

# COMO A MICROBIOTA INTESTINAL INTERFERE NO FUNCIONAMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL?

Thalma Ariane Freitas<sup>1,2,3,4</sup>; Isaltino Marcelo Conceição<sup>1</sup>

## RESUMO

A microbiota intestinal possui grande importância porque auxiliam na digestão, absorção de nutrientes, produção de muco, na defesa/sistema imunológico, manutenção da mucosa intestinal. A sua formação ocorre no momento do parto. Quando ocorre alteração nesta microbiota temos a disbiose. A disbiose pode levar a alterações no funcionamento do sistema nervoso central e isso levar a problemas como a depressão, ansiedade. O tratamento para a disbiose se faz com prebióticos ou probiótico. Ainda são necessários mais estudos para compreender a relação entre microbiota e sistema nervoso, mas é fato que precisamos dar uma atenção especial a nossa microbiota.

**Palavras-chave:** microbiota, disbiose, sistema nervoso central

## ABSTRACT

The gut microbiota is of great importance because they aid in digestion, nutrient absorption, mucus production, defense/immune system, maintenance of the intestinal mucosa. Its formation takes place at the time of delivery. When there is a change in this microbiota we have dysbiosis. Dysbiosis can lead to changes in the functioning of the central nervous system and this can lead to problems such as depression, anxiety. Treatment for dysbiosis is with prebiotics or probiotics. More studies are still needed to understand the relationship between microbiota and the nervous system, but it is a fact that we need to pay special attention to our microbiota.

**Keywords:** microbiota, dysbiosis, central nervous system

<sup>1,2,3,4</sup>Docente do Centro Universitário Sumaré e da Universidade Metodista de São Paulo. Mestre em Ciências - área de concentração Farmacologia pela UNIFESP. Doutoranda no departamento de Farmacologia - Laboratório de Neurociências Comportamental - UNIFESP. Voluntária no Laboratório de Farmacologia – Grupo Modo de Ação de Toxinas – Instituto Butantan.

## INTRODUÇÃO

Microbiota intestinal, antiga flora intestinal, é formada por aproximadamente cem trilhões de micro-organismos, número superior às células que formam nosso organismo. Fazem parte dela bactérias, fungos e vírus. A microbiota está implicada com uma série de eventos fisiológicos locais, como a digestão e absorção de alimentos. Recentemente a microbiota está sendo relacionada a diversas patologias do sistema nervoso central, tais como depressão, ansiedade e nas doenças de Parkinson e de Alzheimer. Nesta mini-revisão abordamos a microbiota de forma geral e sua relação com as doenças de ordem neurológica e psiquiátrica.

### **Microbiota intestinal**

Na microbiota intestinal, as bactérias estão em maior quantidade, mas também estão presentes fungos e vírus (1,2,3). A microbiota possui grande importância porque auxilia na digestão, absorção de nutrientes, produção de muco, ativação do sistema imunológico e manutenção da mucosa intestinal (1,4).

Das bactérias presentes na microbiota, 90% são formadas pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes. No filo Firmicutes os gêneros mais abundantes são Clostridium e Lactobacillus, enquanto no Bacteroidetes os mais frequentes são Bacteroides e Prevotella (1, 5).

O momento exato da formação da microbiota ainda é incerto, mas trabalhos (6) relatam a presença de pequenas colônias de bactérias dentro do útero gravídico, o que indica que este ambiente não é totalmente estéril. Mas a maior parte da microbiota passa a colonizar o trato gastrointestinal no momento do parto, alguns fatores podem influenciar neste processo como o tipo de parto se vaginal ou cesárea, se o bebê for alimentado por leite materno ou fórmulas lácteas, se o ambiente for extremamente limpo, entre outros (6,7). As condições da mãe durante a gestação também tem impacto, se a nutrição não foi adequada, se fez uso de medicamento, principalmente antimicrobianos ou se passou por situações de estresse (7).

A microbiota intestinal irá se formar até os três anos e acompanhar o indivíduo por toda sua vida, podendo sofrer alterações, mas sem implicações clínicas (8). O grande problema é quando ocorre a disbiose (9).

A disbiose é um desequilíbrio persistente desta microbiota (10, 9) que pode ser causada por diferentes fatores como má alimentação, obesidade, inflamação intestinal ou idade. A disbiose pode levar a alguns sintomas como mudanças no trânsito intestinal, dor de cabeça, cansaço. Mas os problemas causados pela disbiose muitas vezes não ficam restritos apenas ao intestino (10).

No início do século 20 o Dr. George Porter Phillips trabalhava no Bethlem Royal Hospital em Londres. Ele acompanhava um grupo de 18 pacientes que sofriam de melancolia, ou seja, depressão. Esses pacientes apresentavam alguns sintomas como queda de cabelo, unhas quebradiças, mas todos sofriam de constipação severa (11, 12). Isso chamou a atenção do Dr. George. Ele prescreveu a esses pacientes uma dieta com baixo teor calórico, sem carne vermelha, apenas com peixe e uma bebida láctea fermentada o kefir. Ele observou que dos 18 pacientes, 11 ficaram curados, os demais apresentaram melhora (11, 12).

A partir dessa observação a comunidade científica passou a ter um olhar diferenciado para a microbiota. Trabalhos relacionando a microbiota à asma e a processos alérgicos (13) foram publicados e, a partir de 2011, os estudos sobre o eixo-cérebro-intestino, ou seja, a influência da microbiota intestinal sobre o sistema nervoso central se intensificaram, a partir daí mecanismo foram propostos para elucidar esta relação.

### **Mecanismo de controle da microbiota intestinal sobre o sistema nervoso central**

Já há relatos na literatura da relação entre a disbiose intestinal e a depressão (12), a ansiedade (14), o autismo (15), a epilepsia (16) e até mesmo com doenças neurodegenerativas (17) como o Alzheimer (18) e o Parkinson (19).

Quatro mecanismos são descritos na literatura para explicar os efeitos da disbiose sobre o funcionamento do sistema nervoso central.

### **Aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta no intestino**

Os micro-organismos produzem através da digestão de carboidratos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como o propionato, butirato e o acetato. Esses AGCC são importantes para a defesa do organismo e manutenção da própria microbiota (6,20, 21).

Quando há disbiose os micro-organismos passam a produzir uma maior quantidade destes AGCC. Esses caem na corrente sanguínea e atravessam a barreira hematoencefálica. Como são substâncias neuroativas levam a neuroinflamação causando um desequilíbrio no funcionamento do sistema nervoso central (6, 20, 21).

### **Produção local de neurotransmissores aumentada**

Neurotransmissores, como GABA, serotonina, noradrenalina e acetilcolina, já foram isolados de micro-organismos. Normalmente esses neurotransmissores possuem ação local, mas na presença da disbiose pode ocorrer aumento na sua produção (6, 21, 22, 23). A grande questão é como esses neurotransmissores podem interferir com o funcionamento do SNC. A hipótese proposta é que a ação se dê principalmente através das aferências do nervo vago.

A vagotomia realizada em camundongos é capaz de impedir a influência da disbiose no funcionamento do SNC (24). Dessa forma, o aumento dos neurotransmissores provenientes da microbiota levaria a uma modulação da neurotransmissão no SNC (6, 21, 22, 23).

### **Inflamação intestinal**

A microbiota intestinal é importante para a defesa local. A presença da disbiose pode levar a falha nesta defesa ocasionando uma inflamação da mucosa intestinal. Dependendo do tempo de permanência, a inflamação pode se tornar crônica, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias (25, 6, 26, 21).

Essas citocinas atravessam a barreira hematoencefálica e ativam o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal. A ativação do eixo aumenta a liberação do cortisol plasmático (6, 26, 21). O aumento do cortisol vem sendo relacionado ao aparecimento de sintomas de ansiedade e depressão (27).

### **Interferência no metabolismo do triptofano**

A serotonina é um importante neurotransmissor e está presente em grande quantidade no intestino, sendo este valor em torno de 95% (6). É formada a partir do aminoácido triptofano pela ação sequencial das enzimas triptofano-hidroxilase e descarboxilase do l-aminoácido aromático. No intestino sua síntese se dá principalmente pelas células enterocromafins (28).

O triptofano, além de participar da síntese de serotonina, também pode ser utilizado pela via da Quinurenina. Nesta via participam as enzimas indolamina 2,3 dioxigenase e a triptofano 2,3 dioxigenase que originam respectivamente ácido quinurênico e ácido quinolínico (6, 28).

O ácido quinurênico é um antagonista dos receptores colinérgicos nicotínicos e dos receptores para glutamato do tipo NMDA (6) e auxilia na regulação imunológica (29) enquanto o ácido quinolínico é um agonista dos receptores NMDA (6).

Na presença da disbiose causada por estresse ou inflamação há maior ativação destas enzimas, principalmente da triptofano 2,3 dioxigenase. O ácido quinurênico e ácido quinolínico caem na circulação, atravessam a barreira hemato encefálica e, no sistema nervoso central exercem seus efeitos (6, 28, 31) em receptores NMDA, com possível predomínio da ação agonista levando a uma neurotoxicidade. Além disso, a presença desses ácidos causa desvio na

síntese de serotonina principalmente no sistema nervoso central levando a uma redução deste neurotransmissor (6, 30, 31).

Na disbiose, os quatro mecanismos descritos se sobrepõem, sendo que existem evidências de que um deles é ativado primeiramente, levando à ativação dos demais

Para tratar a disbiose são utilizados os probióticos, que são os próprios micro-organismos e prebióticos, que são os nutrientes para a proliferação desses micro-organismos (6, 21). Alguns autores acompanharam indivíduos com quadros de depressão e/ou ansiedade que fizeram uso de probióticos e/ou prebióticos, e observaram uma grande melhora nos sintomas (32, 33, 34,35). O uso de probióticos também está relacionado com a melhora de alguns sintomas do autismo (36).

### **Considerações finais**

Observamos a importância da microbiota intestinal e como a sua disfunção, a disbiose, pode influenciar negativamente tanto o funcionamento do próprio intestino como o funcionamento do sistema nervoso central. Entretanto, são necessários mais estudos para compreender estes mecanismos e a função dos pré e probióticos no tratamento das patologias do sistema nervoso central, mas o fato é que precisamos dar uma atenção especial a nossa microbiota e à saúde de nosso sistema digestório.

### **Referências Bibliográficas**

1- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

- 2- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510. PMID: 28512250; PMCID: PMC5433529.
- 3- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1022-3. doi: 10.1038/4441022a. PMID: 17183309.
- 4- Khosravi A, Mazmanian SK. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr Opin Microbiol.* 2013 Apr;16(2):221-7. doi: 10.1016/j.mib.2013.03.009. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23597788; PMCID: PMC5695238.
- 5- Arumugam, M.; Raes, J.; Pelletier, E.; Le Paslier, D.; Yamada, T.; Mende, D.R.; Fernandes, G.R.; Tap, J.; Bruls, T.; Batto, J.M.; et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011, 473, 174–180.
- 6- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112, 399–412. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.07.002
- 7- Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(2):322-332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292888; PMCID: PMC6999848.
- 8- Yatsunenکو, T.; Rey, F.E.; Manary, M.J.; Trehan, I.; Dominguez-Bello, M.G.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Baldassano, R.N.; Anokhin, A.P.; et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012, 486, 222–227.

- 9- Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug;74(16):2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28352996.
- 10- Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018; 64(6):513-520. doi: 10.1159/000490615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30025401; PMCID: PMC6191326.
- 11- Phillips, J. (1910). The Treatment of Melancholia by the Lactic Acid Bacillus. *Journal of Mental Science*, 56(234), 422-430. doi:10.1192/bjp.56.234.422.
- 12- Evrensel and K.N. Tarhan, Emerging role of Gut-microbiota brain axis in depression and therapeutic implication, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110138>.
- 13- Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 May-Jun;45(3):305-309. doi: 10.1016/j.aller.2016.08.004. Epub 2016 Oct 28. PMID: 28029408.
- 14-Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384445.
- 15- Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2115. doi: 10.3390/ijms20092115. PMID: 31035684; PMCID: PMC6539237.
- 16- Iannone, L F, Maria Gómez-Eguílaz, Rita Citaro & Emilio Russo (2020): The potential role of interventions impacting on gut-microbiota in epilepsy, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, DOI: 10.1080/17512433.2020.1759414.

- 17- Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Oct 17;17(12):94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6. PMID: 29039142.
- 18- Goyal D, Ali SA, Singh RK. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Mar 2;106:110112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949638.
- 19- Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 6;19(6):1689. doi: 10.3390/ijms19061689. PMID: 29882798; PMCID: PMC6032048.
- 20- Van de Sande, Marijke M. H.; VAN BUUL, Vincent J.; BROUNS, Fred J. P. H. Autism and nutrition: the role of the gut–brain axis. *Nutrition Research Reviews, Cambridge*, v. 27, p. 199-214, dez. 2014.
- 21- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
- 22- Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays.* 2011 Aug;33(8):574-81. doi: 10.1002/bies.201100024. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21732396.
- 23- Roshchina VV. 2010. Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In Lyte M, Freestone PPE, eds; *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health.* New York: Springer. pp. 17–52.
- 24- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA

receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108. Epub 2011 Aug 29. PMID: 21876150; PMCID: PMC3179073.

25- Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017 Jan;10(1):18-26. doi: 10.1038/mi.2016.75. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27554295; PMCID: PMC5788567.

26- Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*. 2011 May 27;145(5):745-57. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022. Epub 2011 May 12. PMID: 21565393; PMCID: PMC3140910.

27- Silva, Caroline Queiróz et al. Avaliação do perfil psicopatológico de acadêmicos de medicina e sua correlação com níveis de cortisol. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 43490-43510, 2021.

28- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):397-414. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.002. PMID: 17241888.

29- Cardoso, F et al. Expression of the enzyme indoleamine-2,3-dioxygenase in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Pesq. Vet. Bras*. 35 (10) - Out 2015.

30- Golubeva AV, Moloney RD, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Metabotropic Glutamate Receptors in Central Nervous System Diseases. *Curr Drug Targets*. 2016;17(5):538-616. doi: 10.2174/1389450116666150316224011. PMID: 25777273.

- 31- Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009; 60:355-66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802. PMID: 19630576; PMCID: PMC5864293.
- 32 - Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2017; 24:159–165. [PubMed: 28943228].
- 33- Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232:1793–1801. [PubMed: 25449699].
- 34- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144:1394–1401, 401 e1–4. [PubMed: 23474283].
- 35- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170:1179–1188. [PubMed: 20696216].
- 36- Martínez-González A E; Andreo-Martínez, P. Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, Volume 13, Issue 3, July–September 2020, Pages 150-164.