


## **Eixo Intestino-Cérebro: O papel da microbiota intestinal na homeostasia imune e neurológica**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.006-022>

### **Vinicius Mazoni Silocchi**

Acadêmico de Medicina – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

### **Samira Mohamad Awada**

Acadêmica de Medicina – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

### **Mitzy Stephanny Machado**

Acadêmica de Farmácia – Universidade Federal de São João del-Rei, campus Divinópolis, MG.

### **André Valério da Silva**

Doutor em Biologia Geral e Aplicada pela Universidade Estadual Paulista/UNESP – Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

### **Juliano Yasuo Oda**

Doutor em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina/UEL - Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

### **Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado**

Doutora em Clínica Médica – Investigação Biomédica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP - Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

### **Alex Martins Machado**

Doutor em Imunologia Básica e Aplicada – Bioagentes Patogênicos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP - Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

---

### **RESUMO**

O conhecimento da interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central cresce cada vez mais com descobertas surpreendentes, principalmente em como ela influencia nos aspectos da saúde humana. Vale destacar sua influência na regulação do sistema imunológico, a partir da produção de metabólitos. Outro fator importante dessa relação está no comportamento da barreira hematoencefálica e na produção de neurotransmissores, como a serotonina, que impactam diretamente nas características humorais e na função cerebral. Não distante, a microbiota está relacionada com o aparecimento de doenças neurodegenerativas e imunológicas em casos específicos. Assim, é muito importante destacar estratégias que promovem uma microbiota saudável com o objetivo de prevenção e tratamento dessas condições, como perspectivas terapêuticas com ênfase no papel dos prebióticos e probióticos que atuam diretamente na manutenção da saúde intestinal e cerebral.

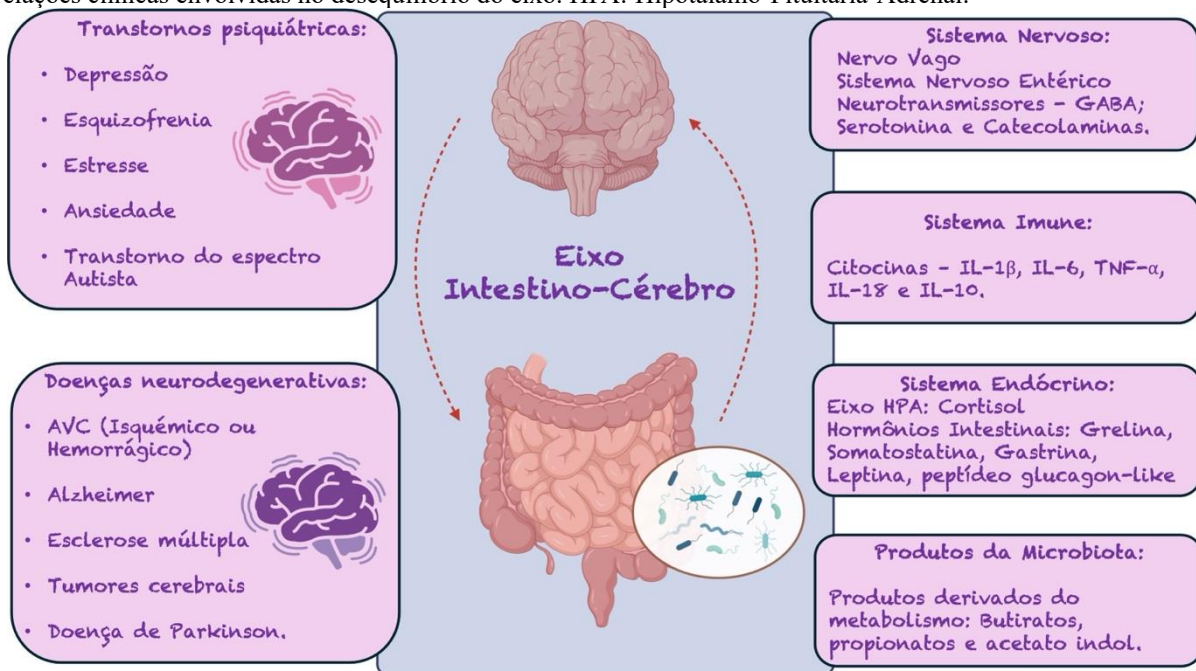
**Palavras-chave:** Intestino-cérebro, Microbiota, Neurotransmissores, Barreira hematoencefálica, Sistema nervoso entérico, Doenças neurodegenerativas.

## 1 INTRODUÇÃO

O campo da neurogastroenterologia estuda a interação entre o cérebro e o intestino, destacando a grande importância da conexão entre esses dois sistemas, que inicialmente podem parecer bastante distintos. O eixo intestino-cérebro é uma rede complexa de comunicação que envolve o sistema nervoso entérico, o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. Essa interação não se limita apenas à transmissão de sinais motores e sensoriais relacionados à digestão, mas também desempenha um papel na regulação emocional, comportamental e cognitiva.

Nessa interação, há de se levar em consideração um componente importantíssimo, a microbiota intestinal, uma comunidade diversificada de trilhões de microrganismos, bactérias, vírus e fungos. Diferente das patologias que geralmente são associadas a esses organismos, essa interação, nesse caso, exerce um domínio sobre a fisiologia humana ao modular a digestão alimentar e a regulação do sistema imunológico (**Figura 1**)

Figura 1. Esquemática do eixo Intestino-Cérebro, evidenciando os sistemas envolvidos e seus produtos. Além disso, as correlações clínicas envolvidas no desequilíbrio do eixo. HPA: Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.



Neste capítulo, conheceremos com base em grandes descobertas como a microbiota intestinal modula uma interação com neurotransmissores, como a serotonina e o ácido gama-aminobutírico (GABA), e as funções imunológicas. Dessa forma, serão explorados como os sinais oriundos do intestino agem por meio do sistema nervoso entérico, influenciando não somente a digestão alimentar, mas a regulação humoral, a resposta ao estresse e até mesmo ao desenvolvimento de doenças imunológicas, como a doença de Parkinson e a esclerose múltipla (**Figura 1**).

Essas descobertas científicas estão redefinindo nossa compreensão da relação entre o intestino e o cérebro, revelando uma complexa interação em que mente e corpo se entrelaçam de maneira surpreendente, com impactos diretos na saúde e no bem-estar.

## 2 MICROBIOTA INTESTINAL E IMUNIDADE

A intrínseca interação entre esses sistemas, como descrita acima, apresenta um grande campo de pesquisa nos mais variados temas e discussões, como por exemplo a alimentação baseada na dieta predominante ocidental, ou seja, uma alimentação fundamentada na ingestão de carne vermelha. Essa dieta, não sendo regulada corretamente, pode levar a um quadro de disbiose da microbiota, visto que ela altera o equilíbrio de metabólitos microbióticos, como por exemplo ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e o N-óxido pró-aterogênico de trimetilamina (TMAO), que é resultante da colina e da carnitina que estão na composição da carne vermelha. Esse desbalanço interfere em um risco maior de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principalmente devido ao TMAO. É possível inferir também que a baixa quantidade de alimentos com fibras ocasiona uma redução na produção de AGCCs, como no caso do butirato que irá apresentar consequências no aumento da permeabilidade intestinal junto com aumento de toxinas bacterianas na corrente sanguínea. Essa cascata de acontecimentos estimula o sistema imunológico inato que será mais um fator para o aumento de doenças cardiovasculares e um prescritor para o desenvolvimento de resistência à insulina.

Dessa forma, a disbiose ao estimular o sistema imunitário inato implica em sua desregulação ao aumentar a atividade imune em células do próprio organismo. Não somente o fator descrito acima, o desenvolvimento de doenças autoimunes como o diabetes mellitus tipo 1, também está relacionado a tratamentos com antibióticos, a realização de partos por cesariana e a deficiência da amamentação infantil são fatores contribuintes para esse quadro. Para entender como essa disfunção microbiana é responsável pelo quadro autoimune, é necessário compreender que o desequilíbrio entre os sistemas inato e adaptativo através de mecanismos de ativação do espectador e o mimetismo molecular.

O mimetismo molecular apresenta seu funcionamento resumidamente descrito a partir do momento quando uma resposta imune contra um agente microbiótico específico ocasiona uma reação cruzada contra os próprios epítomos do organismo. Consequentemente, a persistência dessa reação imune adaptativa contra esse microrganismo tende a levar ao aumento dos epítomos contra os quais surge uma resposta autoimune mesmo já tendo ocorrido a eliminação do corpo estranho inicial. Uma das formas para contornar esse problema relacionado a desregulação do sistema imunológico baseia-se em uma abordagem terapêutica promissora, o transplante de microbiota fecal (TMF) que apresenta potencial para prevenir ou retardar doenças autoimunes e autoinflamatórias.

Não somente o mimetismo, é fundamental entender a ativação de espectador para compreender todo o quadro geral da situação, uma vez que ele representa um fenômeno em que o sistema

imunológico é prolongadamente ativado em virtude da presença constante de certos microrganismos que resulta em um aumento de células T autorreativas que passam também a “combater” os próprios antígenos do corpo. Esses microrganismos além de estarem relacionados ao quadro de fornecerem antígenos ao sistema imunológico, passam a produzir ácidos de cadeia curta (AGCCs) que intensifica ainda mais o processo de resposta autoimune.

Até o momento foi possível compreender como a disbiose está relacionada a um aumento da tendência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e o surgimento de situações autoimunes, entretanto todo esse quadro deixa “vestígios” e “rastros” para complicações em pacientes com sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo. Toda essa perturbação ao hospedeiro apresenta um forte efeito negativo na diversidade da microbiota intestinal, essa redução é responsável por deixar o organismo mais suscetível a infecções oportunistas, riscos maiores de disfunção renal e diminuição de massa muscular. Todo esse quadro tende a levar a um ciclo de infecções recorrentes com maiores perdas da microbiota intestinal e a redução do correto funcionamento do sistema imune, assim chegando à sepse. Nesse sentido, como consequência da fragilidade citada acima, o crescimento excessivo da microbiota ocasionado pela sepse e a translocação de microrganismos do intestino para o trato respiratório, há uma indução de respostas inflamatórias sistêmicas em que todo esses acontecimentos indicam que a sepse é uma reação imunológica desequilibrada a um agente infeccioso, na qual a resposta imune contra o agente é comprometida e há uma inflamação excessiva, em virtude ao aumento da passagem de bactérias do intestino para a corrente sanguínea.

Além de toda informação apresentada até o momento, é muito importante lembrar e descrever que a microbiota intestinal possui um papel fundamental na maturação do sistema imunológico após o nascimento, regulação de todo o sistema e na resposta autoantígenos durante toda a vida do indivíduo. Dessa forma, o desequilíbrio da microbiota é um dos fatores responsáveis para o surgimento de condições que levam ao aparecimento de desregulações imunológicas, como alergias, doenças autoimunes e inflamatórias.

A partir de testes realizados em camundongos que não apresentavam germes, ou seja, sem a presença da microbiota, foi possível identificar má formação dos órgãos linfoides, principalmente no baço e linfonodos mesentéricos, como consequência possuíam placas de Peyer intestinais reduzidas com menor presença de células TCD4 e deficiência de IgA.

A microbiota é responsável também por modular o sistema imunológico a partir da produção de moléculas com propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias que são capazes de influenciar as células imunes. Entre eles estão os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) já citado anteriormente, que por meio da sinalização através de receptores como o GPR109A/HCA2, desempenham um papel essencial na regulação da homeostase imunológicas e no equilíbrio da tolerância imunitária e respostas a patógenos. Tal interação participa ativamente na produção de células reguladoras T (Tregs). Não

somente os AGCCs, ocorre a produção de metabólicos derivados de indol e poliaminas que exercem funções imunomoduladores, como a integridade da mucosa intestinal, a partir do indol, o que contribui para o fortalecimento da barreira de defesa contra patógenos e estimula a produção de substâncias antimicrobianas e células caliciformes intestinais.

É possível também mensurar que a microbiota pode influenciar na presença de massa óssea do corpo. Sabe-se que a principal causa de perda óssea é resultante da deficiência de estrógeno após a menopausa, isso ocorre em virtude de um desequilíbrio de renovação e reabsorção óssea ocasionado pelo efeito do estrógeno sobre o sistema imunológico. Essa deficiência do hormônio causa um aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-osteoclastogênicas como TNF alfa e RANKL que afetam diretamente esse equilíbrio. Assim, pesquisas em ratos livres da microbiota intestinal apresentaram alterações na massa óssea, porém os resultados são conflitantes e não conclusivos, uma vez que foi possível identificar aumento dessa massa enquanto outros estudos apresentaram efeitos negativos devido à redução do nível de IGF-1. Estudos com antibióticos também apresentaram resultados divergentes na densidade óssea variando o tempo de exposição, idade, sexo e protocolos de tratamentos.

Nos ratos livres da microbiota foi possível identificar um número reduzido de osteoclastos e níveis inferiores de citocinas pró-inflamatórias nos ossos e alterações no sistema imunológico, como já vista anteriormente. Tais características normalizaram a partir do momento que esses animais passaram a ser criados com a presença da microbiota. Essas pesquisas revelam algo novo e surpreendente com relação a interação desses dois sistemas, entretanto requerem mais pesquisas para compreender completamente tal interação.

Vale ressaltar que a interação entre o sistema imunológico e a microbiota ocorre por meio de um caminho de mão dupla, ou seja, ambos se influenciam mutuamente. Desse caso, é possível observar tal interação no controle da composição e compartimentação microbiana sobre o equilíbrio entre bactérias de mucosa e do lúmen, realizado pelo sistema imunológico, onde uma camada externa de muco do cólon age como um reservatório de microrganismos que contribui para restaurar o equilíbrio microbiótico em eventuais perturbações. Também vale ressaltar a importância de peptídeos e receptores antimicrobianos no intestino delgado que apresentam papel similar na defesa contra a entrada de bactérias patogênicas.

Uma outra interação de grande importância para o corpo humano está no desenvolvimento de células apresentadoras de antígenos (APCs), como as células dendríticas e os macrófagos. Pois é possível identificar que uma disbiose pode levar a um quadro de redução de células APCs maduras. Alguns estudos indicaram que a colonização bacteriana pode induzir o recrutamento de células dendríticas gastrointestinais e influenciar na diferenciação de células Th17.

Portanto, com base em todas as informações contidas neste capítulo, é inegável que ocorre uma intensa e gigantesca relação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico, uma interação bidirecional que interfere em toda a homeostase do corpo humano, desde a resposta imunitária a um simples agente patogênico quanto ao desenvolvimento de doenças autoimunes graves e na saúde óssea em geral. Dessa forma, a compreensão dessa interação faz-se necessário para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas para uma grande variedade de condições de saúde.

### **3 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E NEUROTRANSMISSORES**

A barreira hematoencefálica (BHE) apresenta um importantíssimo papel na integridade do sistema nervoso ao participar do controle do fluxo de substâncias entre a corrente sanguínea e o tecido cerebral. No tópico anterior foi possível observar como a microbiota intestinal participa ativamente na modulação do sistema imunológico como também em outras partes do corpo, agora será possível também identificar como os microbióticos atuam na integridade da barreira e quais são seus efeitos nela.

Inicialmente é importante considerar que os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) são fundamentais para entender essa interação que será descrita e compreendida ao longo deste tópico. Sua produção está correlacionada pela fermentação de fibras dietéticas no cólon. São compostos basicamente por três compostos com influência no assunto que será tratado, acetato, propionato e butirato, cada um com proporções específicas no lúmen do cólon. Esses ácidos são absorvidos pela mucosa intestinal e podem ser detectados no sangue em concentrações variadas.

Foi possível observar em estudo que o butirato apresenta efeitos benéficos na barreira, como por exemplo a regulação, de forma positiva, de proteínas de junção estreitas. Também foi identificado que testes com animais, que a administração oral de butirato de sódio ou a colonização com bactérias produtoras dessa substância, resultaram em uma diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica e uma melhor preservação da mesma após lesões cerebrais traumáticas. Ademais, a administração intraperitoneal do butirato apresentou melhoras em casos de neuroinflamação em camundongos idosos, já em camundongos transgênicos com perda de aprendizado sináptico e neuronal, aplicações intracerebroventriculares surtiram efeitos na melhora de aprendizado e na memória desses animais, ou seja, um eventual potencial terapêutico na recuperação de lesões cerebrais.

Outros AGCCs, como o propionato, também apresentaram efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios e redutores da permeabilidade em estudos com modelos de culturas de células endoteliais do cérebro humano. Entretanto, altos níveis cerebrais de propionato podem estar relacionados a sintomas exacerbados em certas condições neuropsiquiátricas, como o autismo. Condição que pode ser mitigada com a suplementação de butirato, o que evidencia que o equilíbrio entre essas substâncias

é crucial, não apenas os níveis individuais desses metabólicos. Além disso, os AGCCs possuem participação na maturação das células micróglias, que realizam a manutenção da integridade da BHE.

Uma pequena observação pode ser feita com relação a recentes estudos que encontraram ácidos nucleicos e proteínas derivados de bactérias, vírus e fungos foram detectados em cérebros de indivíduos já falecidos que apresentavam o quadro de Alzheimer. Tais descobertas levantaram a possibilidade de que esses metabólitos microbianos, como os AGCCs, possam ser produzidos localmente, ou seja, por micróbios infiltrantes presentes no cérebro, algo importantíssimo para o desenvolvimento de um “microbioma cerebral”, entretanto essa ideia ainda apresenta controvérsias em torno de sua existência. Nesse mesmo estudo, foi possível identificar a presença de imunomarcações que fornecem informações da presença de espécies fúngicas em tecido cerebral nesses mesmos pacientes, como por exemplo a *Candida albicans*, que normalmente é identificada em intestinos de mamíferos. Sua observação ocorre sob as formas de brotamentos e com hifas, o que sugere um crescimento dentro do tecido cerebral. Entretanto, ainda permanece incerto se os micróbios intestinais possuem impactos significativos na disponibilidade dos AGCCs dentro do cérebro por meios de “residentes locais”.

A trimetilamina (TMA) é outro metabólico produzido pela microbiota intestinal de grande importância para a compreensão dessa inter-relação. Para entender seu efeito prático no organismo é necessário estar atento quanto a sua produção, que ocorre por meio de compostos como a colina, lecitina, carnitina e o óxido de trimetilamina-N (TMAO) que estão presentes em certos alimentos. Com relação ao TMAO é importante salientar que a sua presença em grandes quantidades a níveis plasmáticos está associada ao aumento do risco de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, aumento das chances de câncer colorretal e doenças cardiovasculares. Ademais, não somente seu efeito negativo, também vale ressaltar que esse composto tem apresentado potencial terapêutico em condições como o Alzheimer, novamente, ao restaurar a capacidade da proteína TAU em promover a montagem de microtúbulos essenciais para a função neuronal. Isso evidencia que a concentração dessa substância é fundamental para qual será o efeito no corpo.

Além dos metabólicos já citados, como os AGCCs e o TMAO, é importante lembrar dos aminoácidos como o triptofano que também participa na regulação da saúde cerebral. Esse composto passa a ser metabolizado pela microbiota com o objetivo de produzir neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), que apresenta um papel crucial no sistema nervoso central, ao agir principalmente como um inibidor, ou seja, diminuindo a atividade neuronal, auxiliando a regular o excitação neural e manter o equilíbrio no cérebro. Além dessas funções, vale ressaltar que ele participa na redução de quadros de ansiedade, indução ao sono, controle do tônus muscular e apresenta um papel na modulação da dor. Assim, é possível inferir que a microbiota possui um papel importantíssimo na modulação do sistema nervoso e na homeostase em geral.

Da mesma forma que os aminoácidos apresentam papéis essenciais na manutenção da saúde cerebral, as vitaminas produzidas pela microbiota intestinal também são essenciais para tal ocorrência, como por exemplo a vitamina K que está associada a prevenção da doença de Alzheimer e a modulação da fibrilação da alfa-sinucleína, uma proteína ligada ao Parkinson.

Já com relação a modulação do sistema nervoso por meio de neurotransmissores é possível destacar que sua influência no sistema serotoninérgico ocorre além da presença de uma deficiência da microbiota intestinal, uma vez que a administração de probióticos “*Bifidobacterium infantis*” em camundongos resulta em concentrações reduzidas do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que é um metabólito da serotonina, no córtex frontal junto com valores significativos de concentrações plasmáticas de triptofano e ácidos quinurênico. Tais estudos são essenciais pois confirmam a capacidade de que a microbiota intestinal possui em exercer uma grande influência sobre o sistema serotoninérgico.

Ademais, a microbiota não apenas utiliza diretamente o triptofano, como também é capaz de metabolizá-lo, o que reduz sua disponibilidade para o hospedeiro. Vale ressaltar que certas cepas bacterianas abrigam a enzima triptofanase que media a reação de produção do ácido indol 3-acético (IAA) a partir do triptofano. Tal capacidade enzimática está associada a anomalias gastrointestinais em perturbações do espectro autista. Entretanto, esse processo de produção do IAA a partir do triptofano não está completamente compreendido, mas é de grande importância para compreender ainda mais essa relação, uma vez que já se sabe que certas cepas bacterianas específicas podem produzir serotonina a partir do triptofano *in vitro*.

No tópico anterior foi possível identificar como a microbiota intestinal interfere no funcionamento do sistema imunológico por meio de diversos mecanismos e ações, já no atual foi possível compreender que a microbiota também interfere na modulação serotoninérgica. Dessa forma, como a serotonina modula respostas imunológicas, conforme é evidenciado pela associação de receptores 5-HT em células imunológicas, diante do exposto, essa é mais uma forma que a microbiota intestinal interfere no sistema imunológico.

Além de modular a liberação de neurotransmissores e influenciar na barreira hematoencefálica, a microbiota também está presente na influência comportamental e humoral do ser humano. Alguns estudos conseguiram demonstrar que há uma clara alteração na microbiota em ratos com depressão. Não somente em testes com animais, a administração de uma combinação de probióticos em voluntários saudáveis também demonstraram alívio no sofrimento psicológico, incluindo sintomas depressivos. Ademais, há evidências clínicas que comprovam a eficácia de agentes antibacterianos, como a minociclina, na modulação da depressão.

Anteriormente foi descrito alguns efeitos da serotonina e como a microbiota interfere em sua presença no corpo humano, consoante a isso, alguns metabólitos do triptofano, que incluem esse



neurotransmissor, desempenham um papel crucial na patogênese da ansiedade e da depressão. Certos medicamentos que provocam o aumento da disponibilidade da serotonina, como inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da MAO (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos (ADTs) desempenham um papel importante na redução dos sintomas depressivos. Dessa forma, o avanço da compreensão da composição da microbiota intestinal constatou a contribuição que possuem no desenvolvimento e no fenótipo clínico dessas doenças.

Outro estudo demonstra o descrito acima ao revelar comportamentos maiores de ansiedade em ratos sem microbiota com relação a ratos criados convencionalmente. Entretanto, a normalização comportamental desses animais não ocorre facilmente com o repovoamento microbiano, o que indica a existência de um período crítico para a ocorrência de sua influência.

#### **4 DISBIOSE INTESTINAL E DOENÇAS NEUROLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS**

A microbiota intestinal é notadamente essencial para vários processos do sistema nervoso, como neurogênese, mielinização e ativação microglial e é capaz de modular comportamento e cognição, além de se mostrar responsável por alterar a suscetibilidade e progressão de doenças neurodegenerativas. Dessa forma, acredita-se que a patogênese de doenças como Doença de Parkinson (DP) e esclerose múltipla está intimamente ligada com o desequilíbrio do intestino - a disbiose intestinal.

Em termos de prevalência, a DP é uma das doenças neurológicas de crescimento mais rápido em todo o mundo e embora seja definida principalmente pelos sintomas motores, como tremores e rigidez muscular, é interessante notar há mais de 200 anos, na primeira descrição formal da doença, James Parkinson reconheceu que disfunções gastrointestinais eram parte do espectro clínico da doença. Ele especulou, ainda, que a DP poderia ter suas raízes dentro do sistema gastrointestinal.

É preciso ressaltar, de início, que o microbioma intestinal, composto por bilhões de microrganismos, evoluiu juntamente com o hospedeiro para formar uma relação mutualística complexa, de modo que o trato gastrointestinal fornece um ambiente nutritivo para a comunidade microbiana, enquanto o microbioma desempenha uma ampla gama de funções essenciais que influenciam a fisiologia do hospedeiro.

Essa interação entre o hospedeiro e o microbioma, juntamente com a variabilidade individual do microbioma em resposta a mudanças no estilo de vida, é importante ao interpretar as alterações relacionadas à doença na composição e função do microbioma intestinal. Como o envelhecimento é um contribuinte integral para a fisiopatologia da DP e exerce uma influência significativa no ecossistema microbiano intestinal, é crucial considerar esses fatores.

Estudos revelaram que pessoas com DP tendem a apresentar uma abundância aumentada de certas bactérias benéficas, como *Akkermansia* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. Essas

bactérias desempenham papéis importantes na saúde intestinal e são frequentemente encontradas em preparações probióticas. A abundância aumentada de *Akkermansia* spp., tem sido associada a um trânsito colônico lento e baixo peso corporal e/ou massa de gordura, características comuns em indivíduos com DP.

É importante ressaltar que o papel de uma única espécie microbiana não pode ser considerado isoladamente, mas sim dentro de um contexto comunitário que leve em conta os efeitos líquidos das bactérias que compartilham funções metabólicas semelhantes versus aquelas com ações contrárias. Essa compreensão mais abrangente é essencial para entender como o microbioma intestinal pode estar envolvido na fisiopatologia e progressão não apenas da DP, mas também de outras doenças neurológicas.

Sendo assim, fica evidente que alguns problemas e intervenções intestinais, além de fatores dietários, podem estar associados a um risco subsequente de desenvolvimento e progressão da DP. A exemplo, constipação intestinal, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável podem implicar na fisiopatologia da doença.

Outra patologia constantemente relacionada à disbiose intestinal é a esclerose múltipla (EM), uma doença que contrasta com a doença de Alzheimer (AD) e a doença de Parkinson (PD), afetando principalmente jovens adultos, especialmente do sexo feminino. Trata-se de uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) com um componente inflamatório: é caracterizada por uma inflamação crônica tanto na matéria branca quanto na cinzenta do cérebro e da medula espinal, o que causa a destruição da mielina que cobre os neurônios. Embora os mecanismos subjacentes à EM não sejam ainda completamente compreendidos, postula-se que um funcionamento não satisfatório do sistema imunológico seja a causa mais provável da doença. Além da inflamação crônica, foi observada uma alteração na seletividade da barreira hematoencefálica no cérebro de pacientes com EM. Esse estado facilita a migração de células imunes (principalmente células T) para o sistema nervoso e a penetração no cérebro. Após a infiltração no SNC, as células T começam a reconhecer a mielina como um gatilho para o sistema imunológico, o que causa uma inflamação aumentada e resulta na desmielinização.

A fisiopatologia da EM também pode estar ligada a fatores genéticos e ambientais. A obesidade precoce, os níveis reduzidos de vitamina D no sangue e a exposição insuficiente à luz solar, assim como o tabagismo, são as causas mais frequentemente descritas na literatura. Todos esses aspectos também podem afetar indiretamente a microbiota intestinal - como os micróbios podem controlar a imunidade regulando as células T, a microbiota intestinal tem recebido atenção como um fator importante na patologia da EM.

Em estudos recentes, foi demonstrado que há diferenças consideráveis entre amostras de fezes de pacientes com EM e amostras do grupo controle (com indivíduos saudáveis). Amostras de pacientes

portadores de EM revelaram níveis diminuídos de *Bacteroidetes* spp., *Clostridium* spp., *Faecalibacterium* spp. e taxa de *Prevotella* spp. (esta última produz propionato, que é um SCFA). Além disso, foi observado aumento na abundância de *Methanobrevibacter* spp. e *Akkermansia muciniphila* em diferentes tipos da patologia. Além disso, demonstra-se, interessantemente, que a transplantação da microbiota de pacientes com EM para camundongos livres de germes resultou em intensificação da encefalomielite autoimune experimental (EAE), um tipo de doença desmielinizante em animais, em contraste com camundongos livres de germes tratados com microbiota saudável. Esses resultados sugerem o potencial envolvimento da microbiota no desenvolvimento da EM e seu impacto na progressão da doença.

Recentes evidências sugerem que a ativação do sistema imunológico na EM tem origem no intestino. Outros estudos relatam que a alteração da resposta imunológica na EM desencadeia mudanças na microbiota intestinal. Estabelecer o evento desencadeante é difícil: será a inflamação do intestino ou do cérebro?

Além disso, a atenção à microbiota intestinal tem se mostrado importante, também, no campo da reumatologia com possibilidade de impactar positivamente os pacientes da área. No entanto, o caminho a se seguir para maior entendimento da microbiota intestinal relacionada à imunidade humana ainda é longo - a grande maioria dos estudos feitos em humanos é de categoria correlacional e não permite compreender com certeza se a disbiose intestinal precede a doença ou se apresenta como consequência desta.

Nesse sentido, no referido campo, a utilização de medicamentos antirreumáticos é um bom exemplo de como a mobilização da microbiota intestinal e seu desequilíbrio podem afetar sua funcionalidade. Podemos citar, como exemplo, a sulfassalazina, um medicamento usado para tratar artrite inflamatória e retocolite ulcerativa, que depende da clivagem enzimática feita por micróbios intestinais.

## 5 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Até o momento vimos como a conexão entre o intestino e cérebro é complexa, envolve diversas regiões, partes do corpo humano e é capaz de alterar diversas funções vitais, ou seja, ocorre um “diálogo” profundo entre essas regiões. Nessa “conversa” contínua é muito importante lembrar de um fator fundamental para sua ocorrência ou alteração, a dieta. Probiótico e prebióticos aliados com uma alimentação balanceada, passam a serem protagonistas de todo esse processo, não somente da saúde intestinal, mas também de toda modulação de estado mental e emocional. Dessa forma, esse capítulo tratará de um universo terapêutico explorando como suas interações atuam diretamente na dinâmica do eixo intestino-cérebro, focando principalmente no estado emocional e cognitivo.

De princípio é importante salientar que a ação dos probióticos é altamente estudada em todo o planeta com inúmeras pesquisas realizadas. Concomitante a isso, esses estudos demonstram que a introdução de bactérias probióticas na dieta alimentar é capaz de elevar os níveis de neurotransmissores em tecidos cerebrais, e assim passa a oferecer uma espécie de prevenção a tratamentos depressivos. Em um desses estudos, a presença de *Lactobacillus plantarum* (DP189) resultou em efeitos antidepressivos em ratos submetidos a estresse crônicos induzidos por corticosterona. Efeitos que foram contornados a partir de um período de 3 semanas em que passaram a ocorrer melhorias comportamentais, histopatológicas e bioquímicas, incluindo memória aprimorada, aprendizado especial e uma redução da anedonia. Em consonância e esse estudo, um outro teste realizado com cepas de *L. plantarum* apresentou resultados semelhantes em camundongos machos saudáveis, destacando seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Há níveis bioquímicos, a suplementação de DP198 foi responsável por reduzir os números de apoptoses de neurônios no hipocampo.

Ademais, o estresse causado a esses animais resultou em um menor número de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina, situação que foi contornada com a administração do probiótico. Essas pesquisas foram capazes também em demonstrar que probióticos vivos são capazes de influenciar a microbiota gastrointestinal e realizar modulações na resposta imunológica. Já os probióticos inativos, exercem um papel anti-inflamatório.

Além das cepas ministradas nos estudos anteriores, uma outra linhagem conhecida como *Bifidobacterium breve* (CCFM1025) ao ser analisada em camundongos sobre estresse crônico foi capaz, após um período de cinco semanas, reduzir significativamente comportamentos relacionados à ansiedade e depressão. Não somente isso, a cepa auxiliou a atenuar inflamações causadas pela alta hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), uma vez que os níveis séricos de corticosterona elevados nesses animais estressados foram restaurados ao normal.

Agora partindo para testes em seres humanos, um estudo piloto com dez pacientes diagnosticados com transtornos depressivo maior (TDM) sem a influência de medicamentos antidepressivos foram submetidos a suplementação probiótica. Essa administração foi responsável por uma redução significativa nos níveis de ansiedade e melhorias gerais no humor dos pacientes já na quarta semana de testes. Ademais, ocorre também melhoras na anedonia e na qualidade de sono de cada participante ao longo do período de suplementação.

Também em pacientes com transtornos depressivos maior foi possível analisar os parâmetros bioquímicos ao serem suplementados com *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v) que indicaram diminuição significativa na concentração de quinurenina e melhorias das funções cognitivas no grupo que recebeu a LP299v em comparação com o grupo placebo, o que demonstra uma correlação positiva entre o uso de probióticos com o aprimoramento das funções cognitivas. Embora os níveis séricos de citocinas inflamatórias permaneceram inalterados em todos os grupos, ainda sim foi possível constatar

redução dos sintomas de depressão junto com quedas significativas nos níveis de cortisol urinário, o que sugere efeitos positivos do probiótico na regulação do estresse fisiológico.

Junto de pacientes com TDM, uma outra cepa, mas dessa vez com o *Bacillus coagulans* MTCC 5856, foi testada também em indivíduos com síndrome do intestino irritável. Os resultados permaneceram os mesmos, redução significativa nos sintomas clínicos de depressão. Além disso, observou-se efeitos positivos na cepa na qualidade de sono e na diminuição dos níveis de mieloperoxidase, uma enzima envolvida na regulação do sistema imunológico. Desse modo, essas descobertas evidenciam o potencial terapêutico dos probióticos no contexto do eixo intestino-cérebro, o que abre um caminho para novas abordagens no campo de distúrbios mentais.

Já com relação aos efeitos dos prebióticos em transtornos depressivos, a literatura já é mais escassa, com menos teste e informações com relação aos probióticos. Todavia, ainda sim é possível encontrar estudos, como por exemplo o tratamento com frutooligossacarídeos (FOS) no alívio de comportamentos semelhantes aos da depressão. Ademais, em modelos de estresse crônico provocados pela indução de corticosterona (CUMS) em ratos, a administração do FOS foi capaz de restabelecer os níveis elevados de corticosterona, o que demonstra uma normalização da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Não somente isso, o tratamento também contribuiu para a restauração da integridade do epitélio intestinal comprometida em virtude do modelo de estresse. Além do processo de tratamento com FOS, é possível compreender que a administração de galacto-oligossacarídeos (GOS) em camundongos machos, induzidos ao quadro de ansiedade, durante um período de três semanas foi capaz de reduzir o quadro de ansiedade nos testes.

Tais estudos destacam que tanto o tratamento com frutooligossacarídeos quanto os galacto-oligossacarídeos possuem potências em exercer efeitos antidepressivos e ansiolíticos além de significativas modificações no comportamento e na neuroquímica cerebral. Assim, é possível afirmar grande potencial em estratégias terapêuticas na manutenção da saúde intestinal e cerebral.

Partindo novamente para estudos em humanos, a eficácia do uso conjunto de probióticos e prebióticos como terapia complementar na redução dos sintomas depressivos em um estudo realizado com 110 pacientes apresentou resultados muito promissores. Todos os indivíduos com quadros de TDM estavam em três grupos distintos. Dois deles receberam suplementação probiótica, já o último, placebo, durante oito semanas. Todos os grupos com a suplementação apresentaram diminuição significativa nas pontuações do Inventário de Depressão de Beck (BDI) em comparação com o grupo placebo. Essas descobertas ressaltam o potencial da abordagem simbiótica no tratamento complementar da depressão, obtendo uma nova perspectiva terapêutica no contexto do eixo intestino-cérebro.

Conforme o tempo e o mundo científico avança, torna-se cada vez mais necessário buscar intervenções específicas voltadas à modulação da microbiota intestinal e o aprimoramento do sistema

imunológico como o propósito de uma busca cada vez melhor pela homeostase. Dessa forma, para se abranger esses dois campos, é necessário novas perspectivas terapêuticas, como por exemplo a meta-análise de ensaios clínicos publicada pela revista “*Nutritional Neuroscience*” em 2021 que discerne sobre a redução de casos e sintomas de depressão pela suplementação de probióticos, a melhora da eficácia de antidepressivos tradicionais por meio de intervenções direcionadas à microbiota intestinal conforme estudo publicado pela revista “*Psychological Medicine*” em 2020 e entre outros diversos estudos literários.

Entretanto, para traduzir essas descobertas em intervenções clínicas concretas, é essencial compreender outros mecanismos subjacentes, como a modulação de neurotransmissores a partir de probióticos, como a serotonina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) que estão intimamente ligados na regulação do humor e comportamental.

Essa compreensão mais detalhada e profunda desses mecanismos permitirá o desenvolvimento de perspectivas terapêuticas mais precisas e realmente eficazes para a população em geral. Por fim, as pesquisas devem continuar a explorar essas intervenções específicas sobre como modular a microbiota, melhorar a função imunológica e a relação com o sistema nervoso central.

No decorrer de todos os tópicos foi possível explorar o complexo e intrínseco mundo da microbiota intestinal e toda sua participação abrangente na saúde humana. Que ocorre desde a regulação do sistema imunológico até a modulação da função cerebral, além de cada bactéria que reside no intestino apresentar um papel fundamental em uma enorme rede de processos fisiológicos.

A busca cada vez maior pela compreensão dessa relação entre a microbiota e todo o processo imunitário apresenta um novo paradigma na medicina com inúmeros questionamentos e futuras descobertas importantíssimas para a saúde humana. Hoje é possível compreender que as bactérias não apenas auxiliam na digestão alimentar, mas também são responsáveis por produzirem metabólitos cruciais que modulam a resposta imune e no controle de inflamações. Ademais, passam a influenciarem diretamente na integridade da barreira hematoencefálica, a produção de neurotransmissores, que geram impactos significativos no humor, na função cerebral e em casos de depressão.

Já com relação a disbiose intestinal, que ocorre em virtude de um desequilíbrio na microbiota, emerge como um fator significativo para a ocorrência de cruciais doenças neurológicas muito conhecidas e com grande impacto na população mundial, desde a doença de Parkinson até a esclerose múltipla. Todavia, há esperança caso ocorra essa situação de desequilíbrio, uma vez que há estratégias que promovem o equilíbrio novamente da microbiota, como no caso dos usos de probióticos, prebióticos e uma dieta adequada. Assim, há oportunidades para prevenir e tratar essas condições debilitantes.

Sendo assim, é de grande importância que pesquisas sobre o eixo intestino-cérebro continuem a explorar novas terapias e intervenções que correlacionam a modulação desses dois sistemas em



conjunto. É possível, em virtude de tudo que foi discutido ao longo desses quatro tópicos e das inúmeras pesquisas mencionadas, dizer que um dos futuros da medicina pode residir na capacidade de manipular cuidadosamente essas comunidades microbióticas em benefício da saúde humana. Que esses tópicos sirvam como um guia para a compreensão e no poderoso aproveitamento de todo esse ecossistema riquíssimo que reside dentro de cada ser humano, não apenas moldando cada ser, mas também a vida de cada um.



## REFERÊNCIAS

D'AMELIO, P.; SASSI, F. Gut Microbiota, immune system, and bone. *Calcified tissue international*, v. 102, n. 4, p. 415–425, 2018.

HANSSEN, N. M. J.; NIEUWDORP, M. Interaction between the microbiome and the immune system. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, v. 164, 2021.

HOLD, G. L.; HANSEN, R. Impact of the gastrointestinal microbiome in health and disease: Co-evolution with the host immune system. Em: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Cham: Springer International Publishing, 2019. v. 421p. 303–318.

MAYER, E. A.; NANCE, K.; CHEN, S. The gut–brain axis. *Annual review of medicine*, v. 73, n. 1, p. 439–453, 2022.

SECOMBE, K. R. *et al.* The bidirectional interaction of the gut microbiome and the innate immune system: Implications for chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *International journal of cancer*, v. 144, n. 10, p. 2365–2376, 2019.

ZHAO, Z. *et al.* Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, v. 9, n. 1, 2021.

DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology clinics of North America*, v. 46, n. 1, p. 77–89, 2017.

O'MAHONY, S. M. *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, v. 277, p. 32–48, 2015.

PARKER, A.; FONSECA, S.; CARDING, S. R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut microbes*, v. 11, n. 2, p. 135–157, 2020.

ROTH, W. *et al.* Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 6, p. 2973, 2021.

XIE, J. *et al.* Gut microbiota regulates blood-cerebrospinal fluid barrier function and A $\beta$  pathology. *The EMBO journal*, v. 42, n. 17, 2023.

ZHU, S. *et al.* The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of neuroinflammation*, v. 17, n. 1, 2020.

CHUDZIK, A. *et al.* Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain–gut–microbiome axis. *Biomolecules*, v. 11, n. 7, p. 1000, 2021.

LIU, R. T.; WALSH, R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 102, p. 13–23, 2019.

YADAV, M. K. *et al.* Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied microbiology and biotechnology*, v. 106, n. 2, p. 505–521, 2022.

BUGA, A. M. *et al.* The gut–brain axis as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Cells (Basel, Switzerland)*, v. 12, n. 14, p. 1872, 2023.





DOROSZKIEWICZ, J.; GROBLEWSKA, M.; MROCZKO, B. The role of gut Microbiota and gut–brain interplay in selected diseases of the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 18, p. 10028, 2021.

MANASSON, J.; BLANK, R. B.; SCHER, J. U. The microbiome in rheumatology: Where are we and where should we go? *Annals of the rheumatic diseases*, v. 79, n. 6, p. 727–733, 2020.

HSU, Y.-C. *et al.* Efficacy of probiotic supplements on brain-derived neurotrophic factor, inflammatory biomarkers, oxidative stress and cognitive function in patients with Alzheimer’s dementia: A 12-week randomized, double-blind active-controlled study. *Nutrients*, v. 16, n. 1, p. 16, 2023.

TAN, A. H.; LIM, S. Y.; LANG, A. E. The microbiome–gut–brain axis in Parkinson disease — from basic research to the clinic. *Nature reviews. Neurology*, v. 18, n. 8, p. 476–495, 2022.

TANSEY, M. G. *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature reviews. Immunology*, v. 22, n. 11, p. 657–673, 2022.