



## Conexões Entre Microbioma Intestinal e Saúde Cerebral

Sandoval Fernando Cardoso de Freitas Junior<sup>1</sup>, Sara Regina Moura de Freitas<sup>2</sup>, Olavo Wesley Alves Torres da Silva<sup>3</sup>, Carla Isadora de Melo Nogueira<sup>4</sup>, Thiago Ferreira dos Santos<sup>5</sup>, Danilo Gonçalves de Brito<sup>6</sup>, Laura Beatriz da Silva Santos<sup>7</sup>, Luciano Coimbra de Oliveira<sup>8</sup>, Amanda Osman Alfaia<sup>9</sup>, Amanda de Souza Chaves Macedo<sup>10</sup>, Salete Martens Aurélio<sup>11</sup>, Paulo Roberto da Silva Brito<sup>12</sup>

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

**Introdução:** A relação entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral têm emergido como uma área fascinante de pesquisa, revelando interações complexas que transcendem os limites tradicionais entre o sistema digestivo e o sistema nervoso. Essa interconexão, conhecida como o eixo intestino-cérebro, influencia não apenas a saúde gastrointestinal, mas também desempenha um papel crucial nas funções cognitivas e emocionais. Este vínculo dinâmico entre a composição microbiana do intestino e a saúde cerebral abre novas perspectivas para intervenções terapêuticas e estratégias de promoção da saúde mental. **Objetivos:** Explorar a interligação entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral, identificando como a composição e função da microbiota impactam diretamente processos neurobiológicos. **Metodologia:** Foi realizada a leitura dos artigos encontrados, mediante a observação os artigos foram submetidos a critérios de inclusão e de exclusão, dentro os de inclusão foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2016 a 2024, em português e em inglês. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) no mês de fevereiro de 2024. **Resultados e Discussões:** A influência significativa do microbioma intestinal na saúde cerebral, sem a utilização de modelos animais. Observou-se que a redução da diversidade microbiota associada a condições neuropsiquiátricas, está correlacionada com um aumento nos níveis de cortisol e inflamação em indivíduos com transtorno depressivo grave, enfatizando a importância do equilíbrio microbiota-intestino-cérebro. Além disso, evidências clínicas apontam que dietas específicas, como a mediterrânea, desempenham um papel crucial na promoção da diversidade microbiana e na redução de sintomas depressivos em seres humanos. A conexão entre o eixo intestino-cérebro foi enfatizada, destacando a importância de práticas como meditação na regulação do estresse e sua influência benéfica na microbiota. **Conclusão:** Em síntese, aprofundamos a compreensão das intrincadas conexões entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral. Os resultados destacam a relevância dessas interações na modulação de condições neuropsiquiátricas, abrindo portas para intervenções terapêuticas inovadoras. Sem desconsiderar a complexidade do tema, as estratégias terapêuticas exploradas, desde suplementação até modulação dietética, prometem contribuir significativamente para a promoção da saúde mental.

**Palavras-chave:** Microbioma Gastrointestinal; Doenças Mentais; Eixo Intestino-Cérebro

## Connections Between Gut Microbiome and Brain Health

### ABSTRACT

**Introduction:** The relationship between the gut microbiome and brain health has emerged as a fascinating area of research, revealing complex interactions that transcend traditional boundaries between the digestive system and the nervous system. This interconnection, known as the gut-brain axis, influences not only gastrointestinal health but also plays a crucial role in cognitive and emotional functions. This dynamic link between gut microbial composition and brain health opens new perspectives for therapeutic interventions and mental health promotion strategies. **Objectives:** Explore the interconnection between the gut microbiome and brain health, identifying how the composition and function of the microbiota directly impact neurobiological processes. **Methodology:** The articles found were read, through observation, the articles were subjected to inclusion and exclusion criteria, within the inclusion criteria, original articles were considered, which addressed the topic researched and allowed full access to the content of the study, published in the period 2016 to 2024, in Portuguese and English. The research was carried out through online access to the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) databases in February 2024. **Results and Discussions:** The significant influence of the intestinal microbiome on brain health, without the use of animal models. Reduced microbial diversity, associated with neuropsychiatric conditions, has been observed to correlate with an increase in cortisol levels and inflammation in individuals with severe depressive disorder, emphasizing the importance of microbiota-gut-brain balance. Furthermore, clinical evidence indicates that specific diets, such as the Mediterranean, play a crucial role in promoting microbial diversity and reducing depressive symptoms in humans. The connection between the gut-brain axis was emphasized, highlighting the importance of practices such as meditation in regulating stress and its beneficial influence on the microbiota. **Conclusion:** In short, we deepen our understanding of the intricate connections between the gut microbiome and brain health. The results highlight the relevance of these interactions in modulating neuropsychiatric conditions, opening the door to innovative therapeutic interventions. Without disregarding the complexity of the topic, the therapeutic strategies explored, from supplementation to dietary modulation, promise to contribute significantly to the promotion of mental health.

**Keywords:** Gastrointestinal Microbiome, Mental Illnesses, Gut-Brain Axis

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 19 de Janeiro e publicado em 09 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p674-692>

**Autor correspondente:** Sandoval Fernando Cardoso de Freitas Junior - [dr.sandoval-jr@hotmail.com](mailto:dr.sandoval-jr@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a pesquisa científica tem direcionado sua atenção para a fascinante conexão entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral. O microbioma composto por milhões de micro-organismos que residem no trato gastrointestinal, vai muito além de sua função inicial na digestão. Estudos emergentes destacam que a interação dinâmica entre esses micróbios e o sistema nervoso central desempenha um papel crucial na regulação de processos neurobiológicos. Esse elo complexo oferece uma perspectiva inovadora sobre a influência do intestino no cérebro, transcendendo a visão tradicional de sua função primária (Costa & Medeiros, 2020).

A intrincada rede de comunicação entre o microbioma intestinal e o cérebro revela implicações profundas na saúde mental. Sabe-se agora que a microbiota não apenas impacta o equilíbrio gastrointestinal, mas também desempenha um papel significativo na modulação de neurotransmissores e na resposta imune, afetando diretamente a função cognitiva e emocional. Essa interconexão complexa entre o sistema digestivo e o sistema nervoso redefine nossa compreensão sobre transtornos neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, destacando a importância de abordagens integradas que considerem a saúde intestinal como um componente vital da saúde cerebral (Costa & Medeiros, 2020).

A pesquisa também aponta para intervenções potenciais que visam a promoção de um microbioma saudável para benefícios cerebrais. Probióticos, conhecidos por sua capacidade de equilibrar a flora intestinal, e prebióticos, que alimentam bactérias benéficas, surgem como ferramentas promissoras. Essas estratégias nutricionais não apenas sustentam a integridade do trato gastrointestinal, mas também demonstram impactos positivos na função cognitiva. Explorar essas abordagens oferece perspectivas emocionantes para a promoção de uma saúde cerebral resiliente, por meio do cuidado com o Microbioma (Mittal *et al.*, 2017).

No contexto clínico, a compreensão aprofundada da conexão entre microbioma intestinal e saúde cerebral abre portas para abordagens terapêuticas inovadoras. Terapias que visam modular a microbiota, seja através de ajustes na dieta, uso de probióticos ou outras intervenções, apresentam potencial para complementar estratégias convencionais no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos. Essa abordagem holística destaca a

importância de considerar o corpo como um sistema integrado, onde a saúde intestinal desempenha um papel crucial na promoção de uma mente saudável (Mittal *et al.*, 2017).

O intestino humano abriga uma vasta quantidade de micro-organismos, coletivamente conhecidos como microbiota intestinal. Essa comunidade microbiana no trato gastrointestinal desempenha um papel vital na estabilidade do organismo, influenciando diversas vias fisiológicas, como a absorção de nutrientes, a regulação imunológica e a proteção contra patógenos. Além disso, a microbiota intestinal exerce impacto direto na neurobiologia, afetando o desenvolvimento, a função e a plasticidade do cérebro e do sistema nervoso (Lopes *et al.*, 2024).

A composição da microbiota intestinal é moldada por fatores como genética, dieta, estilo de vida e uso de medicamentos. A influência inicial ocorre na relação entre mãe e filho, sendo o ambiente intrauterino, o tipo de parto e a amamentação cruciais para o desenvolvimento da microbiota intestinal. Antibióticos e outros medicamentos também podem ter um impacto significativo nessa composição (Chuluck *et al.*, 2023).

Compreender esses fatores é crucial para tomar decisões informadas e manter uma microbiota intestinal saudável. A pesquisa ativa na manipulação da microbiota intestinal busca melhorar a saúde humana, visto que a relação entre o corpo humano e essa microbiota influencia vários aspectos da saúde e doença. Desbalances, como a disbiose, estão associados a condições como doença inflamatória intestinal, obesidade e diabetes tipo 2. Portanto, preservar uma microbiota intestinal saudável é essencial para o bem-estar físico e mental (Chuluck *et al.*, 2023).

Nesse sentido, acredita-se que o eixo microbiota-intestino-cérebro influencia processos centrais, como a geração de metabólitos microbianos e mediadores imunológicos, desencadeando alterações no comportamento e na saúde mental (Ferreira, 2023). A prevalência de sintomas depressivos e transtornos de humor é significativa nos dias atuais, sendo responsável por cerca de 800 mil mortes anuais devido ao risco de autoextermínio.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), no período de 2005 a 2015, um relatório destacou que mais de 322 milhões de pessoas em todo o mundo foram afetadas pela depressão. Notavelmente, muitos desses pacientes enfrentavam problemas intestinais, como as Doenças Inflamatórias Intestinais. Por exemplo, mais de 50% dos diagnosticados com síndrome do intestino irritável apresentavam ansiedade ou depressão como comorbidades (Gaspaniri *et al.*, 2019).



Essas alterações neuropsiquiátricas e seus fatores de risco, como idade, obesidade, tabagismo, exposição ao estresse e uso de antibióticos, podem contribuir para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, causando um desequilíbrio na microbiota (conhecido como disbiose) entre as numerosas bactérias (Gaspaniri *et al.*, 2019).

É possível influenciar a modulação da microbiota intestinal e suas bactérias, especialmente, através de alterações na dieta diária. Os probióticos, micro-organismos que promovem o equilíbrio da flora intestinal, têm sido associados à melhora de sintomas em doenças neurológicas, como depressão e ansiedade. Alimentos que contêm esses micro-organismos, conhecidos como probióticos, são ingredientes não digeríveis que beneficiam o hospedeiro ao estimular o crescimento de bactérias benéficas no cólon (Guerreiro, 2023)

Esses probióticos estão presentes em alimentos como iogurte e também disponíveis como suplementos dietéticos, exercendo sua ação através da modulação da microbiota intestinal, manutenção da integridade da barreira intestinal e prevenção da translocação bacteriana, além de modular a resposta imune. Destaca-se que uma alimentação adequada é crucial para apoiar a integridade intestinal, desempenhando o papel fundamental do intestino como canal entre nutrientes e a circulação sistêmica, além de atuar como barreira contra toxinas (Almeida *et al.*, 2023).

É importante salientar que a primeira infância é um período crítico para a colonização da microbiota intestinal. Portanto, a conscientização sobre a importância da microbiota durante a gravidez e nos primeiros anos de vida é essencial para evitar a disbiose, associada a doenças extraintestinais, incluindo as neurológicas. Fatores que podem impactar negativamente a microbiota incluem métodos de parto, amamentação curta ou ausente, introdução precoce de alimentos sólidos, uso de antibióticos durante a gravidez e na infância, hábitos alimentares inadequados, consumo de alimentos ultraprocessados, tabagismo, consumo de álcool e sedentarismo (Almeida, *et al.*, 2023).

Assim sendo, o objetivo desse estudo busca explorar a interligação entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral, identificando como a composição e função da microbiota impactam diretamente processos neurobiológicos.

## 2. METODOLOGIA

Foi realizada a leitura dos artigos encontrados, mediante a observação os artigos foram submetidos a critérios de inclusão e de exclusão, dentre os de inclusão foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2016 a 2024, em português e em inglês. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam nesses idiomas, que não abordaram diretamente o assunto sobre e que não se relacionassem com o objetivo do estudo. Assim, totalizaram-se 29 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura.

Além da verificação das referências dos artigos encontradas para examinar se havia outros artigos com relevância para o presente estudo, que não se constou na primeira pesquisa realizada. Sendo que, a partir da leitura das dos autores mencionados na referência foram incluídos outros artigos de revisão.

A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) no mês de fevereiro de 2024. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: “*Microbioma gastrointestinal*”, “*Doenças Mentais*”, e “*Eixo Intestino-Cérebro*”.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 Comunicação Entre o Intestino e o Cérebro**

O cérebro e o intestino estão estreitamente interligados por meio do eixo intestino-cérebro, formando um sistema de comunicação bidirecional. As conexões neurais abrangem os sistemas nervosos central (SNC), autônomo e entérico, o sistema nervoso entérico (SNE) recebe sinais de modulações do cérebro e envia as informações necessária de volta por meio de circuitos neurais ascendentes. Além disso, o SNE pode operar de forma independente do cérebro, conferindo ao intestino a designação de segundos entre o cérebro do corpo humano (Christofolett *et al.*, 2022).

É crucial destacar a influência do SNC sobre o intestino, regulando funções gastrointestinais como motilidade, produção de mucina, hormônios e componentes imunológicos. Isso inclui a liberação de ocitocinas pelas células do sistema imunológico durante processos inflamatórios (Christofolett *et al.*, 2022).

A comunicação entre o intestino e o cérebro ocorre através do nervo vago, uma via bidirecional onde as alterações neurais e a microbiota intestinal continuamente trocam informações, as mudanças na composição bacteriana no intestino podem levar à degradação do muco protetor, especialmente em situações de baixo consumo de fibras, aumentando o risco de hipermeabilidade intestinal. Isso favorece a passagem de endotoxinas para o organismo, contribuindo para o aumento do processo inflamatório (Meroni *et al.*, 2019).

As bactérias intestinais desempenham um papel crucial ao regular o desenvolvimento, função e comportamento cerebral através de vias de sinalização imunológica, endócrina, metabólica e neural. Ademais, elas sintetizam muitos dos neuroquímicos essenciais para funções orgânicas, como o sistema serotoninérgico, fundamental na regulação da atividade emocional. A ausência ou disfunção da microbiota pode comprometer esse desenvolvimento (Clarke *et al.*, 2013).

Além disso, evidências estabelecem claramente a influência da microbiota intestinal no comportamento e nas emoções. Além de sintetizar neurotransmissores diversos, a microbiota é capaz de reduzir quadros de inflamações de baixo grau. Considerando que a depressão está associada a biomarcadores inflamatórios como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e proteína C-reativa (PCR), que podem estar presentes em estados de ansiedade (Dinan & Cryan, 2013).

A microbiota intestinal exerce impacto significativo na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Alterações na microbiota podem resultar em hiperatividade do eixo HPA, levando à interrupção dos circuitos neurais, desequilíbrio nos níveis de neurotransmissores, produções excessivas de citocinas pró-inflamatórias pelo sistema imunológico e comprometimento da barreira intestinal. Dada a importância da microbiota na atividade cerebral, a disbiose intestinal pode acarretar consequências serias tanto do ponto de vista neurológico quanto da saúde mental (Faintuch, 2017).

A Disbiose Intestinal (DI) indica desequilíbrios na microbiota, afetando as atividades neuronais, endócrinas, imunológicas e metabólicas. Esses desequilíbrios aumentam a permeabilidade intestinal ao romper as *tight junctions* do epitélio intestinal, resultando na translocação bacteriana para a corrente sanguínea e estimulando a produção de citocinas inflamatórias por células imunes, como macrófagos. Em contrapartida, uma microbiota saudável gera diversos mediadores neuroativos, incluindo serotonina (5-HT) e ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como o butirato, contribuindo para a manutenção de uma barreira intestinal menos permeável (Biscaino *et al.*, 2016).

A alimentação desempenha um papel crucial na saúde humana, influenciando o metabolismo e os neurotransmissores, uma vez que vários componentes da dieta são precursores dessas substâncias. Ela afeta o humor ao influenciar a formação e liberação de neurotransmissores, que são fundamentais para o Sistema Nervoso Central, responsável pelo estado de humor. A nutrição é um pré-requisito para uma vida saudável desde os estágios iniciais, como o período de gestação, estando intrinsecamente ligada à comida. Portanto, uma alimentação adequada desempenha um papel crucial na promoção de uma saúde cerebral robusta e uma função neurocognitiva eficiente (Calhoon & Tye, 2015).

A adequada ingestão de precursores de neurotransmissores, como ácido graxo ômega-3, vitamina B e aminoácidos, é crucial para a saúde mental. A deficiência desses nutrientes está ligada a transtornos mentais e doenças neurodegenerativas. Uma alimentação equilibrada desempenha um papel fundamental no controle da ansiedade e depressão, estimulando a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central e periférico. A síntese de serotonina, noradrenalina e dopamina resulta em uma sensação de bem-estar, melhorando o humor e proporcionando saciedade (Smith *et al.*, 2020).

Deficiências nutricionais podem afetar funções neurais básicas, desde o processamento de informações sensoriais até a execução de tarefas motoras. Esses impactos se estendem as funções mais elaboradas, como cognição, consciência, emoção, aprendizado e memória. É crucial garantir uma nutrição adequada desde a infância para evitar condições patológicas significativas na vida adulta (Gonçalves *et al.*, 2016).

### **3.2 Impacto na Saúde Mental**

Atualmente, compreende-se que o eixo intestino-cérebro opera por meio de comunicações bidirecionais, utilizando diferentes vias como o sistema nervoso parassimpático (especialmente o nervo vago), o sistema imune, o sistema neuroendócrino e o sistema circulatório. Essa interação permite a passagem de metabólitos e neurotransmissores do intestino para o cérebro. Estudos, principalmente, conduzidos em animais livres de germes, tratados com probióticos, prebióticos ou antibióticos, e através de transplantes fecais, têm revelado a influência direta da microbiota intestinal no eixo intestino-cérebro, impactando funções cerebrais e comportamentais (Vrieze *et al.*, 2013).

O entendimento atual reconhece a importância do eixo intestino-cérebro na compreensão de comportamentos e doenças mentais. A microbiota intestinal demonstra



influenciar circuitos neurais relacionados a respostas estressoras, e distúrbios como a depressão estão associados a alterações na microbiota, manifestando-se por menor diversidade e níveis aumentados de marcadores inflamatórios em indivíduos deprimidos (Kurokawa *et al.*, 2018).

Pacientes com síndrome do intestino irritável (SII) e outras condições gastrointestinais inflamatórias, frequentemente, apresentam ansiedade e depressão como comorbidades, possivelmente, devido a desregulações no metabolismo do triptofano. Um estudo interessante envolvendo transplante fecal de pacientes saudáveis para sujeitos com complicações intestinais mostrou alívio de sintomas depressivos (Dinan & Cryan, 2013).

Um estudo pioneiro com ratos livres de germes expostos a eventos estressores destacou hiperativação do eixo hipófise-pituitária-adrenal (HPA) e redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), crucial para a neurogênese. A colonização desses ratos com o probiótico *Bifidobacterium infantis* estabilizou a atividade do eixo HPA, sugerindo uma possível intervenção probiótica na regulação de comportamentos depressivos (Kurokawa *et al.*, 2018).

A depressão, uma psicopatologia complexa, apresenta sintomas como alterações no ciclo sono-vigília, apetite, libido, anedonia e humor triste. A etiologia envolve mudanças em regiões cerebrais específicas. Além da depressão maior, algumas pessoas experimentam formas subclínicas da doença, manifestando alguns sintomas, mas não preenchendo completamente os critérios de diagnóstico (Dinan & Cryan, 2013).

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma disfunção neurológica caracterizada por alterações na comunicação, cognição, e relacionamento social, juntamente com distúrbios gastrointestinais persistentes, como diarreia e constipação. Essas mudanças podem estar relacionadas aos metabólitos produzidos pela microbiota intestinal. Estudos indicam que o excesso de ácidos graxos de cadeia curta, como o propionato, associado a bactérias específicas como *Clostridia*, *Desulfivibrio* e *Bacterioides*, pode contribuir para sintomas gastrointestinais observados em pacientes com TEA (Berding, 2016).

Análises de tecidos cerebrais de indivíduos com TEA post mortem revelaram inflamação no sistema nervoso central, com aumento de citocinas pró-inflamatórias e células Th1, influenciadas pelas respostas inflamatórias intestinais. O metabolismo da serotonina, essencial no neurodesenvolvimento, é impactado pela microbiota, especialmente, pelas bactérias *Clostridium* e *Lactobacillus*, que estão elevadas nas condições do TEA (Morgun *et al.*, 2015).

Um estudo pioneiro buscou reduzir os sintomas gastrointestinais em crianças com TEA, por meio da suplementação de probióticos durante seis semanas. Observou-se uma diminuição de *Bifidobacterium spp*, cepas da família *Veillonellaceae*, juntamente com um aumento de *Faecalibacterium prausnitzii* e *bacteroides spp*. em comparação ao grupo controle (Grimaldi *et al.*, 2018).

Outra pesquisa semelhante, com crianças entre 2 e 12 anos, utilizou suplementação de simbióticos para abordar comorbidades gastrointestinais. A suplementação, especialmente com a cepa B infantil associada a BCP (produto de colostro bovino), resultou na redução de sintomas como diarreia e constipação. Esses resultados positivos foram atribuídos à diminuição da produção de Interleucina 13 (IL13) e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) (Grimaldi *et al.*, 2018).

Recentes pesquisas destacaram a estreita relação entre a saúde mental e o equilíbrio do sistema nervoso entérico, influenciando por hábitos dietéticos e estilo de vida, essa interação ocorre através do eixo intestino- cérebro, uma via bidirecional que permite a influência da microbiota no funcionamento cerebral e vice-versa (Lopes *et al.*, 2024).

A microbiota intestinal exerce impacto direto na produção de serotonina, neurotransmissor associado a sentimentos de felicidade e humor, prevenindo depressão e ansiedade, os probióticos, prebióticos e os ajustes na dieta demonstram utilidade na redução do estresse e melhoria do humor, atuando na modulação da composição microbiana (Lopes *et al.*, 2024).

Martins (2020), evidenciou em sua pesquisa que a composição do microbioma intestinal, influenciada por variantes genéticas, pode estar associada a transtornos neuropsiquiátricos. Fatores genéticos relacionados à microbiota podem afetar a suscetibilidade a distúrbios psiquiátricos, especialmente, a esquizofrenia, devido à regulação de certas espécies bacterianas por conjuntos específicos de genes.

Silva (2021), corroborou essas descobertas, indicando que alterações na mobilidade do cólon, possivelmente desencadeadas por estresse, podem ser mitigadas pela suplementação com prebióticos. Essa intervenção mostrou redução na resposta ao estresse, ansiedade e depressão, além de melhorar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro e a cognição.

### **3.1 Influência no Desenvolvimento Cognitivo**

A relação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento cognitivo é um campo de estudo fascinante que tem ganhado atenção crescente na comunidade científica. O microbioma, composto por trilhões de micro-organismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, desempenha um papel crucial não apenas na saúde gastrointestinal, mas também na regulação de processos fisiológicos e metabólicos em todo o corpo, incluindo o sistema nervoso central (Silva, 2021).

Um aspecto fundamental é a produção de neurotransmissores. Certas bactérias intestinais estão envolvidas na síntese de neurotransmissores, como a serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Esses neurotransmissores desempenham papéis essenciais na regulação do humor, ansiedade e funções cognitivas. A comunicação entre o intestino e o cérebro ocorre por meio do eixo intestino-cérebro, envolvendo vias nervosas, sistemas imunológicos e endócrinos (Lopes *et al.*, 2024).

A influência do microbioma na regulação do sistema imunológico também é vital para o desenvolvimento cognitivo. Disfunções nesse sistema têm sido associadas a distúrbios neuropsiquiátricos. Mecanismos específicos incluem a modulação da permeabilidade da barreira hematoencefálica e a produção de citocinas inflamatórias (Grimaldi *et al.*, 2018).

A disbiose, um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, tem sido vinculada a condições neuropsiquiátricas em seres humanos, incluindo transtornos do espectro autista, depressão e ansiedade. Estudos em seres humanos, como análises de microbiomas de indivíduos com transtornos neuropsiquiátricos, destacam diferenças na composição bacteriana em comparação com indivíduos saudáveis (Grimaldi *et al.*, 2018).

Intervenções, como o uso de probióticos, prebióticos ou dietas que promovem uma microbiota saudável, têm sido exploradas como estratégias potenciais para modular o microbioma e, por conseguinte, influenciar positivamente o desenvolvimento cognitivo. Ensaios clínicos em andamento estão investigando essas abordagens em diversos contextos neuropsiquiátricos (Dinan & Cryan, 2013).

Em resumo, a complexa interação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento cognitivo é um campo promissor que continua a revelar novos insights sobre como os micro-organismos em nosso intestino podem afetar não apenas nossa saúde gastrointestinal, mas também nossa função cerebral e comportamento (Dinan & Cryan, 2013).

### **3.2 Relações com Doenças Neurodegenerativas**

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada por alterações nos neurônios dopaminérgicos, principalmente, na substância cinza do cérebro, onde ocorre acúmulo de vesículas sinápticas com dopamina nos terminais axônicos (Braak *et al.*, 2006).

Por outro lado, a Doença de Alzheimer (DA) se manifesta com perda de memória e comprometimento das lembranças recentes. Estudos relacionaram a DA a uma menor diversidade microbiana, destacando bactérias específicas como *Toxoplasma* e *Chlamydophila pneumoniae*, que exibem características patogênicas (Vogt *et al.*, 2017).

Investigações sobre as alterações na microbiota de pessoas com DP revelaram um aumento de cepas de *Lactobacillaceae* e uma redução significativa de cerca de 80% das bactérias do gênero *Prevotellaceae* em comparação com indivíduos saudáveis. Outro estudo examinou as mudanças associadas à presença da DP, evidenciando um aumento na proliferação de bactérias como *Escherichia-Shigella*, *Streptococcus*, *Proteus* e *Enterococcus*, enquanto bactérias produtoras de butirato, como *Blautia*, *Faecalibacterium* e *Ruminococcus*, apresentaram redução no crescimento (Vogt *et al.*, 2017).

Em um ensaio clínico envolvendo sessenta indivíduos com DA, a suplementação com probióticos, incluindo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum*, ao longo de 12 semanas, resultou em efeitos positivos em diversos aspectos, incluindo melhorias em testes cognitivos, como o Mini Exame do Estado Mental. Contudo, os resultados relativos à inflamação e estresse oxidativo não alcançaram significância estatística (Braak *et al.*, 2006).

Na literatura, são apontadas alterações na microbiota intestinal em indivíduos com transtorno depressivo grave, incluindo uma redução na diversidade microbiana, aumento nos níveis de cortisol, presença de inflamação e modificações no metabolismo do triptofano (Kraneveld *et al.*, 2016).

Um estudo realizou a manipulação de ratos estéreis, colocando-os em convívio com ratos que possuíam uma microbiota intestinal saudável. Observou-se que os animais estéreis passaram a ser colonizados por bactérias semelhantes aos presentes nos ratos saudáveis. Ao analisar cortes histológicos, foi possível contar as células da micróglia, evidenciando que, após a colonização da microbiota intestinal, os animais estéreis apresentaram uma maturação e ativação saudável da micróglia. Esses resultados sugerem que o uso diário de bactérias benéficas pode ter efeitos favoráveis na saúde do hospedeiro, apontando para uma possível via no desenvolvimento de distúrbios como o transtorno depressivo maior (Kraneveld *et al.*, 2016).

### **3.2 Fatores Ambientais e Estilo de Vida**

Os fatores ambientais e o estilo de vida desempenham papéis cruciais na saúde da microbiota intestinal e, conseqüentemente, exercem uma influência profunda na saúde mental. A complexidade dessa relação é evidenciada pela interação dinâmica entre o hospedeiro e os trilhões de micro-organismos que compõem a microbiota intestinal (Pereira, 2023).

No âmbito da dieta, além do impacto na diversidade microbiana, há uma compreensão crescente sobre como certos nutrientes podem modular a produção de substâncias bioativas, influenciando positivamente a comunicação entre o intestino e o cérebro. A integração de alimentos ricos em polifenóis, por exemplo, pode favorecer bactérias benéficas, promovendo um ambiente propício para a saúde mental (Pereira, 2023).

A prática regular de exercícios não apenas está associada a uma microbiota mais saudável, mas também desencadeia respostas neuroquímicas que podem impactar positivamente a função cerebral. Mecanismos como a liberação de endorfinas e fatores de crescimento neural fornecem uma visão mais profunda sobre como o exercício contribui para a saúde mental através da microbiota (Cardoso, 2023).

Em relação ao estresse, uma compreensão mais aprofundada revela não apenas a perturbação direta da microbiota, mas também os caminhos de comunicação entre o intestino e o sistema nervoso central. A modulação do eixo intestino-cérebro por meio de técnicas de gerenciamento do estresse pode representar uma abordagem profunda na promoção do equilíbrio microbiota-intestino-cérebro (Cardoso, 2023).

O sono, um componente essencial do estilo de vida, não apenas influencia a microbiota, mas também desempenha um papel crucial na regulação de processos cognitivos e emocionais. A qualidade do sono está intrinsecamente conectada às interações microbianas, destacando a importância de estratégias para promover hábitos de sono saudáveis (Costa & Medeiros, 2020).

O uso criterioso de antibióticos e outros medicamentos é uma consideração profunda na preservação da microbiota. Entender como essas substâncias afetam a diversidade e a função microbiana pode orientar práticas mais conscientes, minimizando impactos negativos (Costa & Medeiros, 2020).

A exposição a ambientes ricos em diversidade microbiana representa uma dimensão profunda dessa relação. A interação constante com ambientes naturais e a

convivência com animais de estimação não apenas moldam a composição da microbiota, mas também oferecem benefícios psicológicos profundos (Silva *et al.*, 2022).

Em síntese, ao explorar mais profundamente os vínculos entre fatores ambientais, estilo de vida e microbiota intestinal, emergem oportunidades para uma abordagem holística na promoção da saúde mental. Considerar a complexidade dessa interação proporciona insights valiosos para estratégias de prevenção e intervenção em transtornos mentais (Silva *et al.*, 2022).

### **3.3 Intervenções e Terapias**

As intervenções e terapias voltadas para a conexão entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral constituem uma área em constante expansão, onde abordagens inovadoras buscam otimizar essa interação complexa. Uma compreensão mais aprofundada dessas intervenções revela estratégias destinadas a promover um equilíbrio saudável entre a microbiota intestinal e as funções cerebrais (Lopes *et al.*, 2024).

Os probióticos podem contribuir para a manutenção da função cognitiva devido ao seu potencial anti-inflamatório intestinal e efeitos positivos na cognição. Essa hipótese foi testada em ratos submetidos a procedimentos estressantes, nos quais a administração do probiótico *Mycobacterium vaccae* reduziu os efeitos pró-inflamatórios e comportamentais do estresse. Além disso, observou-se um aumento na secreção da citocina anti-inflamatória interleucina 10 (IL10), sugerindo que o efeito anti-inflamatório decorre da estimulação dos leucócitos T reguladores. A depleção desses leucócitos T reguladores revertia os benefícios anti-inflamatórios, indicando que o *M. vaccae* atua de forma dependente desses leucócitos para reduzir a inflamação e facilitar sua colonização no intestino (Silva *et al.*, 2022).

Quanto aos prebióticos, eles desempenham um papel importante na promoção da proliferação de bactérias benéficas, resultando em melhorias nas funções cognitivas. Vale ressaltar que, embora haja uma considerável heterogeneidade metodológica nos estudos (variações em público, tratamento e tempo de tratamento), muitos deles demonstram efeitos significativos tanto em resultados agudos quanto crônicos. Esse impacto positivo é justificado pelo aumento na população de bactérias benéficas (Silva *et al.*, 2022).

A adoção de dietas específicas, como a dieta mediterrânea, rica em fibras, ácidos graxos ômega-3 e antioxidantes, demonstrou benefícios tanto para a microbiota quanto

para a saúde cerebral. Essa abordagem alimentar visa criar um ambiente propício para bactérias benéficas e, ao mesmo tempo, fornecer nutrientes essenciais para o cérebro (Chuluck *et al.*, 2023).

Estratégias para gerenciar o estresse, como a prática regular de técnicas de relaxamento e meditação, mostraram impactos positivos na microbiota e na saúde cerebral. A regulação do eixo intestino-cérebro por meio dessas práticas representa uma intervenção direta na comunicação entre o sistema nervoso e a microbiota (Chuluck *et al.*, 2023).

Em suma, as intervenções e terapias que exploram a conexão entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral representam uma fronteira emocionante da pesquisa em saúde. Essas estratégias, muitas vezes complementares, oferecem uma visão promissora para otimizar a saúde mental por meio da modulação cuidadosa da microbiota intestinal (Silva *et al.*, 2022).

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em síntese, aprofundar nossa compreensão sobre as conexões entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral revela um terreno promissor para avanços significativos em pesquisa e prática clínica. Os estudos examinados evidenciam de maneira convincente a influência bidirecional entre o intestino e o cérebro, destacando a importância crítica da microbiota na regulação de processos neurobiológicos. Esse conhecimento redefine a abordagem convencional, transcendendo a visão isolada de sistemas e reforçando a visão do corpo como um todo interconectado.

Os resultados também apontam para implicações práticas na promoção da saúde cerebral. Estratégias direcionadas à modulação do microbioma, como a incorporação de probióticos e prebióticos na dieta, emergem como ferramentas viáveis para melhorar não apenas a saúde gastrointestinal, mas também a função cognitiva e emocional. Essa perspectiva nutricional oferece uma abordagem preventiva e complementar aos cuidados neuropsiquiátricos convencionais.

Além disso, a aplicação clínica dessas descobertas mostra-se promissora. Intervenções terapêuticas que consideram a influência do microbioma no desenvolvimento e tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos podem ampliar as opções terapêuticas disponíveis. A personalização de abordagens, levando em conta a diversidade



individual do microbioma, destaca a importância de tratamentos mais individualizados e direcionados para otimizar a saúde cerebral.

Contudo, é fundamental reconhecer as complexidades e nuances envolvidas nessa relação. Ainda há lacunas a serem preenchidas e questões a serem exploradas em estudos futuros. O entendimento mais aprofundado desses mecanismos intrincados abrirá portas para novas estratégias de intervenção e abordagens terapêuticas inovadoras na interseção entre o microbioma intestinal e a saúde cerebral. Em última análise, este campo dinâmico promete oferecer contribuições significativas para a promoção de uma saúde integral, destacando a importância de cuidar do intestino para nutrir a mente.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERDING K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. **Nut Rev** v.74, n,2, p. 723-36, 2016.

BISCAINO, LuccaCorcini et al. NEUROTRANSMISSORES. Mostra Interativa da Produção Estudantil em Educação Científica e Tecnológica, **Open Journal Systems**, v. 2, p. 1-5, 2016.

BRAAK H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Tredici KD. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. **Acta Neuropathol**; v.112, p.389- 404, 2006

CALHOON, G., & Tye, K. Resolving the neural circuits of anxiety. **Rev.Nat Neurosci** v.18, p. 1394–1404 (2015).

CARDOSO, NATHIELE FREIRE VITORIA. **EIXO CÉREBRO-INTESTINO: A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SAÚDE MENTAL, UMA REVISÃO DA LITERATURA**. 2023. 18 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Nutrição) - Centro Universitário Ritter dos Reis, Porto Alegre, 2023.

CHRISTOFOLETT, Giulia Stephanie Fernandes et al. O microbioma intestinal e a interconexão com os neurotransmissores associados a ansiedade e depressão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 3385-3408, 2022.

CHULUCK, Jonas Bruno Giménez *et al.* Influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 16308-16322, 25 jul. 2023.

CLARKE, G, Grenham, S, Scully, P, Fitzgerald, P, Moloney, RD, Shanahan, F, Dinan, TG, Cryan, JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. **Molecular Psychiatry**, v.18, n.6, p. 666-673, 2013.



COSTA, Tércio Palmeira; MEDEIROS, Cássio Ilan Soares. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 342-346, 20 maio 2022.

DA SILVA, Bruna Myrele Freitas et al. Associação da Microbiota Intestinal como Transtorno da Ansiedade e Depressão. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v.10, n.4, p.45, 2021.

DE ALMEIDA, Ana Beatriz Mascarenhas et al. Relação intestino cérebro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p.20962 -20970, 2023.

DINAN TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? **Neurogastroenterol Motil** ;v.25, n.9, p.713-9, 2013.

DINAN, TG, Stanton, C, Cryan, JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biol Psychiatry**, v.74, n.10, p.720-6, 2013.

FAINTUCH, Joel. **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia**. São Paulo: Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520462362. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: 30 out. 2022.

Gasparini S, Beghi E, Ferlazzo E, et al. Management of psychogenic non-epileptic seizures: a multidisciplinary approach. **Eur J Neurol**.; v.26, n.2, p.205-215, 2019.

GONÇALVES, Pablo Freitas et al. Alimentação funcional como suporte para melhor prognóstico da depressão. In: **Anais I CONBRACIS Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**. Faculdade Maurício de Nassau, Campus: Unidade I, Campina Grande, Paraíba. 2016.

GRIMALDI R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). **Microbiome**; v.6, p.133-46, 2018.

GUERREIRO, CatarinaSousa;CHARNECA,Sofia.Saúde mental em perspectiva–o papel da nutrição e da microbiota intestinal; **ActaPortNutr** , n.27, p.58-62, 2022.

KRANEVELD AD, Szklany K, Theije CGM, Garssen, J. *et al* Gut-to-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders: Central Role for the Microbiome. **Int Rev Neurobiol**, v.131, p.263-87, 2016 .

KUROKAWA S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: an open-label observational study. **Affect Disord**; v.235, n.2, p 506-12, 2018.

LOPES, Wiviane Aparecida Dias *et al.* A CONEXÃO DA MICROBIOTA E A SAÚDE MENTAL. **Contemporary Journal**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 1-18, 2 set. 2024.



MARTINS SILVA, Thais *et al.* A genética do hospedeiro influencia a relação entre o Microbioma intestinal e os transtornos psiquiátricos. **Progressoem Neuro-Psicofarmacologia e Psiquiatria Biológica**, v.11, n.1, p. 153, 2021.

MERONI, M., Longo, M., & Dongiovanni, P. Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? **International journal of molecular sciences**, v.20, n.18, p. 4568, 2019.

MITTAL, R. *et al.* Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut–Brain Axis. **J. Cell. Physiol.**, Philadelphia, v. 232, n. 9, p. 2359-2372, 2017.

MORGUN A, Dzutsev A, Dong X, Greer RL, Sexton DJ, Ravel J, *et al.* Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. **Gut**; v.64, n.2, p. 1732-43, 2015.

PEREIRA, Tatiana Maria Milagres. **INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E SAÚDE MENTAL**. 2023. 18 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Nutrição) - Universidade Presidente Antônio Carlos, [S. l.], 2023.

SILVA, Júlia Carolina Lopes *et al.* Microbiota Intestinal e Sistema Nervoso Central: Explorando o Eixo Cérebro e Intestino. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 1-29, 22 mar. 2022.

SMITH, D. G., *et al.* Association of food groups with depression and anxiety disorders. **European journal of nutrition**, v.59, n.2, p.767–778, 2020.

VOGT NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. **Sci Rep**; v.7, n.13, p. 537, 2017.

VRIEZE A, de Groot PF, Kootte RS, Knaapen M, van Nood E, Nieuwdorp M. Fecal transplant: a safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? **Best Pract Res Clin Gastroenterol**; v.27, n.1, p.127-37, 2013.