

# Microbiota Intestinal e Sistema Nervoso Central: explorando o eixo cérebro e intestino

*Intestinal Microbiota and Central Nervous System: exploring the brain and intestine axis*

*Microbiota intestinal y sistema nervioso central: exploración del eje del cerebro y del intestino*

Júlia Carolina Lopes Silva<sup>1</sup>, Sarah Évelin Dias Campos<sup>2</sup>,  
Matheus Luis Cobel de Santana<sup>3</sup>, André dos Santos Costa<sup>4</sup>,  
Jakeline Olindina Francelino<sup>5</sup>

1. Nutricionista, Discente no programa de pós-graduação em Educação Física, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil. Orcid: 0000-0002-9682-6581.

2. Nutricionista, Graduada em nutrição, Faculdade de Comunicação Tecnologia e Turismo de Olinda, Olinda-PE, Brasil. Orcid: [0000-0002-8929-0950](https://orcid.org/0000-0002-8929-0950).

3. Nutricionista, Graduada em nutrição, Faculdade de Comunicação Tecnologia e Turismo de Olinda, Olinda-PE, Brasil. Orcid: [0000-0003-2461-400X](https://orcid.org/0000-0003-2461-400X).

4. Profissional de educação física, Graduação, mestrado e doutorado pela Universidade de São Paulo (USP). Pós-doutorado pela Escola de Educação Física e Esporte da USP. Professor adjunto no departamento de educação física da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil. Orcid: [0000-0001-5301-2572](https://orcid.org/0000-0001-5301-2572).

5. Nutricionista. Pós-graduada em nutrição esportiva. Discente em educação física, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente na Faculdade de Comunicação Tecnologia e Turismo de Olinda (FACOTTUR), Olinda-PE, Brasil. Orcid: 6.0000-0002-9851-5269

---

## Resumo

**Introdução.** Estudos correlacionam a comunicação bidirecional entre microbiota intestinal e sistema nervoso central associado a transtornos cognitivos e neurodegenerativos e sintomas intestinais. **Objetivo.** Identificar a relação entre microbiota intestinal e o cérebro. **Método.** Foi conduzida uma busca sistemática nas bases de dados Pubmed e Bireme. **Resultados.** A comunicação entre o cérebro e a microbiota intestinal se dá pela via colinérgica aferente e eferente; pelo sistema HPA onde o estímulo ocorre por via aferente, e por inibição de histonas pela via eferente. A microbiota intestinal e sua composição estão conectadas ao desenvolvimento de patologias do sistema nervoso central e sua prevenção. Estas patologias têm relação com o eixo cérebro-intestino e a liberação de metabólitos que afetam diretamente a permeabilidade do intestino. **Conclusão.** Alterações na mucosa interferem na liberação de hormônios e de neurotransmissores gastrointestinais, assim estudos observam melhora cognitiva a partir da suplementação de pré e Probióticos.

**Unitermos.** microbiota; microbiota intestinal; microbioma intestinal; cognição; sistema nervoso central

---

## Abstract

**Introduction.** Studies correlate bidirectional communication between the intestinal microbiota and the central nervous system associated with cognitive and neurodegenerative disorders and intestinal symptoms. **Objective.** To identify the relationship between intestinal microbiota and the brain. **Method.** A systematic search was conducted in the Pubmed and Bireme databases. **Results.** The communication between the brain and the intestinal microbiota takes place through the afferent and efferent cholinergic pathways; by the HPA system where the stimulus occurs via the afferent pathway, and by inhibition of histones via the efferent pathway. The intestinal microbiota and its composition are linked to the development of central nervous

system pathologies and their prevention. These pathologies are related to the brain-intestinal axis and the release of metabolites that directly affect the permeability of the intestine. **Conclusion.** Mucosal alterations interfere in the release of gastrointestinal hormones and neurotransmitters, so studies observe cognitive improvement from the supplementation of pre and Probiotics.

**Keywords.** microbiota; intestinal microbiota; intestinal microbiome; cognition; central nervous system

---

## Resumen

**Introducción.** Los estudios correlacionan la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central asociada a trastornos cognitivos, neurodegenerativos y síntomas intestinales. **Objetivo.** Identificar la relación entre la microbiota intestinal y el cerebro. **Método.** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed y Bireme. **Resultados.** La comunicación entre el cerebro y la microbiota intestinal se produce a través de las vías colinérgicas aferentes y eferentes; por el sistema HPA donde el estímulo ocurre a través de la vía aferente, y por la inhibición de histonas a través de la vía eferente. La microbiota intestinal y su composición están vinculadas al desarrollo de patologías del sistema nervioso central y su prevención. Estas patologías están relacionadas con el eje cerebro-intestinal y la liberación de metabolitos que inciden directamente en la permeabilidad del intestino. **Conclusión.** Las alteraciones de las mucosas interfieren en la liberación de hormonas gastrointestinales y neurotransmisores, por lo que los estudios observan una mejora cognitiva a partir de la suplementación de pre y probióticos.

**Palabras clave.** microbiota; microbiota intestinal; microbioma intestinal; cognición; sistema nervioso central

---

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 12/05/2021

Aceito em: 22/03/2022

Endereço de correspondência: Júlia Carolina Lopes Silva. E-mail: [julia.lopes@ufpe.br](mailto:julia.lopes@ufpe.br)

---

## INTRODUÇÃO

Estudos evidenciam a influência de metabólitos secretados pela microbiota no cérebro e que afetam diretamente a capacidade cognitiva<sup>1,2</sup>. Revisões demonstram o efeito das reações das bactérias intestinais com a cognição e essas reações podem variar de acordo com a composição, idade, alimentação, atividade física, fatores ambientais, e interferem diretamente no desempenho cognitivo<sup>3,4</sup>.

Estudos com microbiota intestinal se concentram em distúrbios cerebrais, como fragilidade cognitiva, Alzheimer, depressão e autismo, como condições que interagem com

a composição intestinal<sup>5,6</sup>. Os distúrbios cerebrais e cognitivos destacam-se pela alteração em várias regiões cerebrais, como o hipocampo. Mudanças nestas regiões cerebrais se dão pela modulação da atividade vagal e a síntese de metabólitos neurais a partir de bactérias, como também inflamação pela deposição de amilóide<sup>7</sup>.

A modulação da microbiota apresenta efeito positivo na neuroplasticidade, regulando neurotransmissores e barreiras vasculares através do sistema imunológico, endócrino e os metabólitos bacterianos<sup>8-10</sup>.

Assim a presente revisão tem como objetivo explorar evidências que apoiam como a microbiota intestinal influencia o sistema nervoso central. Destaca-se nesta revisão as vias pelas quais o intestino se comunica com o cérebro e os tratamentos com pré e probióticos para modulação das alterações intestinais, funções cognitivas e a saúde mental.

## **MÉTODOS**

Foi conduzida uma busca sistemática com objetivo de identificar a relação entre microbiota intestinal e cognição, nas bases de dados "PubMed" e "Bireme". Utilizou-se rastreamento para título/resumo (title/abstract) com filtro para ensaios clínicos e os seguintes descritores (MeSH): "*gut microbiota*" OR "*intestinal microbiota*" OR "*human gut microbiota*" OR "*microbiota*" OR "*microbiome*" OR "*gut microbiome*" OR "*human gut microbiome*" OR "*human microbiome*" OR "*gastrointestinal microbiome*" OR "*microbiome gut*" OR "*short-chain fatty*

*acids" AND "cognition" OR "cognitive function" OR "gut-brain axis" OR "Mental health" OR "Neurodevelopment" OR "central nervous system".*

Artigos originais foram examinados e ensaios clínicos entre os anos de 2003 a 2020, em modelos humanos e animais, no idioma inglês. Para seleção dos artigos foi estabelecida estratégia PICOS<sup>11</sup>: (P) humanos ou ratos sem restrição ao tempo de vida; (I) estudos que avaliaram a composição da microbiota, aceito estudos que fizeram suplementação de probióticos ou prebióticos e avaliaram composição; (C) comparados com grupo controle ou estudos em crossover; (O) foi avaliado o desfecho da composição e mudança da composição da microbiota e influência no sistema nervoso central; (S) foram incluídos estudo experimentais.

Os revisores, separadamente e ao mesmo tempo, realizam a busca nas bases de dados. Os descritores foram distribuídos na busca avançada em cruzamentos e foi utilizado os operadores booleanos AND e OR. Para seleção foi considerado os artigos que mencionaram a composição ou mudança na composição da microbiota ou efeitos da suplementação de pré e probióticos e sua relação com o cérebro, deixando explícito à randomização ou não, e o tipo de avaliação e suplementação, descrevendo o tempo em que os grupos estiveram em condição experimental.

Os estudos foram avaliados inicialmente a partir do título e resumo, relacionando a microbiota e o sistema nervoso central e em seguida foram avaliados quanto aos critérios de

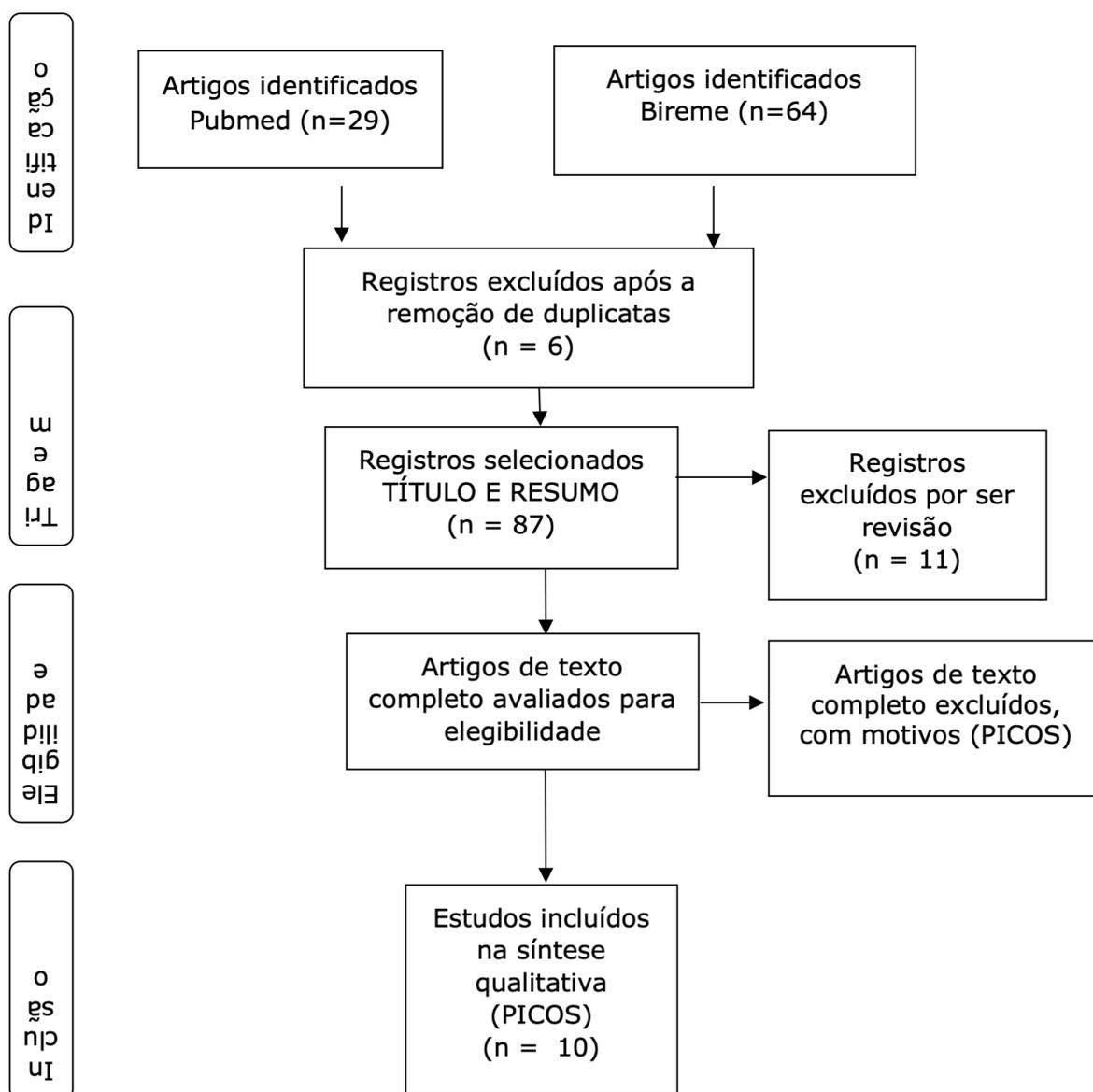
seleção adotados (PICOS). Os artigos que não se enquadravam na estratégia de seleção PICOS foram excluídos, como também os artigos duplicados. Quaisquer discrepâncias entre os revisores foram decididas por consenso. Também foram avaliadas as listas de referências de cada estudo com objetivo de identificar estudos relevantes para inclusão.

Foram extraídas informações do ano de publicação, características da população, incluindo tempo de vida, sexo, status cognitivo, características da intervenção (por exemplo, cepas bacterianas suplementadas, tipo de fibra suplementada, avaliação da composição da microbiota), status e/ou desempenho cognitivo (por exemplo, testes de domínio cognitivo, questionários de estado mental) e/ou dados cerebrais funcionais e estruturais.

## **RESULTADOS**

Na base de dados Pubmed foram encontrados 29 artigos inicialmente, e no Bireme, 64 artigos, totalizando 93 artigos para leitura. Em seguida, os artigos foram avaliados por título e resumo, nesta primeira análise foram excluídos 11 artigos. Em seguida os 82 artigos restantes foram avaliados e excluídos os duplicados (n=6), restando assim, 76 artigos que foram selecionados para leitura completa e estritamente avaliados na estratégia PICOS, após esta avaliação, 66 artigos foram excluídos, selecionando ao final, 10 artigos elegíveis para esta revisão (Figura 1). Os ensaios clínicos foram descritos e divididos em humanos e ratos (Tabelas 1 e 2).

**Figura 1.** Fluxograma das etapas de extração e seleção dos artigos.



o  
sã  
ca  
liti  
en  
Id

m  
e  
ag  
Tri

e  
ad  
gib  
Ele

o  
sã  
clu  
In

**Tabela 1. Estudos em humanos que correlacionam microbiota e cognição**

Ref	Amostra	Intervenção	Principais resultados
Steenbergen 2015 <sup>12</sup> 2019 <sup>14</sup>	40 adultos saudáveis sem transtornos cognitivos, com idade 19,7 anos (+-1,7)	Um sachê por dia contendo 2 g da mistura de probióticos: <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 e <i>Lactococcus lactis</i> (W19 e W58), por 4 semanas.	Resultados significativos nos questionários LEIDS-r, pensamentos agressivos e ruminação após suplementação com probióticos ( $p > 0,05$ ). Os participantes que receberam a intervenção de probióticos multiespécies apresentaram uma redução geral significativa a reatividade cognitiva ao humor triste, que foi amplamente explicada pela redução da ruminação e pensamentos agressivos.
Kobayashi 2019 <sup>14</sup>	121 Adultos e idosos com idades entre 50 e 80 anos com queixas de memória	Duas cápsulas por dia $2,0 \times 10^{10}$ UFC <i>Bifidobacterium</i> . breve A1. Por 12 semanas.	Em relação às pontuações RBANS, as pontuações totais aumentaram significativamente destacando as pontuações para as subescalas de linguagem e atenção. Em relação ao MMSE, as pontuações totais aumentaram significativamente, destacando as subescalas de orientação no tempo, orientação no local, cálculo e linguagem em comparação com aqueles na linha de base ( $p < 0,05$ ).
Silk 2009 <sup>15</sup>	42 indivíduos com idades entre 18 e 80 anos com síndrome do intestino irritável	Um sachê por dia com 7g de sachê de prebióticos transgalactooligosacarídeo, por 12 semanas.	O prebiótico aumentou bifidobactérias fecais, consistência das fezes, flatulências, inchaço, ( $P < 0,05$ ). A suplementação com prebiótico melhorou significativamente a SGA ( $P < 0,05$ ) e as pontuações para ansiedade ( $P < 0,05$ ).
Azpiroz 2016 <sup>16</sup>	79 indivíduos com idades entre 18 e 60 anos com síndrome do intestino irritável em tratamento para depressão.	Dois sachês por dia Suplementação de prebióticos scFOS (1-kestose (GF2), nistose (GF3) e 1F-β-fructofuranosyl nystose (GF4). Por 28 dias.	Limiar de desconforto retal, IBS e escores de qualidade de vida, melhoraram significativamente durante o tratamento, mas de maneira semelhante tanto no scFOS quanto no placebo. O scFOS reduziu significativamente os escores de ansiedade e aumentou as <i>Bifidobacterias</i> fecais ( $P < 0,05$ ) sem modificar outros grupos bacterianos.
Nagpal 2019 <sup>17</sup>	17 indivíduos, com idade 64 anos +- 6, sendo (11 com comprometimento cognitivo leve)	Dieta cetogênica mediterrânea, seguida de dieta American Heart Association, por 18 semanas.	Sem diferença significativa nos padrões cognitivos, mas várias assinaturas microbianas únicas são detectadas em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. Proteobactérias correlacionam-se positivamente com Aβ-42: Aβ-40, enquanto o propionato fecal e butirato se correlacionam negativamente com Aβ-42. Notavelmente, a abundância de <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Slackia</i> , <i>Christensenellaceae</i> e <i>Erysipelotriaceae</i> aumenta, enquanto a de <i>Bifidobacterium</i> e o <i>Lachnobacterium</i> diminuem.

**Tabela 1. (continuação).**

Grimaldi 2018 <sup>18</sup>	30 crianças com diagnóstico prévio de autismo	Dietas com restrição de glúten e suplementação de galatooligosacarídeos. Por 6 semanas.	Os resultados mostraram que as crianças em dietas de exclusão relataram escores significativamente mais baixos de dor abdominal e evacuação ( $P < 0,05$ ), bem como menor abundância de <i>Bifidobacterium</i> spp. e família Veillonellaceae, mas com maior presença de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> e <i>Bacteroides</i> spp. Além disso, correlações significativas foram encontradas entre populações de bactérias e aminoácidos fecais no grupo restrito ( $P < 0,05$ ). Foi observada melhorias no comportamento anti-social.
Akbari 2016 <sup>13</sup>	60 indivíduos com doença de Alzheimer com idades entre 60 e 95 anos.	200ml por dia de leite contendo uma mistura de probiótico ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Lactobacillus fermentum</i> ( $2 \times 10^9$ UFC* / g para cada). Por 12 semanas	O grupo suplementado com probióticos apresentou melhorias significativas no MMSE ( $P < 0,05$ ), além de melhoras nos marcadores plasmáticos de malonilaldeído, proteína C reativa, resistência a insulina, funcionamento de células beta e triglicérides ( $P < 0,05$ )

RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*. MMSE: Mine Exame do Estado Mental. UFC: Unidade Formadora de Colônias. LEDS-r: questionário de auto-relato com 34 itens que avalia em que medida disfuncional pensamentos são ativados quando experimentando disforia leve (ou seja, mede a reatividade cognitiva ao humor triste, também referido como vulnerabilidade à depressão). SGA: subjective global assessment. IBS: Questionário de sintoma da síndrome do intestino irritável irritable. MMSE: mine exame do estado mental. Fonte: autores (2021).

## Estudos em Humanos

Steenbergen 2015<sup>12</sup> submeteu, por 4 semanas, 40 adultos saudáveis sem transtornos cognitivos, com idade  $19 \pm 1,7$  anos à suplementação com probióticos contendo 2g de *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *L. casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 e *Lactococcus lactis* (W19 e W58). Foi observado no LEIDS-r (questionário de auto-referido com 34 itens que avalia a reatividade cognitiva ao humor triste, também referido como vulnerabilidade à depressão) pensamentos agressivos e ruminação após suplementação com probióticos ( $p > 0,05$ ). Os participantes que receberam a intervenção de probióticos multiespécies apresentaram uma redução a reatividade cognitiva ao humor triste, que foi amplamente explicada pela redução da ruminação e pensamentos agressivos.

Semelhante ao feito por Steenbergen 2015<sup>12</sup>, Akbari 2016<sup>13</sup> também utilizaram diferentes cepas de probióticos em sua intervenção. Sessenta indivíduos com doença de Alzheimer com idades entre 60 e 95 anos foram suplementados com 200ml por dia de leite contendo uma mistura de probiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* ( $2 \times 10^9$  UFC/g) por 12 semanas. O grupo suplementado com probióticos apresentou melhorias no Mini Exame do Estado Mental ( $P < 0,05$ ), nos marcadores plasmáticos de malonilaldeído, proteína C reativa, resistência à insulina, funcionamento de células beta e triglicerídeos.

Kobayashi 2019<sup>14</sup>, num ensaio clínico randomizado com uma variabilidade menor de cepas, suplementou 121 adultos e idosos com idades entre 50 e 80 anos com queixas de memória, com duas cápsulas por dia de  $2,0 \times 10^{10}$  UFC de *Bifidobacterium breve* A1, por 12 semanas. Foi observado que as pontuações do *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS), aumentaram significativamente destacando as pontuações para as subescalas de linguagem e atenção. Em relação ao mini exame de estado mental (MMSE), as pontuações totais aumentaram, destacando as subescalas de orientação no tempo, orientação no local, cálculo e linguagem em comparação com aqueles na linha de base ( $p < 0,05$ ).

No estudo de Silk 2019<sup>15</sup>, 42 indivíduos com idades entre 18 e 80 anos com síndrome do intestino irritável foram suplementados com um sachê por dia contendo 7g de prebióticos transgalactooligossacarídeo, por 12 semanas. O prebiótico aumentou bifidobactérias fecais, consistência das fezes, flatulências, inchaço ( $P < 0,05$ ). Foi observada melhora no questionário *Subjective Global Assessment* (SGA) ( $P < 0,05$ ) e nas pontuações para ansiedade ( $P < 0,05$ ).

Azpiroz 2016<sup>16</sup> também utilizou probióticos em seu estudo, submetendo 79 indivíduos com idades entre 18 e 60 anos com síndrome do intestino irritável em tratamento para depressão. Os voluntários foram suplementados com dois sachês por dia de prebióticos scFOS (*1-kestose* (GF2), *nistose* (GF3) e *1F- $\beta$ -fructofuranosyl nistose* (GF4), por 28 dias. Foi possível observar melhora no limiar de desconforto retal,

no questionário de sintomas de síndrome do intestino irritável (IBS) e escores de qualidade de vida, mas de maneira semelhante tanto no scFOS quanto no placebo. O scFOS reduziu os escores de ansiedade e aumentou as Bifidobactérias fecais ( $P < 0,05$ ) sem modificar outros grupos bacterianos.

Nagpal 2019<sup>17</sup> realizou protocolo com intervenção dietética em dezessete indivíduos, com idade  $64 \pm 6$  anos, sendo 11 com comprometimento cognitivo leve. A intervenção foi realizada com dieta cetogênica mediterrânea, seguida de dieta *American Heart Association*, por 18 semanas. Não foi observada diferença significativa nos padrões cognitivos, mas várias assinaturas microbianas únicas foram detectadas em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. Proteobactérias correlacionam-se positivamente com A $\beta$ -42: A $\beta$ -40, enquanto o propionato fecal e butirato se correlacionam negativamente com A $\beta$ -42. Notavelmente, a abundância de *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia*, *Slackia*, *Christensenellaceae* e *Erysipelotriaceae* aumentaram, enquanto a de *Bifidobacterium* e o *Lachnobacterium* diminuíram.

Grimaldi 2018<sup>18</sup> incluiu em seu estudo 30 crianças com diagnóstico prévio de autismo, estas crianças foram submetidas a dietas com restrição de glúten e suplementação de galatooligossacarídeos, por 6 semanas. Os resultados mostraram que as crianças em dietas com restrição de glúten apresentaram escores mais baixos de dor abdominal e evacuação, bem como menor abundância de *Bifidobacterium spp.* e família *Veillonellaceae*, mas com maior presença de *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bacteroides spp* ( $P < 0,05$ ).

Além disso, correlações foram encontradas entre populações de bactérias e aminoácidos fecais no grupo restrito ( $P < 0,05$ ). Foi observado melhorias no comportamento anti-social.

### **Estudos com Ratos**

Vagnerová 2019<sup>19</sup> dividiu 40 ratos estéreis com 9 semanas de vida em 4 grupos: estressado e não estressado e livres de patógenos específicos (SPF) estressado e não estressado. Os ratos foram induzidos ao estresse sendo submetidos a 2 horas em tubos cônicos de centrífuga de 50 ml equipados com múltiplos orifícios de ventilação. Foi observado o efeito agudo de um dia. Os autores observaram impacto significativo na resposta do eixo HPA e na via esteroidogênica dos glicocorticoides extra adrenais ao estresse. Expressão mais baixa da hipófise de camundongos SPF comparada à exagerada reatividade do eixo HPA em animais livres de vermes.

Nishimura 2020<sup>20</sup> administraram capsaicina nas células dos gânglios da raiz dorsal e gânglios nodosos de 6 ratos machos com 6 a 10 semanas de vida, divididos em um único grupo experimental. Após administração de capsaicina no lúmen do intestino delgado, uma resposta simultânea e imediata do sinal de  $Ca^{2+}$  no sistema entérico e sistema nervoso foram observados com sucesso. A capsaicina desencadeou um aumento significativo na frequência de pontas do nervo vago e uma diminuição significativa na potência de onda lenta de campos corticais. Além disso, induziu o sinal de  $Ca^{2+}$  retardado e sustentado nas células epiteliais intestinais e, em seguida, motilidade intestinal suprimida.

Erny 2015<sup>21</sup>, estudou 6 ratos com 6 a 10 dias de vida, que foram divididos em 2 grupos: livres de germes e doadores de germes. Os camundongos livres de germes foram alocados com camundongos doadores de bactérias por 6 semanas. Foi observada alteração severa nas propriedades da micróglia e resultou em micróglia defeituosa. A recolonização com uma microbiota complexa restaurou parcialmente as características da micróglia.

## **DISCUSSÃO**

### ***Regulação da barreira da mucosa intestinal a partir de ligações colinérgicas***

O sistema nervoso autônomo é formado por fibras nervosas que secretam o hormônio neurotransmissor acetilcolina, que se liga a receptores muscarínicos e nicotínicos<sup>7,22</sup>. As reações deste sistema se iniciam com a ativação dos receptores colinérgicos e o estudo de suas vias de ativação e disfunção têm sido observado para novos tratamentos de déficits psíquicos e neurológicos<sup>23</sup>.

A barreira da mucosa muitas vezes é regulada por alterações no sistema colinérgico que bloqueia os receptores muscarínicos e nicotínicos, atrapalhando o aumento da permeabilidade<sup>24</sup>. Ratos separados das mães 3 horas por dia durante 16 dias, apresentaram disfunção epitelial por estresse, maior fluxo de radicais livres na barreira epitelial e inibição por um antagonista colinérgico muscarínico, apresentando assim maior conteúdo colinérgico no tecido<sup>18</sup>. Os autores su-

geriram que proles separadas das ratas apresentaram maior permeabilidade da barreira intestinal, como também aumento de colina acetiltransferase (ChAT), enzima que sintetiza acetilcolina e permite um ambiente mais propício a irregularidades na barreira epitelial.

Em protocolo pré-experimental, foi observado melhora da demência em ratos a partir da conexão entre RNA circular (circRNA) cerebral e microbiota intestinal, influenciando a expressão de circRNA que altera o sistema colinérgico no cérebro e também a composição intestinal<sup>25</sup>. Essas evidências sugerem que a microbiota interage com cérebro a partir de ligações colinérgicas desde o período do nascimento e permanecerão ao longo do desenvolvimento.

### ***Comunicação da microbiota intestinal com o sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA)***

A barreira intestinal também regula e bloqueia o sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA)<sup>24</sup>. O sistema HPA é responsável por oferecer respostas a estímulos internos e externos, incluindo os estresses psicológicos e regulando o sistema hormonal. A atividade do sistema HPA é governada pela secreção do hormônio liberador de corticotropina e vasopressina pelo hipotálamo, que ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela pituitária que, por sua vez, estimulam a secreção de glicocorticóides (hormônios esteróides que se ligam com o receptor de cortisol) pelo córtex adrenal. Esse estímulo é observado em situações como no estresse físico e psicológico, queimaduras, trauma,

cirurgia, hipoglicemia, exercícios intensos, entre outros fatores que estimulam a liberação de cortisol<sup>26,27</sup>.

A microbiota intestinal influencia o desenvolvimento do eixo HPA e as respostas ao estresse, como também o estresse promove inflamação intestinal a partir do efluxo de microrganismos e seus componentes na mucosa, levando a um aumento da resposta inflamatória, observada em distúrbios psíquicos como depressão e ansiedade<sup>19,28</sup>.

### ***Comunicação bidirecional: microbiota intestinal e nervo vago***

A via de comunicação entre microbiota intestinal e o cérebro acontece pelo nervo vago e suas vias aferentes, que estão distribuídas por todas as camadas do sistema digestório<sup>7</sup>. Este sistema nervoso, formado pelo plexo mioentérico, controla os movimentos gastrointestinais, submucosos, as secreções gastrointestinais e as fibras simpáticas e parassimpáticas que se conectam a este plexo. O intestino também apresenta terminais nervosos sensoriais que se originam no epitélio ou na parede do intestino e enviam fibras aferentes aos plexos, bem como ao nervo vago até o tronco cerebral, promovendo reflexos locais na parede intestinal e outros reflexos que serão transmitidos ao cérebro<sup>22</sup>.

As relações entre nervo vago e intestino se concentram nas interações com células enteroendócrinas (células intestinais que secretam hormônios), que promovem sinalizações a partir das relações com nutrientes como carboidratos, triglicerídeos, proteínas e produtos da fermentação bacte-

riana (acetato, propionato e butirato) e modulam funções gastrointestinais como motilidade e secreções intestinais<sup>7</sup>.

As células enteroendócrinas interagem com o nervo vago aferente através da liberação de serotonina (5-HT), ativando receptores localizados nas fibras aferentes e hormônios como colecistocinina (CCK), peptídeo 1, peptídeo YY, que são direcionados do intestino para o cérebro através de vias aferentes do nervo vago expressando receptores anorexígenos ou orexígenos (saciedade e fome). Estas respostas apresentam ligação importante no eixo-intestino-cérebro associados à obesidade e desordens neurológicas<sup>29</sup>.

Para auxiliar a avaliação da comunicação entre o intestino e o cérebro foi estabelecido um sistema de monitoramento em tempo real a partir de imagens intravitais de cálcio no intestino e eletroencefalograma de ratos<sup>20</sup>. Foram realizados registros do nervo vago por todas as regiões corticais estimulados por capsaicina (Pimentas Chili) que, após administrada no lúmen intestinal, promoveu resposta simultânea de cálcio no sistema nervoso entérico e regiões de campo cortical local (LPF). A capsaicina provocou um aumento significativo na frequência de picos no nervo vago e diminuição nas ondas lentas dos campos do córtex, além de sinais sustentados e retardados de cálcio no intestino, inibindo a motilidade intestinal e, portanto, demonstrando que a ativação do nervo vago via SNC é mediada com respostas intestinais<sup>20</sup>.

## ***Microbiota intestinal, ácidos graxos de cadeia curta e sistema nervoso central***

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), produzidos após fermentação de bactérias no intestino, afetam alguns sistemas de sinalização como a desacetilação de histonas (HDAC) e os receptores acoplados à proteína G (GPCR)<sup>30</sup>. Histonas são proteínas que entrelaçam os cromossomos da cadeia dupla do DNA e sua acetilação (adição de Acetil) regula a expressão gênica, enquanto que a desacetilação (retirada de Acetil) reprime o gene, sendo desacetilado pela enzima histona desacetilase<sup>31</sup>. Já os receptores acoplados à proteína G (GPCR) são uma família de receptores que regulam a ligação a nucleotídeos da guanina<sup>31</sup>.

Os AGCC inibem histona desacetilases, enzimas que desacetilizam histonas, e ativam GPCR<sup>32</sup>. A inibição do processo de HDAC apresenta efeitos positivos em várias doenças do SNC, entre elas, esquizofrenia, trauma cerebral, demência, encefalite e melhora da função cognitiva<sup>30,31</sup>. Os GPCR participam na conversão de sinais externos em sinais intracelulares e sua modulação regula a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas<sup>33,34</sup>.

Um estudo piloto randomizado foi conduzido para avaliar a diferença na produção de AGCC em indivíduos com e sem comprometimento cognitivo após intervenção com dieta mediterrânea. Foi oferecida dieta mediterrânea para idosos com e sem comprometimento cognitivo por seis semanas e avaliadas a composição da microbiota e a formação de AGCC antes e após a intervenção<sup>17</sup>. Os indivíduos com comprometimento cognitivo

apresentam diferença importante na composição e fermentação de fibras quando comparados a indivíduos normais, assim como apresentaram melhora na composição da microbiota intestinal e aumento da produção de acetato e propionato<sup>17</sup>.

Além da regulação com histonas e proteína G, os AGCC assumem relação com o estresse oxidativo. A depleção de antioxidantes é nociva ao cérebro, podendo levar ao estresse neuronal e déficits cognitivos<sup>3</sup>. Disfunções na microbiota intestinal podem aumentar a inflamação e a produção de espécies reativas de oxigênio no cérebro e favorecer agregação anormal de proteínas, influenciando diretamente doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, acidente vascular cerebral, como também as lesões cerebrais que levam a alterações na composição da microbiota intestinal<sup>35</sup>. As relações de interação entre microbiota intestinal e o sistema nervoso central foram ilustrados na Figura 2, descrevendo a conexão da microbiota com a via colinérgica, eixo HPA e inibição de histonas por ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).

### ***MICROBIOTA INTESTINAL E TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS/MENTAIS***

A composição da microbiota intestinal está relacionada ao desenvolvimento de patologias do sistema nervoso central, como também sua prevenção<sup>36</sup>. Estas patologias têm relação com o eixo cérebro-intestino e a liberação de metabólitos afetam diretamente a permeabilidade do intestino e acarretam alterações na mucosa, interferindo na liberação de hormônios e de neurotransmissores gastrointestinais<sup>37,38</sup>.

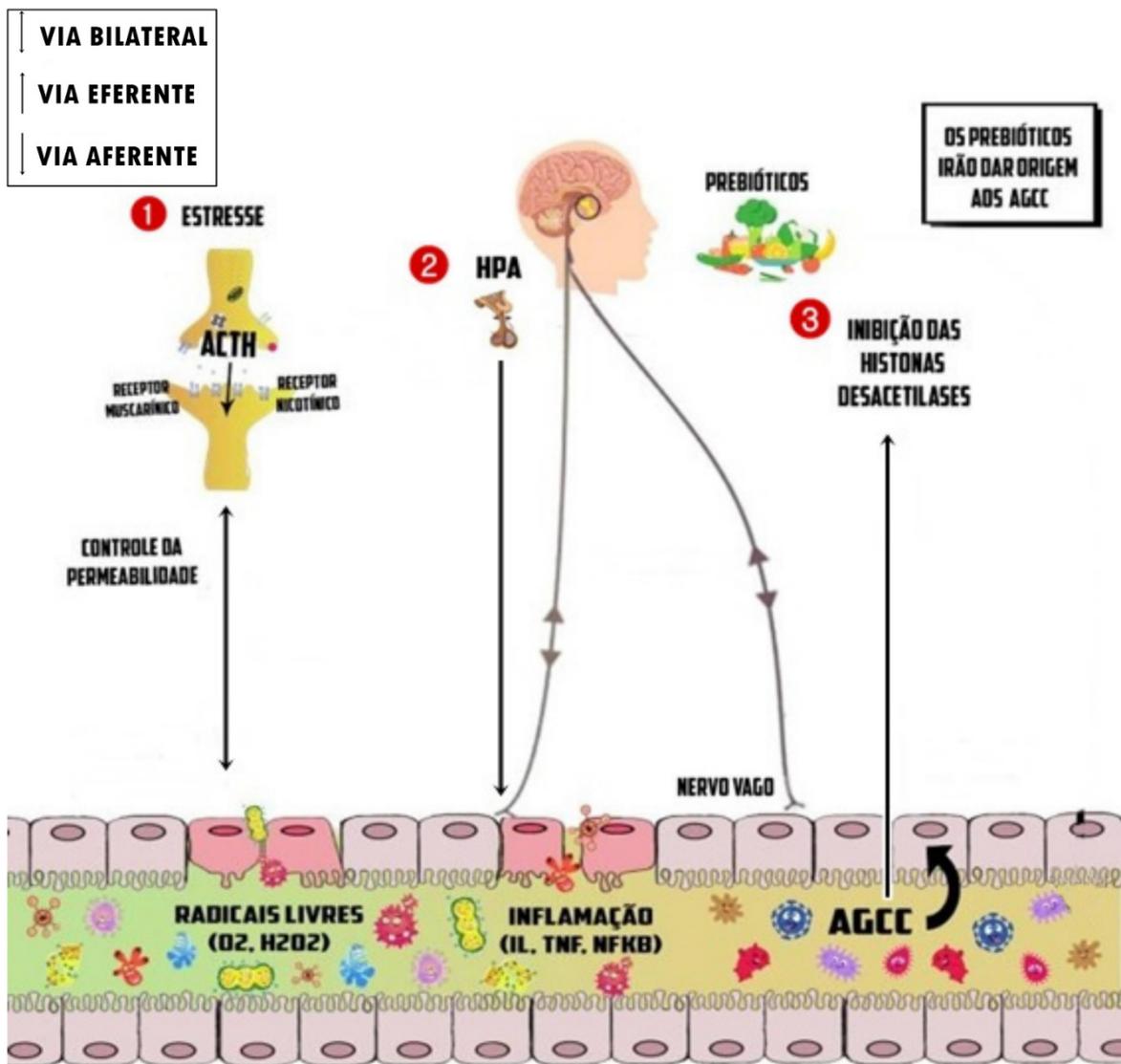


Figura 2. **1. Via colinérgica:** ativação da via colinérgica provém de estímulos estressores que sinalizam para ativação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e consequente aumento do cortisol, seguido da ativação da resposta inflamatória associada à liberação de citocinas inflamatórias, com decorrente alteração no controle da permeabilidade intestinal causando rompimento do epitélio e consequente translocação bacteriana, esta reação também ocorrerá por via aferente. **2. Eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA):** o estímulo ocorre por via eferente, estimulado pelo estresse, seguido de ativação da resposta inflamatória com ativação dos receptores Toll Like (TLR), seguido do estímulo às citocinas inflamatórias e aumento da permeabilidade com translocação bacteriana. **3. Inibição de histonas por ácidos graxos de cadeia curta (AGCC):** ocorre a partir da via aferente, após a ingestão de prebióticos que sofrem fermentação formando AGCC (propionato, acetato e butirato) que inibem histonas desacetilases (HDAC) e consequentemente diminuição do risco para doenças neurológicas. IL: interleucinas; TNF: fator de necrose tumoral; NFkB: aactor nuclear kappa B; TLR: tool like receptors.

## ***Transtorno do Espectro Autista***

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) trata-se de uma disfunção neurológica, caracterizado por alterações na comunicação do indivíduo, cognição e relacionamento social, além de alterações no trato digestivo, como diarreia e constipação constante<sup>39,40</sup>. Essas alterações parecem ter relação com os metabólitos gerados pela microbiota intestinal. Foi observado que o excesso de AGCC, como o propionato, se relaciona com sintomas semelhantes ao observado em pacientes com TEA, como diarreia, constipação, ou dor abdominal, produzidos pelas bactérias *Clostridia*, *Desulfivibrio* e *Bacterioides*<sup>41</sup>.

Estudos que avaliaram tecidos cerebrais de indivíduos *post mortem* com TEA identificaram inflamação acentuada no SNC e maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias e células Th1, com influência das respostas inflamatórias intestinais<sup>42,43</sup>. O TEA sofre influência da associação entre o metabolismo da serotonina e a conexão com o microbioma<sup>42</sup>. A serotonina atua no neurodesenvolvimento influenciado pelas bactérias *Clostridium* e *Lactobacillus*, que são bactérias que apresentam-se aumentadas nas condições do TEA<sup>42</sup>.

Em estudo pioneiro suplementou com prebióticos crianças com TEA por 6 semanas como alternativa para diminuição de sintomas gastrointestinais adversos inerentes à esta população, foi observada diminuição de *Bifidobacterium spp.*, de cepas da família *Veillonellaceae*, além de aumento de *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bacterioides spp.*, na microbiota intestinal, quando comparadas ao grupo controle<sup>18</sup>.

Estudo semelhante conduzido com crianças de idades entre 2 e 12 anos foram suplementadas com simbióticos para avaliar o impacto nas comorbidades gastrointestinais<sup>44</sup>. Como resultados foi observada redução de sintomas como diarreia e constipação após a suplementação da cepa B infantil vinculado a BCP (produto de colostro bovino). Resultados positivos atribuídos à produção diminuída de Interleucina 13 (IL13) e de Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ).

### ***Doenças Neurodegenerativas: doença de Parkinson e doença de Alzheimer***

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada por modificações dos neurônios dopaminérgicos (neurônios que acumulam vesículas sinápticas com dopamina nos terminais axônicos) encontrados principalmente na substância cinza do cérebro<sup>45,46</sup>.

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela perda de memória com comprometimento de lembranças recentes<sup>47</sup>. A DA têm sido correlacionada com menor diversidade microbiana e bactérias específicas como *Toxoplasma* e *Clamydophila pneumoniae*, que apresentam características patogênicas<sup>48</sup>.

Estudos buscaram compreender as alterações na microbiota de pessoas com DP e verificaram aumento de cepas de *Lactobacillaceae* e a diminuição em cerca de 80% das bactérias do gênero *Prevotellaceae* comparados aos indivíduos saudáveis<sup>49</sup>. Outro estudo avaliou alterações decorrentes da presença da DP. Foi observado que as bactérias *Escheri-*

*chia-Shigella*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Enterococcus* tiveram sua proliferação aumentada, enquanto as bactérias produtoras de butirato, *Blautia*, *Faecalibacterium* e a *Ruminococcus*, apresentaram diminuição no seu crescimento<sup>50</sup>.

Sessenta indivíduos portadores de DA foram randomizados e suplementados com probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum* por 12 semanas. Como resultados, o grupo suplementado apresentou efeitos positivos em diversos aspectos, incluindo testes cognitivos (Mini Exame do Estado Mental), porém para os resultados relativos à inflamação e estresse oxidativo não foram significantes<sup>13</sup>.

### ***Transtorno Depressivo Grave***

A literatura apresenta desordens da microbiota intestinal em pessoas com transtorno depressivo grave, com redução da diversidade microbiana (comensais ou patológicas), aumento nos níveis de cortisol, inflamação, e alterações no metabolismo do triptofano<sup>40</sup>.

Um estudo manipulou ratos estéreis colocando-os em convivência com ratos que possuíam uma microbiota intestinal saudável e observaram que os animais estéreis passaram a ser colonizados pelo mesmo tipo de bactérias presentes nos animais saudáveis<sup>46</sup>. A partir de um corte histológico, foi possível realizar a contagem de células da micróglia, evidenciando que após a colonização da microbiota intestinal, os animais estéreis apresentaram uma maturação e ativação

saudável da micróglia, sugerindo que o uso diário de bactérias benéficas pode proporcionar efeito favorável à saúde do hospedeiro. Tal fato pode sinalizar uma possível via para o desenvolvimento de desordens como o transtorno depressivo maior<sup>46</sup>.

### **Pré e Probióticos e Cognição**

Probióticos são microrganismos que fornecem benefícios à saúde do seu hospedeiro e podem influenciar na função cognitiva<sup>12,14,16</sup>.

O mecanismo para explicar como os probióticos podem atuar na manutenção da função cognitiva, justificado pelo potencial anti-inflamatório intestinal e os efeitos positivos para cognição<sup>51</sup>. Tal hipótese foi testada através da administração de *Mycobacterium vaccae* em ratos submetidos a procedimentos estressantes. Observou-se que a suplementação do probiótico reduziu os efeitos pró-inflamatórios e de comportamento do estresse, assim como também foi observado aumento da secreção de citocina interleucina 10 (IL-10), reconhecidamente anti-inflamatória. Os resultados sugerem que o efeito antiinflamatório da suplementação foi decorrente da estimulação dos leucócitos T reguladores, pois a administração de anti-CD25 (anticorpo que ataca especificamente os T reguladores) levou à depleção dos leucócitos T reguladores e a não diminuição do processo inflamatório e comportamental, tais observações demonstram que o *M. vaccae* atua a partir de um processo dependente dos leucócitos T reguladores para diminuir o processo inflamatório no

organismo e conseqüentemente viabilizando a sua colonização no intestino<sup>51</sup>.

Os prebióticos apresentam importante atuação na proliferação de bactérias benéficas e conseqüente melhoria nas funções cognitivas<sup>15,16</sup>. Cabe ressaltar que a maior parte dos estudos apresentam elevada heterogeneidade metodológica (público, tratamento, tempo de tratamento), porém grande efeito em resultados agudos e crônicos, justificados pelo aumento na população de bactérias benéficas<sup>16</sup>.

## **CONCLUSÃO**

As evidências apoiam a correlação causal entre microbiota e estados mentais, tanto em relação às doenças neurodegenerativas, como aos transtornos do neurodesenvolvimento, ansiedade, transtorno depressivo maior e a funções cognitivas como a memória e no rastreio cognitivo geral. Assim, a manutenção da microbiota intestinal saudável e/ou seu tratamento por meio de pré e/ou probióticos passa a ser alvo de estudos como possível efeito adjuvante, somado aos tratamentos convencionais, para minimizar os efeitos deletérios de tais enfermidades e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

## **REFERÊNCIAS**

1. Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, An SAA, Kim SY, Hulme J. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2018;10:1-18. <https://doi.org/10.3390/nu10111765>

2. Berding K, Long-Smith CM, Carbia C, Bastiaanssen TFS, Wouw MVD, Wiley N, *et al.* A specific dietary fibre supplementation improves cognitive performance—an exploratory randomised, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology* 2020;238:149-63. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05665-y>
3. Komanduri M, Gondalia S, Scholey A, Stough C. The microbiome and cognitive aging: a review of mechanisms. *Psychopharmacology* 2019;236:1559-71. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05231-1>
4. Mckenna CF, Salvador AF, Hughes RL, Scaroni SE, Alamilla RA, Askow AT, *et al.* Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults: a randomized control trial. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2021;320:E900-13. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00574.2020>
5. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2018;13:1497-511. <https://doi.org/10.2147/CIA.S139163>
6. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, *et al.* Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Plos One* 2020;15:e0244680-97. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244680>
7. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci-Switz* 2018;12:1-9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
8. Kim C, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, *et al.* Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Gerontol Series A* 2020;76:32-40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
9. Heyck M, Ibarra A. Microbiota and memory: A symbiotic therapy to counter cognitive decline? *Brain Circ* 2019;5:124-9. [https://doi.org/10.4103/bc.bc\\_34\\_19](https://doi.org/10.4103/bc.bc_34_19)
10. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, *et al.* The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflam* 2020;17:1-20. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>
11. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais Itens Para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises: A Recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* 2018;24:335-42. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
12. Steenbergen L, Sellaro R, Hemert SV, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun Elsevier* 2015;48:258-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>

13. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, *et al.* Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2016;8:256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
14. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2019;10:511-20. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0170>
15. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:508-18. <https://doi.org/10.1111/j.13652036.2008.03911.x>
16. Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, *et al.* Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:1-8. <https://doi.org/10.1111/nmo.12911>
17. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft SC, Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *E Bio Medicine* 2019;47:529-42. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.032>
18. 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* 2018;6:133-46. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3>
19. Vagnerová K, Vodicka M, Hermanová P, Ergang P, Srutková D, Klusonová P, *et al.* Interactions Between Gut Microbiota and Acute Restraint Stress in Peripheral Structures of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and the Intestine of Male Mice. *Front Immunol* 2019;10:1-10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02655>
20. Nishimura Y, Fukuda Y, Okonogi T, Yoshikawa S, Karasuyama H, Osakabe N, *et al.* Dual real-time in vivo monitoring system of the brain-gut axis. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;pii:S0006-291X(20)30159-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.090>
21. Erny D, Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18:965-77. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
22. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 4ª.ed. Elsevier; 2006. <https://www.saraiva.com.br/guyton-hall-tratado-de-fisiologia-medica-11-ed-2006-1390966/p>

23. Ventura ALM, Abreu PA, Freitas RCC, Sathler PC, Loureiro N, Castro HC. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Rev Psiq Clín* 2010;37:66-72. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832010000200007>
24. Gareau MG, Jury J, Perdue MH. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G198-203. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00392.2006>
25. Diling C, Longkai Q, Yinrui G, Yadi L, Xiaocui T, Xiangxiang Z, et al. CircNF1-419 improves the gut microbiome structure and function in AD-like mice. *Aging* 2020;12:260-87. <https://doi.org/10.18632/aging.102614>
26. Juruena MF, Cleare AJ, Pariantea CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:189-201. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462004000300009>
27. Merola B, Longobardi S, Colao A, Somma Cd, Ferone D, Rossi E, et al. Hypothalamic-Pituitary –Adrenal Axis in Neuropsychiatric Disorders. *Ann NY Acad Sci* 1994;263-70. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06569.x>
28. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun* 2017;66:9-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>
29. Li Y, Schnabl K, Gabler S, Willershauser M, Reber J, Karlas A, et al. Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiation. *Cell* 2018;175:1561-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.016>
30. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014;121:91-119. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>
31. Syrovatkina V, Alegre KO, Dey R, Huang X. Regulation, Signaling, and Physiological Functions of G-Proteins. *J Mol Biol* 2016;428:3850-68. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.08.002>
32. Harrison IF, Dexter DT. Epigenetic targeting of histone deacetylase: Therapeutic potential in Parkinson's disease? *Pharmacol Ther* 2013;140:34-52. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.010>
33. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food* 2014;17:1261-72. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216>
34. Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol* 2019;66:1-12. [https://doi.org/10.18388/abp.2018\\_2648](https://doi.org/10.18388/abp.2018_2648)

35. Dumitrescu L, Popescu-Olaru I, Cozma L, Tulbă D, Hinescu MEH, Ceafalan LCC. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:2406594. <https://doi.org/10.1155/2018/2406594>
36. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 2016;167:915-32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
37. Martin CR, Mayer EA. Gut-Brain Axis and Behavior. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;88:45-53. <https://doi.org/10.1159/000461732>
38. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:227-38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
39. Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sciences* 2018;194:111-9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.027>
40. Kraneveld AD, Szklany K, Theije CGM, Garssen, J. Gut-to-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders: Central Role for the Microbiome. *Int Rev Neurobiol* 2016;131:263-87. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.09.001>
41. Berding K, Donovan SM. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nut Rev* 2016;74:723-36. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw048>
42. 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* 2015;64:1732-43. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308820>
43. Meijer K, Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health? *Wolters Kluwer Health* 2010;13:715-21. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833eebe5>
44. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, *et al.* Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PloS ONE* 2019;14: e0210064-e0210.094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>
45. Park C, Brietzke E, Rosenblatt JD, Musial N, Zuckerman H, Ragguett RM, *et al.* Probiotics for the treatment of depressive symptoms: Na anti-inflammatory mechanism? *Elsevier* 2018;74:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.006>
46. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Tredici KD. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006;112:389-404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>

47. Amemori K, Amemori S, Gibson DJ, Graybiel AM. Striatal Microstimulation Induces Persistent and Repetitive Negative Decision-Making Predicted by Striatal Beta-Band Oscillation. *Neuron* 2018;99:829-41. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.022>
48. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017;7:13537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
49. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, *et al.* Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1351-260. <https://doi.org/10.1002/mds.26307>
50. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, *et al.* Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 2017;60:1223-33. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-9001-4>
51. Frank MG, Fonken LK, Watkins LR, Maier SF, Lowry C. Could probiotics be used to mitigate neuroinflammation? *ACS Chem Neurosci* 2018;10:13-5. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00386>