

Enferm Bras. 2023;22(6):1208-224

doi: [10.33233/eb.v22i6.5570](https://doi.org/10.33233/eb.v22i6.5570)

REVISÃO

Correlação entre microbiota intestinal e distúrbios neurológicos

Clara de Almeida e Araujo Leite¹, Juan Pablo Lemos dos Santos², Luciana Armada², Marco Antonio Araujo Leite³, Catarine Torquato Barcellos¹, Thiago de Mello Tavares⁴, Marco Orsini²

¹Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Universidade Iguazu, Nova Iguaçu, RJ, Brasil

³Universidade Federal Fluminense, Niteroi, RJ, Brasil

⁴Universidade do Contestado, Mafra, SC, Brasil

Recebido 20 de novembro de 2023; aceito 22 de dezembro de 2023

Correspondência: Marco Orsini, orsinimarco@hotmail.com

Como citar

Leite CAA, Santos JPL, Armada L, Leite MAA, Barcellos CT, Tavares TM, Orsini M. Correlação entre microbiota intestinal e distúrbios neurológicos. *Enferm Bras.* 2023;22(6):1208-224. doi: [10.33233/eb.v22i6.5570](https://doi.org/10.33233/eb.v22i6.5570)

Resumo

A microbiota intestinal, composta por uma diversidade de microrganismos, exerce um papel crucial na digestão, absorção de nutrientes e na saúde geral do hospedeiro. Sua composição varia conforme fatores individuais, como dieta, idade, genética e ambiente. Apesar da compreensão da influência dos intestinos delgado e grosso na produção de hormônios como a serotonina, os efeitos de alterações na microbiota no sistema nervoso ainda são pouco elucidados. Este artigo explora as descobertas científicas recentes sobre este eixo intestino-encéfalo enfatizando diversos estudos que investigaram os efeitos da microbiota intestinal no comportamento e no sistema nervoso central.

Palavras-chave: eixo intestino-encéfalo; influência humoral da microbiota; distúrbios neurológicos.

Abstract

Correlation between intestinal microbiota and neurological disorders

The intestinal microbiota, composed of a diversity of microorganisms, plays a crucial role in digestion, nutrient absorption, and the overall health of the host. Its composition varies based on individual factors such as diet, age, genetics, and environment. Despite the understanding of the intestines' influence on hormone production like serotonin, the effects of microbiota alterations on the nervous system remain poorly elucidated. This article explores recent scientific findings on this gut-brain axis, emphasizing various studies that investigated the effects of intestinal microbiota on behavior and the central nervous system.

Keywords: gut-brain axis; humoral influence of microbiota; neurological disorders.

Resumen

Correlación entre microbiota intestinal y trastornos neurológicos

La microbiota intestinal, compuesta por una diversidad de microorganismos, desempeña un papel crucial en la digestión, absorción de nutrientes y en la salud general del huésped. Su composición varía según factores individuales como la dieta, la edad, la genética y el entorno. A pesar de la comprensión de la influencia de los intestinos en la producción de hormonas como la serotonina, los efectos de las alteraciones en la microbiota en el sistema nervioso aún no están completamente esclarecidos. Este artículo explora los recientes descubrimientos científicos sobre este eje intestino-cerebro, enfatizando diversos estudios que han investigado los efectos de la microbiota intestinal en el comportamiento y el sistema nervioso central.

Palabras-clave: eje intestino-cerebro; influencia humoral de la microbiota; desórdenes neurológicos.

Introdução

O complexo sistema de comunicação entre o intestino e o encéfalo tem sido objeto de crescente interesse científico devido às suas implicações para a saúde. Estruturas neuroanatômicas como o corpo caloso e o sistema nervoso entérico conectam esses órgãos. A interação entre os intestinos e o encéfalo ocorre por meio de vias complexas, incluindo a via neural, a via neuroendócrina e a via de sinalização inflamatória. Essas vias desempenham papéis cruciais na regulamentação das funções intestinais, na resposta ao estresse e na interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central. A proposta do presente ocorrera de acordo com a especificidade e conteúdo contendo em questão, com o fito de obter mais informações sobre esta alteração psicológica pelo ponto de vista fisiológico.

Quadro 1 - Estruturas que conectam o eixo intestino-encéfalo

E estrutura	Função
Nervo vago	Transmissão de informações do trato gastrointestinal ao sistema nervoso central e vice-versa.
Sistema nervoso entérico	É uma rede complexa de neurônios que reveste o trato gastrointestinal e é fundamental para a regulação das funções intestinais. Embora atue principalmente no intestino, desempenha um papel significativo na comunicação entre o intestino e o cérebro.
Hipotálamo	Região-chave para a regulação do apetite, metabolismo e respostas ao estresse.
Sistema límbico	Envolvido nas emoções e na memória, o que pode afetar as respostas emocionais às sensações gastrointestinais. A importância do sistema límbico pode variar dependendo do contexto.
Corpo caloso	Importante para a comunicação inter-hemisférica no cérebro e pode afetar a percepção e a interpretação das sensações gastrointestinais.
Núcleos do tronco cerebral	Eles coordenam as respostas do sistema nervoso autônomo e têm importância, mas são geralmente intermediários na comunicação entre o intestino e o encéfalo.
Gânglios autonômicos intramurais	Têm uma função específica na regulação da motilidade e da função do intestino, mas sua influência direta na comunicação intestino-cérebro é geralmente menor em comparação com outras estruturas.

Métodos

Trata-se de uma atualização da literatura, caracterizada por análise sistemática e síntese de investigação sobre a correlação entre a microbiota intestinal e distúrbios neurológicos, escopo restrito com análise descritiva. A busca foi composta utilizando as seguintes palavras chaves, compreendidas nos exames de 2015 a 2023: microbiota intestinal, influência intestinal no humor, distúrbios psíquicos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os principais bancos de dados utilizados foram: eBioMedicine Part of THE LANCET Discovery Science; MDPI; BioMed Central (BMC); Frontiers; Sage Journals; International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS); Science Direct; Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS); além de SCIELO, National Institutes of Health (NIH), Scientific reports e PubMed.

Quadro 2 - Descrição metodológica

Artigos	Autores	Ano	Método	Conclusão
Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis.	Nannan Li, Qi Wang et al.	2019	A pesquisa fundamentou-se na administração de um coquetel de antibióticos a um conjunto de ratos, ao passo que outro grupo manteve-se sem tal intervenção, atuando como grupo de controle. Subsequentemente, procedeu-se à realização de um transplante de microbiota proveniente de camundongos previamente expostos a estresse crônico, sendo destinado aos ratos que previamente haviam recebido as medicações.	Conforme evidenciado pelo estudo, foi observado que tanto os doadores quanto os receptores manifestaram significativamente elevados níveis de comportamentos associados à ansiedade e à depressão. Em contraste, o grupo de controle não registrou qualquer modificação discernível em seu comportamento. Intrigantemente, notou-se que esse procedimento de transplante influenciou de maneira simultânea tanto os aspectos comportamentais quanto a neuroinflamação.
Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression.	Aho VTE, Pereira PAB et al.	2019	Neste estudo, um total de 64 pacientes, com idades situadas entre 60 e 70 anos, portadores da doença de Parkinson, foram submetidos a uma criteriosa avaliação. Adicionalmente, um grupo equiparável de 64 indivíduos da mesma faixa etária foi selecionado para servir como controle. Após a minuciosa coleta de dados clínicos e amostras fecais provenientes desses sujeitos, procedeu-se à análise da evolução da patologia, com base nas alterações observadas na Escala Unificada de	Posteriormente na pesquisa, percebeu-se que houveram diferenças significativas entre as comunidades bacterianas de pacientes entre os pacientes controle e com parkinson estável quando comparado aos pacientes com parkinson de progressão rápida. Táxons bacterianos específicos que diferiram entre controles em ambos os momentos incluíram Roseburia, Prevotella e Bifidobacterium. Nas comparações de progressão, os táxons diferencialmente abundantes foram inconsistentes entre os métodos e pontos temporais, mas houve algum suporte para uma distribuição diferente de enterótipos e uma abundância diminuída de Prevotella em pacientes com progressão mais rápida.

			Avaliação da Doença de Parkinson, bem como na Dose Equivalente de Levodopa. Além disso, a composição da microbiota foi minuciosamente caracterizada através do emprego de técnicas de sequenciamento do amplicon do gene 16S rRNA.	
Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models.	Egle Cekanaviciut, Bryan B. Yoo et al.	2017	Neste estudo atual, procedeu-se à análise dos microbiomas de 71 indivíduos que gozavam de saúde plena, em contrapartida a outros 71 pacientes que, acometidos pela esclerose múltipla, não haviam sido submetidos a qualquer forma de tratamento. Subsequentemente, realizou-se o transplante da microbiota dos pacientes enfermos para camundongos como parte da investigação.	Embora não tenham sido encontradas grandes mudanças na estrutura da comunidade microbiana, identificaram táxons bacterianos específicos que foram significativamente associados à esclerose múltipla. Akkermansia muciniphila e Acinetobacter calcoaceticus, ambos aumentados em pacientes com esclerose múltipla, induziram respostas pró-inflamatórias em células mononucleares do sangue periférico humano e em camundongos monocolonizados. Em contraste, Parabacteroides distasonis, que foi reduzido em pacientes com esclerose múltipla, estimulou células T CD4 + CD25 + humanas antiinflamatórias que expressam IL-10 e Tregs IL-10 + FoxP3 + em camundongos. Por fim, os transplantes de microbiota de pacientes com esclerose múltipla para camundongos livres de germes resultaram em sintomas mais graves de encefalomielite autoimune experimental e proporções reduzidas de Tregs IL-10+.
Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort.	Ping Liu, Li Wu et al.	2019	Nesta pesquisa, a análise incidiu sobre a composição da microbiota fecal, realizada por meio de sequenciamento do RNA ribossomal 16S, na região V3-V4, em uma coorte	Foi possível perceber que a diversidade microbiana fecal foi diminuída em pacientes com Alzheimer em comparação com pacientes com saudáveis e com leve comprometimento cognitivo amnésico. E a composição microbiana foi distinta entre

			composta por 97 indivíduos chineses com idades compreendidas entre 50 e 85 anos. Dentro desse grupo, identificaram-se 33 pacientes afetados pela doença de Alzheimer, 32 indivíduos desfrutando de robusta saúde e outros 32 apresentando comprometimento cognitivo leve amnésico.	os grupos. Entre os táxons bacterianos, a proporção do filo Firmicutes foi significativamente reduzida, enquanto Proteobacteria foi altamente enriquecida no Alzheimer em comparação com os saudáveis.
Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease.	Nicholas M. Vogt, Robert L. Kerby et al.	2017	Foram coletadas amostras de fezes de 25 pacientes portadores de Alzheimer e 94 pacientes saudáveis. Posteriormente, realizaram sequenciamento do RNA ribossomal 16S (região V4) desses.	Foi visto que houve uma diminuição na composição e na diversidade da microbiota dos pacientes com Alzheimer. Nesses, também houve um aumento no número de bactérias do filo Bacteroidetes e Bacteroides.
Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: Possible Influence of Immunomodulators.	Brandi L. Cantarel, Emmanuelle Waubant et al.	2015	Na pesquisa em questão, foram submetidos à análise um grupo de 7 pacientes diagnosticados com esclerose múltipla e com deficiência de vitamina D, em contraste com um conjunto de 8 indivíduos saudáveis. No início do estudo, foram coletadas amostras de fezes dos participantes, e depois de um período de 90 dias de suplementação com vitamina D3, novas amostras foram obtidas. Subsequentemente, procedeu-se à avaliação da composição da microbiota fecal desses indivíduos.	O estudo concluiu que, embora tenha havido sobreposição de comunidades bacterianas intestinais, a abundância de algumas unidades taxonômicas operacionais, incluindo Faecalibacterium, foi menor em pacientes com esclerose múltipla. Pacientes com esclerose múltipla tratados com acetato de glatiramer mostraram diferenças na composição da comunidade em comparação com indivíduos não tratados, incluindo Bacteroidaceae, Faecalibacterium, Ruminococcus, Lactobacillaceae, Clostridium e outros Clostridiales. Em comparação com os outros grupos, os pacientes com esclerose múltipla não tratados tiveram um aumento nos gêneros Akkermansia, Faecalibacterium e Coprococcus após a suplementação de vitamina

				D.
Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients.	Na Li, Xingcui Wang et al.	2019	No âmbito dessa pesquisa, um conjunto abrangente de 30 pacientes diagnosticados com acidente vascular encefálico isquêmico foi meticulosamente comparado a um grupo igualmente composto por 30 indivíduos gozando de plena saúde. A microbiota intestinal fecal foi minuciosamente perfilada por meio do sequenciamento do gene 16S rRNA, focando nas regiões V1 e V2. Para quantificar a gravidade do acidente vascular encefálico, recorreu-se à Escala de Acidente Vascular Encefálico do National Institutes of Health. As correlações entre os parâmetros clínicos e a microbiota foram submetidas a uma avaliação minuciosa.	O estudo concluiu que, embora a diversidade e a estrutura microbiana sejam semelhantes entre pacientes que sofreram o acidente vascular encefálico isquêmico e controles saudáveis, a microbiota intestinal dos pacientes com sequelas do AVE tinha mais produtores de ácidos graxos de cadeia curta, incluindo <i>Odoribacter</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Ruminococcaceae_UCG_005</i> e <i>Victivallis</i> . Descobriram também que os micróbios específicos tiveram correlação com o índice sérico, como <i>norank_O_Mollicutes_RF9</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Ruminococcaceae_UCG-002</i> , tiveram correlação negativa com LDL, HDL e glicemia, enquanto o HDL teve correlação significativamente positiva com o gênero <i>Ruminococcus_1</i> . O grupo <i>Christensenellaceae_R-7_</i> e <i>norank_f_Ruminococcaceae</i> tiveram correlação significativamente positiva com NIHSS1M e mRS, respectivamente. Por outro lado, o gênero <i>Enterobacter</i> apresentou correlação significativamente negativa com NIHSS1M e mRS.
Gut Bacterial Dysbiosis in Children with Intractable Epilepsy.	Kihyun Lee, Namil Kim et al.	2020	No presente estudo, foram selecionadas oito crianças, com idades compreendidas entre 1 e 7 anos, que sofriam de epilepsia intratável. Além disso, foram incluídos 32 participantes saudáveis da mesma faixa etária. Como parte da metodologia, amostras de fezes foram coletadas em dois momentos distintos, e foram aplicados	No grupo de pacientes com epilepsia, observou-se uma diminuição na quantidade de Bacteroidetes e um aumento na quantidade de Actinobactérias em comparação com o grupo saudável. Os indivíduos com epilepsia apresentaram índices de riqueza microbiana de 1,6 a 1,7 vezes menores e hospedavam uma composição de espécies distinta em relação aos indivíduos saudáveis do grupo controle. Os biomarcadores de espécies associados à epilepsia intratável incluíram o grupo

			questionários abordando padrões alimentares e hábitos intestinais. Posteriormente, as composições da microbiota intestinal foram submetidas a análise minuciosa.	Enterococcus faecium, o grupo Bifidobacterium longum e Eggerthella lenta, sendo o biomarcador funcional mais robusto identificado como o transportador de cassete de ligação de ATP. O estudo identificou uma disbiose bacteriana intestinal associada à epilepsia intratável, controlando fatores que poderiam influenciar a microbiota intestinal.
Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy.	Anjiao Peng, Xiangmiao Qiu et al.	2018	Pacientes com epilepsia que receberam atendimento no West China Hospital, da Universidade de Sichuan, foram recrutados para o estudo no período de março a maio de 2017. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que eram resistentes a tratamentos medicamentosos, sendo 42 pessoas, e aqueles que eram sensíveis aos medicamentos, 49 pacientes. Além disso, foram incluídos no estudo 65 controles saudáveis, os quais eram membros das mesmas famílias dos pacientes. Amostras fecais foram coletadas e a composição do microbioma foi analisada por meio de sequenciamento completo do DNA ribossômico 16S.	Foi constatado que a comunidade microbiana intestinal dos pacientes com epilepsia que são resistentes a tratamentos medicamentosos sofreu alterações significativas, com um aumento anormal na presença de microrganismos raros. Em contrapartida, a composição do microbioma intestinal dos pacientes sensíveis aos medicamentos assemelhava-se à dos indivíduos saudáveis do grupo controle. Mais especificamente, observou-se que os pacientes que experimentavam até quatro convulsões por ano apresentavam um aumento na quantidade de Bifidobacteria e Lactobacillus em comparação com aqueles que sofriam de mais de quatro convulsões por ano.
Gut Microbiota Differs Between Parkinson's Disease Patients and Healthy Controls in Northeast China.	Chunxiao Li, Li Cui et al.	2019	No presente estudo, foram submetidos à avaliação 51 pacientes diagnosticados com doença de Parkinson e 48 indivíduos	Os pacientes com a doença de Parkinson apresentaram uma redução na diversidade de espécies, na diversidade filogenética e modificações na abundância relativa de diversos táxons em comparação com o grupo de

			<p>saudáveis, a fim de investigar as espécies microbianas presentes nas amostras de fezes por meio da técnica de sequenciamento do gene 16S-rRNA. Além disso, a ingestão alimentar foi registrada em um subconjunto de 42 pacientes e 23 participantes saudáveis, por meio da aplicação de um questionário de frequência alimentar (QFA). Foram realizadas análises abordando a riqueza de espécies na microbiota intestinal, a diversidade, a identificação de diferenças na abundância de táxons específicos entre os pacientes com Parkinson e os indivíduos do grupo controle, bem como a investigação da relação entre a composição da microbiota intestinal e fatores dietéticos e clínicos.</p>	<p>controle. Os escores clínicos associados à doença de Parkinson pareceram ser os fatores mais significativamente correlacionados com a abundância de uma variedade de táxons. Os resultados mais consistentes, obtidos a partir de múltiplas análises conduzidas neste estudo, apontaram para um aumento em Akkermansia e uma diminuição em Lactobacillus em pacientes com essa condição na região Nordeste da China.</p>
Colonic bacterial composition in Parkinson's disease.	Ali Keshavarzian, Stefan J. Green et al.	2015	<p>Foram coletadas um total de 66 biópsias da mucosa do cólon sigmoide e 65 amostras fecais de um grupo composto por 38 pacientes com a doença de Parkinson e 34 indivíduos saudáveis do grupo de controle. As composições da microbiota associada à mucosa e às fezes foram caracterizadas utilizando</p>	<p>A comunidade microbiana presente na mucosa e nas fezes dos pacientes com doença de Parkinson mostrou diferenças significativas em comparação com os indivíduos do grupo controle, sendo as diferenças mais acentuadas nas amostras fecais do que nas amostras de mucosa do cólon sigmoide. Em termos de taxonomia de gênero, bactérias presumivelmente produtoras de butirato, conhecido por seu caráter "anti-inflamatório", pertencentes aos gêneros Blautia, Coprococcus e Roseburia, eram</p>

			<p>sequenciamento de amplicon do gene de RNA ribossômico de alto rendimento. Os dados obtidos foram correlacionados com medidas clínicas relacionadas à doença de Parkinson, e uma avaliação preditiva do potencial funcional da comunidade microbiana foi empregada para identificar as funções microbianas.</p>	<p>significativamente mais abundantes nas fezes dos indivíduos do grupo controle em comparação com os pacientes com a doença de Parkinson. Por outro lado, bactérias do gênero <i>Faecalibacterium</i> eram significativamente mais abundantes na mucosa dos controles do que na dos pacientes com a patologia. Além disso, as supostas proteobactérias pró-inflamatórias do gênero <i>Ralstonia</i> eram significativamente mais abundantes na mucosa dos pacientes com Parkinson do que nos controles.</p>
<p>Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease.</p>	<p>Velma T. E. Aho, Madelyn C. Houser et al.</p>	<p>2021</p>	<p>Foram coletadas amostras de fezes e plasma, bem como dados clínicos, de um total de 55 pacientes diagnosticados com a doença de Parkinson e 56 indivíduos do grupo controle. Os níveis de ácidos graxos de cadeia curta nas fezes, bem como os marcadores inflamatórios e de permeabilidade tanto nas fezes quanto no plasma, foram comparados entre os pacientes e os controles. Além disso, esses parâmetros foram relacionados entre si e com a composição da microbiota intestinal.</p>	<p>No contexto da doença de Parkinson, observou-se um aumento nos níveis de calprotectina e uma diminuição nos níveis de ácidos graxos de cadeia curta nas fezes, sendo essas alterações dependentes do sexo dos pacientes. Os marcadores inflamatórios no plasma e nas fezes não apresentaram correlações significativas entre si e não demonstraram associações fortes com os níveis de calprotectina. Além disso, a idade de início da doença de Parkinson apresentou correlações positivas com os ácidos graxos de cadeia curta e correlações negativas com os marcadores inflamatórios CXCL8 e IL-1β nas fezes. Os níveis de zonulina nas fezes se correlacionaram positivamente com os níveis de NGAL nas fezes e, ao mesmo tempo, se correlacionaram negativamente com os sintomas motores e não motores da doença de Parkinson. Além disso, a diversidade e a composição da microbiota estavam associadas aos níveis de ácidos graxos de cadeia curta, marcadores</p>

				inflamatórios e zonulina nas fezes. É importante ressaltar que essas relações apresentaram diferenças entre os pacientes com Parkinson e os indivíduos do grupo controle, bem como entre os sexos.
--	--	--	--	--

Resultados e discussão

Em primeiro plano, é imperativo aprofundar nossa compreensão do intrincado mecanismo de comunicação entre o trato gastrointestinal e o encéfalo. Complexas estruturas neuroanatômicas conectam esses órgãos, e uma intrincada rede de nervos se estende pela parede intestinal. A informação gerada por essa estrutura pode ser transmitida ao sistema nervoso central através dos nervos entéricos e do nervo vago. Reciprocamente, o encéfalo, posicionado como epicentro do organismo, tem a capacidade de modular as funções intestinais por intermédio do nervo vago descendente. A via neuroendócrina desse sistema é constituída pelo eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, desempenhando um papel pivotal na orquestração desta comunicação e exercendo uma função central na interação. Cabe ressaltar que o estresse desencadeia modificações na composição e nas funcionalidades microbianas do aparelho digestivo, através da ativação deste eixo. A disfunção do mesmo desempenha um papel determinante na patogênese de condições neuropsiquiátricas [1-3].

Tendo em consideração as informações previamente mencionadas, foi conduzido um estudo no qual transplantes de microbiota fecal foram realizados em camundongos com perfis comportamentais diversos, direcionados a receptores livres de germes. Os resultados revelaram que comportamentos associados à ansiedade e depressão podiam ser transferidos através do transplante de microbiota. Animais receptores que receberam doadores ansiosos e deprimidos manifestaram condutas semelhantes, mesmo na ausência de exposição aos fatores estressores que afetaram os doadores. Tais modificações comportamentais mostraram-se correlacionadas com alterações nos níveis de neurotransmissores, incluindo o ácido gama-aminobutírico (GABA), uma substância de relevância na regulação do estado de ânimo [4-6].

Conforme previamente mencionado, a composição da microbiota intestinal exerce influência no sistema nervoso central, provocando modificações no comportamento do hospedeiro e possivelmente relacionando-se com o desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos. Alguns metabólitos originados da

microbiota intestinal, tais como o N-óxido de trimetilamina, podem estar implicados na patogênese do Alzheimer. Ademais, outros compostos gerados durante a fermentação de alimentos intestinais, como o D-glutamato e os ácidos graxos de cadeia curta, apresentam potencial impacto na função cognitiva. A administração de microrganismos benéficos à saúde, os chamados probióticos, tem sido investigada em ensaios com animais de laboratório e seres humanos visando avaliar seus efeitos na doença de Alzheimer [7].

Por outro lado, a análise do RNA ribossômico 16S, realizada em biópsias do cólon e amostras fecais de adultos afetados por doenças neurológicas, como o Alzheimer [8,9], evidenciou uma redução nas populações de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, tais como *Blautia*, *Coprococcus* e *Roseburia*. Adicionalmente, observou-se uma variação na presença dos gêneros *Prevotella* e *Lactobacillus* em vários estudos caso-controle conduzidos com esses pacientes [10,11].

Dado que qualquer alteração nessa região pode acarretar efeitos sistêmicos, a utilização indiscriminada de antibióticos pode também resultar em distúrbios do humor, ao eliminar tanto bactérias benéficas quanto patogênicas. Por meio da administração de antibacterianos em ratos, foi examinada a influência desses compostos no encéfalo. Os experimentos destacaram que o uso prolongado resultou em níveis elevados de marcadores inflamatórios no cérebro e em comportamentos assemelhados a sintomas de ansiedade [12-14].

Determinadas investigações têm estabelecido relações entre as células T auxiliares do tipo 17 e a patogênese da esclerose múltipla, em virtude de seu impacto na exacerbação da encefalomielite autoimune experimental. As células T reguladoras desempenham um papel de primordial importância na supressão da inflamação no sistema nervoso. Notavelmente, Cekanaviciute *et al.* [16] identificaram elevações nos sintomas neurológicos relacionados à gravidade da doença e uma deficiência na indução de linfócitos T reguladores IL-10+ em camundongos colonizados com microbiota de pacientes acometidos por esclerose múltipla [15]. Ademais, algumas bactérias produtoras de butirato também foram implicadas na patogênese dessa condição. O butirato é conhecido por inibir vias pró-inflamatórias e prevenir a exposição sistêmica a antígenos intestinais. Bactérias, como o *Faecalibacterium*, pertencente ao filo Firmicutes, mostraram-se reduzidas em pacientes com essa patologia.

Similarmente, pacientes acometidos pela doença de Parkinson apresentam manifestações não motoras graves durante a fase prodrômica da enfermidade, as quais desempenham um papel crucial na determinação da qualidade de vida destes indivíduos. Sintomas sensoriais, neuropsiquiátricos, distúrbios do sono e sintomas gastrointestinais figuram como os fenótipos mais frequentemente descritos nesta

categoria. Diversos estudos, recorrendo a testes respiratórios, têm demonstrado que uma parcela significativa dos pacientes com Parkinson apresenta supercrescimento bacteriano no intestino e problemas de absorção, o que culmina em quadros de constipação intestinal [17,18].

De maneira análoga, pesquisas têm revelado que cerca de 50% dos pacientes afetados por acidentes vasculares cerebrais (AVCs) manifestam complicações gastrointestinais. Esse fenômeno demonstra uma sólida conexão com o processo de recuperação do paciente, a deterioração das funções neurológicas e, por conseguinte, com a taxa de mortalidade. Diversos estudos têm confirmado a ligação entre os desfechos dos AVCs e a modulação da microbiota, desempenhando um papel crucial na regulação do sistema imunológico e do metabolismo. Tais pesquisas têm revelado que certas cepas bacterianas podem exercer influência, seja de forma benéfica ou adversa, sobre os níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) [19].

Da mesma forma, observou-se que pacientes acometidos pela epilepsia exibem uma suscetibilidade presumível à disbiose intestinal, que, por conseguinte, pode resultar em inflamação crônica do epitélio intestinal [20]. Em um estudo envolvendo 91 participantes, conduzido por Peng *et al.* [21], foi revelado que pacientes que sofriam mais de quatro convulsões por ano apresentavam uma predominância de microrganismos do gênero *Ruminococcus* e espécies bacterianas raras em comparação com o grupo de pacientes sensíveis a tratamentos medicamentosos. Essas descobertas suscitam diversas hipóteses, incluindo: i) a possibilidade de que o uso de diferentes fármacos antiepiléticos possa induzir a disbiose intestinal; ii) a prevalência de microrganismos raros pode modular vias metabólicas relacionadas aos transportadores ABC, conferindo resistência química ao tratamento; iii) os gêneros *Bifidobacterianos* e *Lactobacilos* parecem estimular a produção de GABA e predominam no grupo de pacientes sensíveis a medicamentos [21].

Todas as informações anteriormente mencionadas evidenciam o crescente interesse científico na interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso. Compreender como as modificações na microbiota podem impactar o comportamento e a saúde mental reveste-se de uma importância singular, sobretudo em um contexto global onde observamos um aumento nos casos de depressão e ansiedade. A compreensão destas interações pode fornecer perspectivas inestimáveis para o desenvolvimento de estratégias voltadas ao tratamento e prevenção de distúrbios psíquicos.

Após leitura e interpretação dos artigos abordados acima de acordo com o tema, chegou-se à conclusão que a microbiota intestinal tem enorme influência sob o estado humoral, entre outras funções do encéfalo, podendo tornar-se, com o avanço do conhecimento acerca, objeto terapêutico para doenças não apenas relacionadas ao trato digestivo, mas também neuropsiquiátricas.

Referências

1. Lanxiang Liu, Haiyang Wang, Xueyi Chen, Peng Xie. Gut microbiota: a new insight into neurological diseases. *Chin Med J.* 2023;136(11):1261-77. doi: 10.1097/CM9.0000000000002212
2. Murakami T, Kamada K, Mizushima K, Higashimura Y, Katada K, Uchiyama K, et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model. *Digestion.* 2017;95(1):55-60. doi: 10.1159/000452364
3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018
4. Faulin T, Estadella D. Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis. *Arq gastroenterol.* 2023.;60(1). <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202301000-17>
5. Nannan Li, Qi Wang, Yan Wang, Anji Sun, Yiwei Lin, Ye Jin, Xiaobai Li, et al.. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress.* 2019;22(5):592-602. doi: 10.1080/10253890.2019.1617267
6. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv.* 2019;5(2):eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317
7. Mejía-Granados DM, Villasana-Salazar B, Coan AC, Balthazar MLF, Godoi AB, Canto AM, et al. Gut microbiome in neuropsychiatric disorders. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2022;80(2). <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0052>
8. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine.* 2019;44:691-707. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.064
9. Glover ME, Cohen JL, Singer JR, Sabbagh MN, Rainville JR, Hyland MT, et al. Examining the role of microbiota in emotional behavior: antibiotic treatment exacerbates anxiety in high anxiety-prone male rats. *Neuroscience.* 2021;459:179-97. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.01.030

10. Ping Liu, Li Wu, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity* 2019;80:633-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008>
11. Vogt NM, Kerby RL, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017;7:13537. [acesso em 25 ago 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13601-y>
12. Chunxiao Li, Li Cui et al. Gut microbiota differs between parkinson's disease patients and healthy controls in Northeast China. *Front Mol Neurosci*. 2019;12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00171>
13. (artigo 9)ME Glover, JL Cohen, JR Singer, MN Sabbagh, JR Rainville, MT Hyland, CD Morrow, CT Weaver, GE Hodes, A. Kerman Ilan and SM Clinton. Examining the role of microbiota in emotional behavior: antibiotic treatment exacerbates anxiety in high anxiety-prone male rats; *Transinfo*. [Internet]. 2021 [acesso em 25 ago 2023];
14. Arora K, Green M, Prakash S. The microbiome and Alzheimer's Disease: potential and limitations of prebiotic, synbiotic, and probiotic formulations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:537847. doi: 10.3389/fbioe.2020.537847
15. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N and Bahari H. Probiotics for Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutrients*. 2021;14(1):20. doi: 10.3390/nu14010020
16. Cekanaviciut E, Yoo BB, Runia TF, Baranzini SE, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *PNAS*. 2017;114(40):10713-18. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>
17. Cantarel BL, Waubant E, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *Journal of Investigating Medicine*. 2015 ;63(5):729-34. doi: 10.1097/JIM.0000000000000192
18. Keshavarzian A, Green SJ, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;10:1351-60. <https://doi.org/10.1002/mds.26307>
19. Aho VTE, Houser MC, at al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2021;16:6. doi: 10.1186/s13024-021-00427-6
20. Na Li, Xingcui Wang, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients. *BMC Microbiology*. 2019;19:191. doi: 10.1186/s12866-019-1552-1
21. Kihyun Lee, Namil Kim at al. Gut bacterial dysbiosis in children with intractable epilepsy. *J Clin Med*. 2021;10(5). <https://doi.org/10.3390/jcm10010005>
22. Anjiao Peng, Xiangmiao Qiu, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;147:102-07. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013>
23. Lanxiang Liu, Haiyang Wang, Xueyi Chen, Peng Xie. Gut microbiota: a new insight into neurological diseases. *Chin Med J*. 2023;136(11):1261-77. doi: 10.1097/CM9.0000000000002212

24. Murakami T, Kamada K, Mizushima K, Higashimura Y, Katada K, Uchiyama K, et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model. *Digestion*. 2017;95(1):55-60. doi: 10.1159/000452364
25. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018
26. Faulin T, Estadella D. Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis. *Arq gastroenterol*. 2023.;60(1). doi: 10.1590/S0004-2803.202301000-17
27. Nannan Li, Qi Wang, Yan Wang, Anji Sun, Yiwei Lin, Ye Jin, Xiaobai Li, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress*. 2019;22(5):592-602. doi: 10.1080/10253890.2019.1617267
28. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv*. 2019;5(2):eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317
29. Mejía-Granados DM, Villasana-Salazar B, Coan AC, Balthazar MLF, Godoi AB, Canto AM, et al. Gut microbiome in neuropsychiatric disorders. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2022;80(2). doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0052
30. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine*. 2019;44:691-707. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.064
31. Glover ME, Cohen JL, Singer JR, Sabbagh MN, Rainville JR, Hyland MT, et al. Examining the role of microbiota in emotional behavior: antibiotic treatment exacerbates anxiety in high anxiety-prone male rats. *Neuroscience*. 2021;459:179-97. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.01.030
32. Ping Liu, Li Wu, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity* 2019;80:633-43. doi: 10.1016/j.bbi.2019.05.008
33. Vogt NM, Kerby RL, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017;7:13537. [acesso em 25 ago 2023]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13601-y>
34. Chunxiao Li, Li Cui et al. Gut microbiota differs between parkinson's disease patients and healthy controls in Northeast China. *Front Mol Neurosci*. 2019;12. doi: 10.3389/fnmol.2019.00171
35. Arora K, Green M, Prakash S. The microbiome and Alzheimer's Disease: potential and limitations of prebiotic, synbiotic, and probiotic formulations. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:537847. doi: 10.3389/fbioe.2020.537847

36. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N and Bahari H. Probiotics for Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutrients*. 2021;14(1):20. doi: 10.3390/nu14010020
37. Cekanaviciut E, Yoo BB, Runia TF, Baranzini SE, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *PNAS*. 2017;114(40):10713-18. doi: 10.1073/pnas.1711235114
38. Cantarel BL, Waubant E, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *Journal of Investigating Medicine*. 2015 ;63(5):729-34. doi: 10.1097/JIM.0000000000000192
39. Keshavarzian A, Green SJ, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;10:1351-60. doi: 10.1002/mds.26307
40. Aho VTE, Houser MC, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2021;16:6. doi: 10.1186/s13024-021-00427-6
41. Na Li, Xingcui Wang, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients. *BMC Microbiology*. 2019;19:191. doi: 10.1186/s12866-019-1552-1
42. Kihyun Lee, Namil Kim et al. Gut bacterial dysbiosis in children with intractable epilepsy. *J Clin Med*. 2021;10(5). doi: 10.3390/jcm10010005
43. Anjiao Peng, Xiangmiao Qiu, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2018;147:102-07. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.