intestinal pode exercer no comportamento humano (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

É importante destacar que qualquer alteração do equilíbrio deste eixo associa-se a disfunção tanto ao nível gastrointestinal (GI) como do SNC, o que se apresenta em forma de

doenças inflamatórias intestinais, perturbações funcionais gastrointestinais, do comportamento alimentar (anorexia, obesidade), perturbações do espectro do autismo e perturbações do humor, ansiedade e depressão (GARCÍAS et al., 2016).

Em decorrência das recentes descobertas sobre a influência da microbiota na função cerebral, como por exemplo o comportamento, a comunidade científica vem reproduzindo novas dietas com pré são alimentos tais como frutas, verduras e outros materiais ricos em fibras não digeridas, que propiciam o crescimento de microrganismos benéficos) e probióticos (são alimentos que contêm os próprios microrganismos, como iogurtes e bebidas lácteas fermentadas) que estimulem o crescimento de uma flora intestinal saudável e o equilíbrio nesse meio (O'MAHANY et al., 2014).

Comunicação bidirecional entre cérebro e intestino foi relatada por muitos autores (CRITCH-FIELD et al., 2011; GRENHAM et al., 2011; MAYER et al., 2014; SAOUDI et al., 2016). Não só físico e psicológico os estressores podem afetar a composição e as ações metabólicas da microbiota intestinal, mas também é sugerido que o microbioma intestinal afeta o cérebro pelos mecanismos morais e neuronais com particular atenção do nervo vago (DASH et al. 2015). Sinais do cérebro podem influenciar sensorial, motora e secretora modalidades do trato GI e sinais do trato gastrointestinal influenciar as funções cerebrais, no entanto, o mecanismos não são bem compreendidos (O'MAHONY et al., 2014; PRINCIPI; ESPOSITO, 2016).

Levando em consideração a relação existente entre microbiota intestinal e as funções cerebrais e a curiosidade em conhecer a ainda mais essa relação, justifica-se o interesse em realizar esse estudo, o qual é relevante porque possibilitará novas discussões e aprendizados sobre o fenômeno em pauta. Portanto, objetivou-se com esse estudo, analisar, em pesquisas nacionais e internacionais a relação da microbiota intestinal com as funções cerebrais.

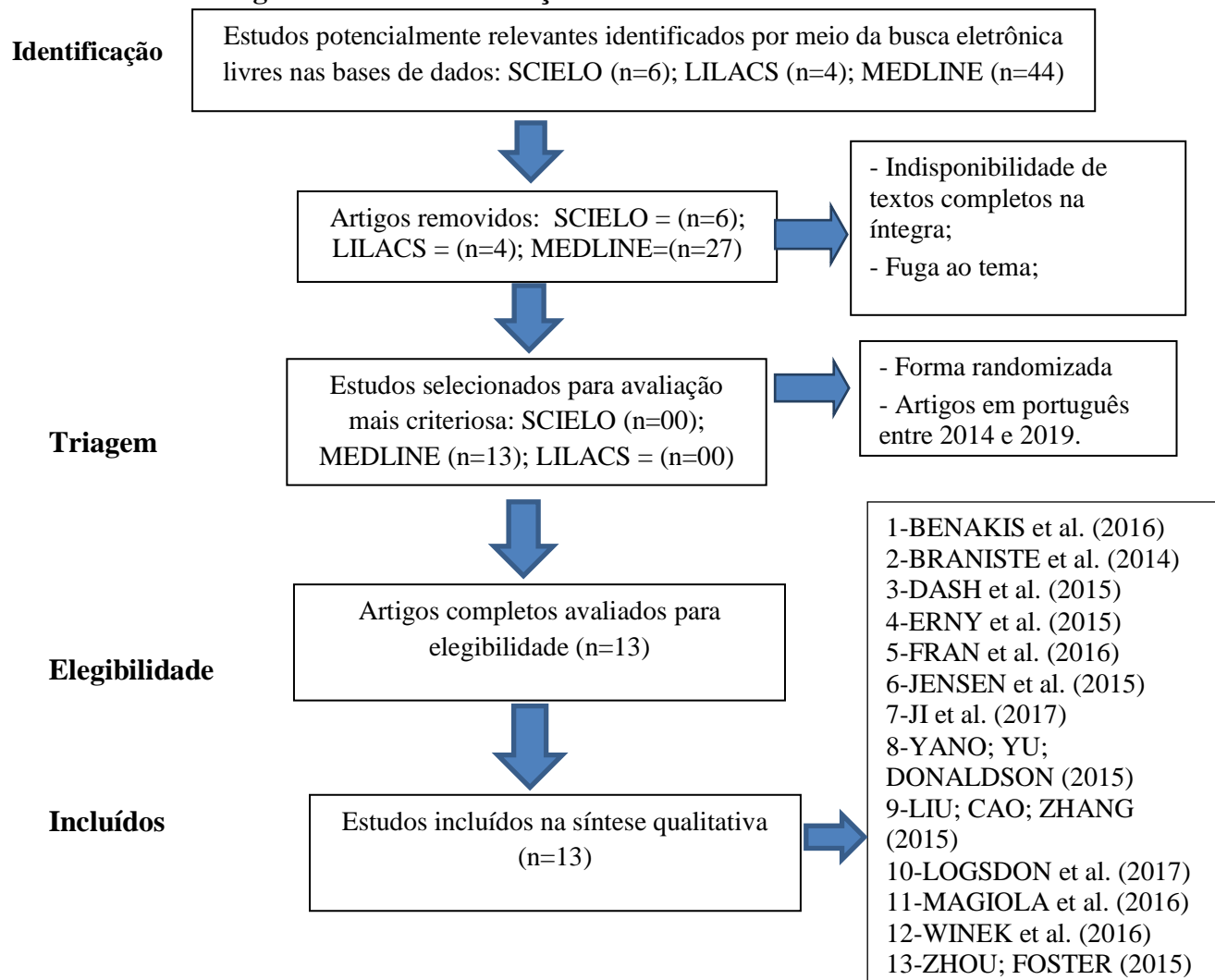
MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão bibliográfica construída através de um levantamento de dados encontrados na literatura já existente, onde foram consultados artigos originais, acerca do tema da pesquisa. De acordo com Marconi e Lakatos (2014) na pesquisa bibliográfica, a fonte das informações está sempre na forma de documentos, escritos, podendo estar impressos ou eletrônicos. A mesma desenvolveu-se no período de agosto a outubro de 2016. De acordo com Gil (2010) nesse tipo desta pesquisa as questões e os problemas para a pesquisa vêm de observações no mundo real, dilemas e questões.

As bases de dados eletrônicas que constituíam como fontes para a elaboração do presente estudo, foram: LILACS (Literatura Latina-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e SCIELO (*Scientific Eletronic Library Online*). Foram incluídos na pesquisa os estudos cujas publicações fossem restritas de 2014 a 2021. Os mesmos deveriam apresentar texto completo disponível na íntegra e o idioma português. Os resumos dos artigos identificados pela busca foram avaliados segundo os critérios de elegibilidade supracitados, e aqueles que geraram dúvidas passaram por uma avaliação do texto na íntegra. Todos os estudos selecionados tiveram sua qualidade metodológica avaliada de forma independente. Por sua vez, foram excluídos artigos cujo conteúdo abordado fugisse ao tema, não sendo capazes de responder, ao objetivo proposto pela presente pesquisa.

A pesquisa foi realizada utilizando a combinação de três descritores: microbiota and intestino and cérebro, no intuito de promover maior especificidade e delimitação dos artigos encontrados. Das pesquisas localizadas, foram selecionados 13 artigos conforme Figura 1.

Figura 1: Método de seleção dos estudos incluídos na revisão



DISCUSSÃO

Após leitura minuciosa e análise das principais contribuições do estudo, foi possível evidenciar por meio da interpretação dos resultados dos estudos selecionados para compor esta pesquisa foi possível entender o emergente campo de pesquisa focado no microbioma humano, o qual possui papel importante para a microbiota intestinal, influenciando o desenvolvimento, comportamento e humor do cérebro em humanos de diferentes maneiras como mostrado nos estudos a seguir.

Em um estudo de revisão forneceu evidências para a microbiota intestinal como um fator chave mediando a ligação entre dieta e doença depressiva. O desenvolvimento de novas tecnologias está proporcionando uma melhor compreensão de como a dieta influencia a composição e atividade da microbiota intestinal e como isso pode, por sua vez, influenciar a doença depressiva. Novas intervenções também estão sugerindo a possível utilidade de formulações pré e probióticas e alimentos fermentados em influenciar a saúde mental (DASH et al., 2015).

Em outro estudo de revisão também foi possível constatar que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel crítico na comunicação e eixo cerebral, sendo possível evidenciar descobertas recentes sobre a relação entre micróbios intestinais e função cerebral, como ansiedade, depressão, estresse, autismo, aprendizado e memória. Desta forma, destaca-se os avanços na modulação do desenvolvimento e comportamento cerebral por probióticos, prebióticos e dieta através do eixo microbiota intestinal – cérebro (LIU; CAO; ZHANG, 2015).

Em outro estudo também foi possível identificar um papel importante da microbiota intestinal na etiopatogenia de doenças como: autismo, demência e transtorno de humor. A evidência da alteração do estado inflamatório, destacada em transtornos como esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, lembra fortemente a alteração da microbiota, sugerindo um importante papel da alteração do sistema gastrointestinal também nos transtornos neuropsiquiátricos. Desta forma, evidências disponíveis demonstram que o comprometimento da microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do autismo e dos transtornos do humor (MAGIOLA et al., 2016).

Segundo Zhou e Foster (2015) a disfunção no eixo do intestino-cérebro foi elucidada por uma infinidade de estudos ligados a distúrbios neuropsicológicos, metabólicos e gastrointestinais, em que a microbiota alterada tem sido associada a distúrbios neuropsicológicos, incluindo depressão e desordem do espectro do autismo, distúrbios

metabólicos, como obesidade, e distúrbios gastrointestinais, incluindo doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável. Felizmente, a microbiota intestinal pode ser modulada com o uso de probióticos, antibióticos e transplantes de microbiota fecal como uma perspectiva para terapia em doenças associadas à microbiota.

Logsdon et al. (2017) explicam que as bactérias podem liberar fatores diretamente na circulação sistêmica ou podem se translocar para o sangue. Uma vez no sangue, o microbioma e seus fatores podem alterar as células imunológicas periféricas para promover interações com as barreiras hematoencefálicas (BHE) e, finalmente, com outros elementos da unidade neurovascular. As bactérias e seus fatores ou citocinas e outras substâncias imuno-ativas liberadas de sítios periféricos sob a influência do microbioma podem atravessar a BHE, alterar a integridade da BHE, alterar as suas taxas de transporte ou induzir a liberação de substâncias neuroimunes das células da barreira. Os produtos metabólicos produzidos pelo microbioma, como os ácidos graxos de cadeia curta, podem atravessar a BHE para afetar a função cerebral.

Em um estudo realizado na China, com oito pacientes investigou a variação das comunidades microbianas intestinais em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), por meio de tecnologia de sequenciamento de alto rendimento, e então analisou os resultados para identificar um novo potencial mecanismo patogênico. Foi possível identificar a abundância de muitas bactérias intestinais, sendo a diferença significativa nas comunidades microbianas intestinais dos pacientes com AVE em comparação com o grupo saudável. Também foi observado que o AVE estavam intimamente associados ao metabolismo interno da glicose. Desta forma, o distúrbio intestinal dos pacientes pode ser uma das causas que induzem o AVE pelo metabolismo da glicose e talvez seja considerado um método potencial para prever a doença (JI et al., 2017).

Winek, Meisel, e Dirnagl (2016) ressaltam que vários grupos forneceram evidências experimentais de que a microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento de doenças neurológicas. Embora ainda pouco se saiba sobre o papel da microbiota intestinal no AVE, é altamente plausível que a microbiota afete o desfecho após o AVE, e vários grupos em todo o mundo estão pesquisando esse tópico relevante.

Estudo em camundongos mostraram que a microbiota intestinal é importante para o desenvolvimento e o funcionamento adequado do SNC do hospedeiro. Isso, por sua vez, tem consequências importantes para a modelagem de doenças cerebrais em camundongos. Por exemplo, os camundongos têm uma BHE com vazamento, bem como uma estrutura e função da microglia prejudicada (BRANISTE et al., 2014). Estes últimos achados foram replicados

em animais após depleção da microbiota com antibióticos. Além disso, a microbiota intestinal possivelmente influencia a química e o comportamento do cérebro, culminando na afirmação de que os fenótipos psicológicos (por exemplo, ansiedade) poderiam ser transferidos entre os indivíduos por meio de transplante fecal (ERNY et al., 2015).

Em outro estudo com camundongos foi possível identificar que as bactérias comensais do intestino afetam o sistema imunológico do hospedeiro e podem influenciar os processos da doença em vários órgãos, incluindo o cérebro. A disbiose intestinal altera a homeostase imunitária no intestino delgado, levando a um aumento das células T reguladoras e a uma redução nas células T $\gamma\delta$ positivas à interleucina (IL), através da alteração da atividade das células dendríticas. A disbiose suprime o tráfico de células T efetoras do intestino para as leptomeninges após o derrame. Adicionalmente, IL-10 e IL-17 são necessários para a neuroproteção proporcionada pela disbiose intestinal (BENAKIS et al., 2016).

Fran et al. (2016) investigaram as mudanças em 32 pacientes com depressão pós-AVE e 30 adultos saudáveis na microflora intestinal e sua relação com a depressão, sendo possível identificar que o gênero e as espécies de bactérias intestinais apresentaram diferenças significativas entre os pacientes pós-AVE e adultos saudáveis. Em um estudo recente, a microbiota intestinal foi identificada como um regulador da produção de serotonina no hospedeiro. Se não for rigidamente controlada pelo hospedeiro, a microbiota e os componentes bacterianos ameaçam prejudicar ou até mesmo matar o hospedeiro. Dessa maneira, não surpreende que haja uma interação muito próxima da microbiota intestinal e do sistema imunológico do hospedeiro, com consequências importantes para a imunidade sistêmica (YANO; YU; DONALDSON, 2015).

Jensen et al. (2015) investigaram o envolvimento da microbiota intestinal no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares ateroscleróticas (DCVs), a colectomia total poderia reduzir o risco a longo prazo das DCVs. Foram avaliados 1.530 pacientes com idade igual ou superior a 45 anos e sobreviventes 1000 dias após colectomia total sem DCV foram selecionados e pareados com cinco pacientes controles que também estavam livres de DCV 1000 dias após outros tipos de cirurgia e foi possível mostrar que a colectomia não reduziu o risco geral de DCV, mas reduziu o risco de distúrbios hipertensivos, provavelmente devido à depleção de sal e água induzida pela colectomia. Estes resultados encorajam uma reavaliação das associações entre microbiota intestinal e DCV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio do levantamento bibliográfico foi possível evidenciar que a relação entre a microbiota intestinal e as funções cerebrais estão cada vez mais sendo pesquisadas em estudos internacionais, porém pouco estudada no Brasil, pois não foram localizadas pesquisas que respondessem ao objetivo proposto em língua portuguesa.

Portanto, os estudos analisados mostram evidências crescentes sobre o papel da microbiota intestinal pode desempenhar nas funções cerebrais, gerando alterações que levam a doenças psiquiátricas, tais como depressão, autismo, ansiedade, dentre outras. Também foi observado sua relação com a ocorrência do AVE tanto em pesquisas que analisaram animais quanto naquelas que avaliaram seres humanos. Destaca-se ainda nos estudos avaliados os avanços na modulação do desenvolvimento e comportamento cerebral por probióticos, prebióticos e dieta através do eixo microbiota intestinal - cérebro. Uma variedade de mecanismos, incluindo vias imunes, neurais e metabólicas, pode estar envolvida na modulação do eixo microbiota do intestino - cérebro.

REFERÊNCIAS

BENAKIS, C. et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal \hat{I} T cells. **Nat Med**, v. 22, n. 5, p. 516-23, mai. 2016.

BRANISTE, V. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Sci Transl Med**. v. 6, n. 263, p. 122-36, mai. 2014.

BUFFINGTON, S. A. et al. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. **Cell**, v. 165, n. 7, p. 1762-775, set. 2016.

CRITCH-FIELD, J. W. et al. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. **Gastroenterol Res Pract**. v. 12, n. 34, p. 161-70, mai. 2011.

DASH, S. et al. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. **Curr Opin Psychiatry**, v. 28, n. 13, p. 1-6, set. 2015.

ERNY, D. et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nat Neurosci**, v. 18, n. 3, p. 965-77, mai. 2015.

FOSTER, J. A. et al. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. **Int J Neuropsychopharmacol**. v. 19, n. 114, p. 121-30, set. 2015.

FRAN, W. T. et al. Diversity of intestinal microflora in patients with depression after stroke. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao**; v. 36, n. 10, p. 1305-311, 2016.

GACIAS, M. et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. **Elife**, v. 5, n. 10, p. 13442-417, set. 2016.

GIL, A. C. **Como elaborar projeto de pesquisa**. 6 ed. São Paulo: Atlas. 2010.

GRENHAM, S. et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. **Front Physiol**, v. 2, n. 94, p. 23-31, 2011.

JENSEN, A. B. et al. Long-term risk of cardiovascular and cerebrovascular disease after removal of the colonic microbiota by colectomy: a cohort study based on the Danish National Patient Register from 1996 to 2014. **BMJ Open**, v. 5, n. 12, p.8702- 762, dez. 2015.

JI, W. et al. Analysis of intestinal microbial communities of cerebral infarction and ischemia patients based on high throughput sequencing technology and glucose and lipid metabolism. **Molecular Medicine Reports**, v. 6, n. 4, p. 11-21, mai. 2017.

LIU, X.; CAO, S.; ZHANG, X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. **J Agric Food Chem**, v. 63, n. 36, p. 7885-895, set. 2015.

LOGSDON, A. F. et al. Gut reactions: How the blood–brain barrier connects the microbiome and the brain. **Experimental Biology and Medicine**, v. 23, n. 4, mai. 2017.

MANGIOLA, F. et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 2, p. 361–68, mai. 2016.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M^a. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 6 Edição – 10^a reimpressão. São Paulo: Atlas, 2014.

O'MAHONY, S. M. et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. **Neuroscience**, v. 277, p. 885-901, set. 2014.

YANO, J. M.; YU, K.; DONALDSON, G. P. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Célula**, v. 161, n. 2, p. 264-76, set. 2015.

LACH, G. et al. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. Vittalle – **Revista de Ciências da Saúde**. v. 29, n.1, p. 64-82, set. 2017.

LEITE, L. et al. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Geum**, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 54-61, abr.-jun., 2014.

MAYER, E. A. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. **J Neurosci**, v. 34, n. 21, p. 15490–5496, set. 2014.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Gut microbiota and central nervous system development. **J Infect.** v. 73, n. 12, p. 536-46, mai. 2016.

RIDAURA, V.; BELKAID, Y. Gut microbiota: the link to your second brain. **Cell**, v. 161, n. 2, p. 161-62, mai. 2015.

SAUDI, D. M. et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. **Gastro- enterology**, v. 141, n. 2, p. 1782–791, mai. 2016.

SILVESTRE, C. M^a. R. F. **O diálogo entre o cérebro e o intestino – Qual o papel dos probióticos?** Revisão de Literatura. Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade. Mestrado Integrado em Medicina. Lisboa, 2015. 87f.

WAGNER, N. R. F. et al. Mudanças na microbiota intestinal e uso de probióticos no pós-operatório de bypass gástrico em y-de-rooux e gastrectomia vertical sleeve: uma revisão integrativa. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** São Paulo, v. 31, n. 4, p. 1400-410, mai. 2018.

WINEK, K.; MEISEL, A.; DIRNAGL, U. Gut microbiota impact on stroke outcome: Fad or fact? **J Cereb Blood Flow Metab**; v. 36, n. 5, p. 891-98, mai. 2016.

ZHOU, L.; FOSTER, J. A. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 12, n. 11, p. 715–23, mai. 2015.