



## A relação entre a microbiota intestinal e a função cognitiva

The relationship between gut microbiota and cognitive function

La relación entre la microbiota intestinal y la función cognitiva

Giovanna Marassi Florentino<sup>1</sup>, Ramon Fraga de Souza Lima<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar situações e patologias que atuam na interação da microbiota intestinal e na função cognitiva e com isso responder se há formas viáveis capazes de beneficiar essa relação, ou métodos de prevenção dos desfechos futuros de tais doenças. **Métodos:** Foi conduzida uma busca sistemática nas bases de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a National Library of Medicine (PubMed), realizados entre os anos de 2019 a 2024, cujo os descritores foram “Cognitive Functions”; “microbiome intestinal”, utilizando o operador booleano “AND”. **Resultados:** A amostra final foi composta por 25 artigos, cuja maioria mostrou resultados positivos de alimentos utilizados com a finalidade de atuar no microbioma intestinal com desfecho aceitável na função cognitiva, além de mudanças no estilo de vida em pacientes com patologias que comprometem o sistema cognitivo, também foi possível evidenciar doenças que se desenvolviam com o declínio cognitivo e consequente prejuízo na composição da microbiota intestinal. **Considerações finais:** Nos estudos abordados, as patologias mostravam relação com alterações intestinais, seja na permeabilidade, seja na quantidade e espécies que compõe a microbiota e também foi possível determinar tipos de alimentos/probióticos, procedimentos e a prática de atividade física como fatores viáveis à interação do eixo intestino-cérebro.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal, Função cognitiva, Eixo encéfalo-intestino.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify situations and pathologies that affect the interaction of intestinal microbiota and cognitive function and thus answer whether there are viable ways to benefit this relationship, or methods of preventing future outcomes of such diseases. **Methods:** A systematic search was conducted in the Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) and the National Library of Medicine (PubMed) databases, carried out between the years 2019 and 2024, whose descriptors were “Cognitive Functions”; “intestinal microbiome”, using the Boolean operator “AND”. **Results:** The final sample consisted of 25 articles, the majority of which showed positive results from foods used with the purpose of acting on the intestinal microbiome with an acceptable outcome in cognitive function, in addition to lifestyle changes in patients with pathologies that compromise the cognitive system. , it was also possible to highlight diseases that developed with cognitive decline and consequent damage to the composition of the intestinal microbiota. **Final considerations:** In the studies covered, the pathologies showed a relationship with intestinal changes, whether in permeability or in the quantity and species that make up the microbiota and it was also possible to determine types of food/probiotics, procedures and the practice of physical activity as viable factors for gut-brain axis interaction.

**Keywords:** Intestinal microbiota, Cognitive function, Brain-gut axis.

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar situaciones y patologías que afectan la interacción de la microbiota intestinal y la función cognitiva y así responder si existen formas viables de beneficiar esta relación, os métodos para prevenir resultados futuros de dichas enfermedades. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en el

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras-RJ.

Portal Regional de las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), realizada entre los años 2019 y 2024, cuyos descriptores fueron “Funciones Cognitivas”; “microbioma intestinal”, utilizando el operador booleano “Y”. **Resultados:** La muestra final estuvo conformada por 25 artículos, la mayoría de los cuales mostraron resultados positivos de alimentos utilizados con el propósito de actuar sobre el microbioma intestinal con un resultado aceptable en la función cognitiva, además de cambios en el estilo de vida en pacientes con patologías que comprometen el sistema cognitivo. system., también fue posible resaltar enfermedades que se desarrollaron con deterioro cognitivo y el consiguiente daño a la composición de la microbiota intestinal. **Consideraciones finales:** En los estudios abordados las patologías mostraron relación con cambios intestinales, ya sea en la permeabilidad o en la cantidad y especies que componen la microbiota y también se pudo determinar tipos de alimentos/probióticos, procedimientos y práctica de ejercicios físicos. actividad como factores viables para la interacción del eje intestino-cerebro.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal, Función cognitiva, Eje cerebro-intestino.

## INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal compõe o intestino humano, que é capaz de abrigar trilhões de bactérias. Esse verdadeiro ecossistema integra a homeostase corporal, a partir disso quando há algum distúrbio do microbioma intestinal a saúde do indivíduo pode sofrer influência. A relação de simbiose é mantida entre os indivíduos saudáveis, que possuem uma microbiota relativamente estável (ZORZO RA, 2022). A relação feita entre o intestino e o cérebro forma um complexo de vias neurais e gânglios, relacionando o sistema nervoso entérico, o sistema nervoso central e o sistema nervoso autônomo, além disso, abrange também as vias neurais aferentes e eferentes, o sistema imune e o sistema endócrino (ZORZO RA, 2022).

Recentemente, foi registrado que a microbiota intestinal pode interferir no funcionamento do eixo intestino-cérebro e modificar funções cerebrais e até mesmo o comportamento do indivíduo. Essa descoberta foi possível devido à diversos estudos realizados com animais (geralmente, camundongos) livres de germes, animais tratados com probióticos, prebióticos ou antibióticos e transplante de capsula fecal. O eixo intestino-cérebro, atualmente, possui extrema relevância para a compreensão de comportamentos e doenças mentais e psiquiátricas.

A microbiota intestinal possui a capacidade de influenciar não só os circuitos neurais, mas também situações comportamentais associados com uma resposta estressora, e patologias como a depressão estão relacionados com mudanças na microbiota (Souzedo FB, et al, 2020). Dessa maneira, é notável que doenças mentais podem cursar com a perda da autonomia e independência, o que acaba favorecendo para os riscos de mortalidade. Perdas cognitivas e o comprometimento da memória fazem parte dos problemas mais comuns na população idosa, por exemplo (GURIAN MBF et al, 2012).

O eixo bidirecional intestino-cérebro é a relação simbiótica entre o hospedeiro e a microbiota intestinal, esse compilado resulta em efeitos a longo alcance sistêmicos, capazes de influenciar comandos cerebrais, ou seja, a microbiota intestinal consegue atuar no funcionamento do cérebro e em contra partida os comandos vindos do cérebro também são realizados sobre o trato gastrointestinal. Certo trabalho foi capaz de mostrar que existem fatores mediadores complexos, como neurotransmissores, inflamação e alteração do sistema imunológico ligado ao sistema gastrointestinal, o que pode ocasionar em alterações cognitivas (KHINE WWT et al, 2020).

As escolhas alimentares e prática de atividade física são grandes fatores que influenciam na qualidade de vida, no bem-estar físico e mental durante. Outro estudo foi capaz de comprovar que a dieta e os nutrientes que nela são encontrados acabam afetando em muitas funções biológicas do organismo, incluindo o sistema cerebral. Portanto, muitas pesquisas estão sendo realizadas com a finalidade de explicar melhor essa interação entre o intestino composto pela rica microbiota e os comandos cerebrais, como quando utilizados probióticos que visam melhorar a função cognitiva em pacientes que já possuem alguma alteração, ou até mesmo na prevenção de desfechos futuros (KIM CS et al, 2020). Nesse contexto, o atual estudo teve como objetivo a análise de situações e doenças que de certa forma atuassem na

interação da microbiota intestinal e na função cognitiva e diante disso destacando maneiras úteis de beneficiar essa relação.

## MÉTODOS

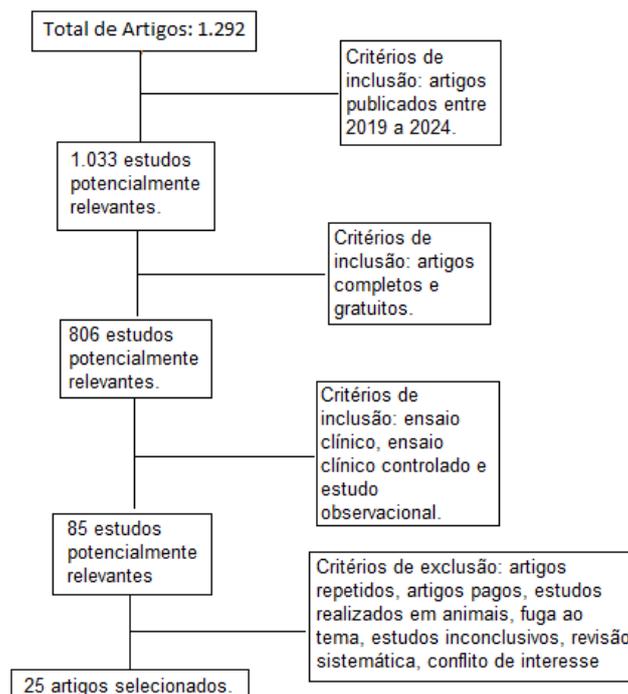
Trata-se de um estudo de característica qualitativa uma vez que possui a coleta direta de dados e o pesquisador como o principal instrumento, além disso, é também um estudo retrospectivo e transversal realizado através de uma revisão integrativa da literatura (Pereira AS et al, 2018). Com o objetivo de selecionar os artigos foram utilizadas as bases de dados: o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a National Library of Medicine (PubMed). Para a busca dos artigos foi considerado os descritores “Cognitive Functions” e “microbiome intestinal”, utilizando o operador booleano “AND” (Souza MT, Silva MD, Carvalho R, 2010).

A revisão de literatura foi realizada mediante as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos critérios de elegibilidade; definição dos parâmetros de inclusão e exclusão; análise das publicações nas bases de dados; verificação das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira AS et al, 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024); nos idiomas inglês, português, chinês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado controlado, estudo observacional. Foram excluídos os artigos fora do tema abordado, artigos cujos estudos não foram concluídos, artigos repetidos e que apresentavam qualquer tipo de conflito de interesse, estudos em andamento e estudos rejeitados.

## RESULTADOS

Após as buscas realizadas nas bases de dados foram encontrados 1263 artigos, dos quais 791 artigos na base de dados PubMed e 472 artigos na base de dados BVs. Foram analisados os resultados e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, sendo assim selecionados 8 artigos no PubMed, e 17 artigos no BVs, conforme exposto no fluxograma da (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Florentino, GM, 2024.

O **Quadro 1** apresenta os artigos incluídos na amostra final, destacando o título dos artigos, os autores e ano de publicação, além do tipo de estudo, objetivos e conclusões, introduzidos nos principais resultados.

**Quadro 1** - Artigos selecionados para esta revisão integrativa.

N	Nome do autor e ano	Principais conclusões
1	Kim CS, et al. (2021)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi identificar a relação dos probióticos na cognição e no humor em idosos. Dessa maneira, foi comprovado os benefícios da suplementação de probióticos na saúde cognitiva e mental em idosos saudáveis com alterações na composição da microbiota intestinal.
2	Khine, Wei Wei Thwe et al. (2020)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de reverter ou retardar o comprometimento cognitivo leve nas fases iniciais através da estimulação. Dessa forma, conseguiram identificar que quando estimulada a função cognitiva em pacientes com declínio leve a microbiota intestinal também modificou, demonstrando assim que certas atitudes benéficas a função cognitiva acaba contribuindo também para uma microbiota mais saudável.
3	van Soest, Annick P M et al. (2020)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi explorar a relação entre dieta, microbiota gastrointestinal e cognição em idosos sem morbidades. Dessa forma, concluiu-se que dietas ricas em vegetais foram capazes de alterar a microbiota de forma positiva além de ser identificadas espécies anti-inflamatórias no trato gastrointestinal, porém o estudo não evidenciou a relação desse hábito com a cognição.
4	Ghosh, Tarini Shankar et al. (2020)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de investigar se ao introduzir a dieta do mediterrâneo em pessoas idosas haveria redução da fragilidade e alteração na microbiota intestinal. Dessa forma, o estudo foi capaz de mostrar essa relação e provar que com uma dieta mais saudável os idosos teriam um envelhecimento mais saudável.
5	Kong, Xue-Jun et al. (2021)	Ensaio clínico. Com o objetivo de analisar o potencial terapêutico do uso de probiótico e ocitocina em pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA) foi possível concluir que essa associação foi capaz de atuar de forma positiva sobre o eixo intestino-cérebro, contribuindo para o tratamento.
6	Sometti, Davide et al. (2021)	Ensaio clínico. Teve como objetivo analisar os efeitos da ingestão de rifaximina (antibiótico não absorvível) por 7 dias na conectividade funcional do cérebro (fc) usando magnetoencefalografia, concluindo que o uso do antibiótico foi capaz de influenciar na microbiota e prejudicar o eixo intestino-cérebro, afetando a função cognitiva.
7	Leyrolle, Quentin et al. (2021)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de analisar em pacientes obesos tratados com inulina prebiótica a possível ligação entre as alterações da microbiota e seu efeito nos parâmetros psicológicos (humor e cognição). Encontraram como resultado benefícios do uso de inulina quanto aos parâmetros emocionais e a flexibilidade cognitiva.
8	Hwang, Yun-Ha et al. (2019)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de analisar a eficácia e segurança da soja fermentada com <i>Lactobacillus plantarum</i> C29 (DW2009) como suplemento nutricional para aprimoramento cognitivo e os resultados comprovaram a melhora na função cognitiva em indivíduos portadores de comprometimento cognitivo leve.
9	Bell, Lynne et al. (2022)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de explorar os efeitos do Cereboost® na cognição e no humor e apresentou como resultados efeitos importantes na função cognitiva e no humor, além disso, apresentou características sugestivas de uma possível ligação com

		alterações do microbioma intestinal e modulação da acetilcolina.
10	Reiter, Alexandra et al. (2020)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi analisar os efeitos dos probióticos na expressão de genes de inflamação e a partir disso concluíram que há necessidade de mais estudos para se chegar a um resultado mais fiel, embora afirmam a relação positiva do probiótico na microbiota intestinal.
11	Bajaj, Jasmohan S et al. (2019)	Ensaio clínico. O objetivo deste estudo foi determinar o efeito do transplante microbiano fecal no eixo intestino-cérebro em relação ao placebo e sua associação com encefalopatia. Foi possível concluir que a função microbiana intestinal na cirrose é positivamente afetada pelo transplante, com melhora da inflamação e da cognição.
12	Medawar, Evelyn et al. (2024)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de testar os efeitos da fibra prebiótica em altas doses nas escolhas alimentares relacionadas à recompensa. Dessa forma, concluíram que a intervenção prebiótica atenuou a ativação cerebral associada à recompensa durante a tomada de decisões, paralelamente a mudanças na microbiota intestinal.
13	Dalile, Boushra et al. (2020)	Ensaio clínico. O objetivo do estudo foi de analisar os possíveis efeitos da administração de mistura rica em ácidos graxos nas respostas psicossociais em tarefas de estresse e medo em homens saudáveis. Dessa forma, os resultados encontrados demonstraram que a substância administrada no cólon modulam a reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao estresse psicossocial, apoiando assim o seu papel hipotético na comunicação microbiota-intestino-cérebro.
14	Wattanathorn, Jintanaporn et al. (2023)	Ensaio clínico controlado. O objetivo desse estudo foi de determinar o efeito do consumo de oito semanas de uma sopa funcional rica em antocianina na função cognitiva e na secura ocular em voluntários saudáveis no final da idade adulta. Dessa forma, concluíram que substâncias ricas em antocianina podem ser um promissores para melhorar distúrbios relacionados à idade, como cognição.
15	Zhu, Yuping et al. (2023)	Ensaio clínico controlado. O objetivo do estudo foi de relacionar o treinamento físico aeróbico em pacientes dependentes de metanfetamina (MA) e dessa forma identificar se há impacto na microbiota intestinal e conseqüentemente na função cognitiva. Dessa forma, concluíram que oito semanas de treinamento físico aeróbico exercem um efeito benéfico na função cognitiva entre indivíduos dependentes de metanfetamina, particularmente nos domínios da memória de trabalho. O exercício físico aeróbico induz alterações na composição da microbiota intestinal, favorecendo o aumento de bactérias benéficas
16	Fei, Yuzhe et al. (2023)	Ensaio clínico controlado. O objetivo do estudo foi analisar possíveis efeitos da suplementação de probióticos em múltiplos comportamentos neurais em idosos com comprometimento cognitivo leve. Dessa forma, concluiu-se que a intervenção probiótica melhorou vários comportamentos neurais, a qualidade do sono e registrou sintomas gastrointestinais em pacientes com comprometimento cognitivo leve, além de que a intervenção aumentou a abundância da flora intestinal e os níveis séricos de fatores neurotrófico derivado do cérebro.
17	Haskell-Ramsay, Crystal F et al. (2023)	Ensaio clínico controlado. O objetivo do estudo foi examinar os efeitos do consumo diário de nozes na função cognitiva, humor e espécies microbianas intestinais em adultos saudáveis e não idosos. Dessa forma, concluiu-se que há efeito positivo da noz na cognição após, bem como uma regulação positiva de uma taxa microbiana associada à saúde intestinal. Os efeitos parecem ser independentes uns dos outros, mas é necessária uma exploração mais aprofundada

		naqueles que sofrem de declínio cognitivo e/ou disbiose intestinal.
18	Liang, Xinxiu et al. (2022)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi investigar as relações da microbiota intestinal com o comprometimento da função cognitiva e estrutura cerebral levando em consideração as bases multiômicas de três populações independentes. Dessa forma, concluiu-se que características microbianas intestinais específicas estão ligadas ao comprometimento cognitivo e à redução volumétrica do hipocampo, o que pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da demência.
19	Li, Ya-Mei et al. (2022)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi observar as mudanças na composição da microbiota intestinal em indivíduos com AVC que apresentam comprometimento cognitivo dentro de um mês após o AVC e analisar a correlação entre bactérias que apresentam dissimilaridade e funções cognitivas e outros indicadores clínicos. Dessa forma, concluiu-se que os pacientes com AVC portadores de alterações na função cognitiva em estágio inicial apresentaram mudanças na composição de sua microbiota intestinal, e as bactérias que exibiam dissimilaridade foram correlacionadas, até certo ponto, com a função cognitiva.
20	Meyer, Katie et al. (2022)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi identificar associações da composição microbiana intestinal com medidas de cognição entre adultos de meia-idade. Dessa forma, concluiu-se que a composição da comunidade microbiana, foi associada a todas as medidas cognitivas na análise ajustada por múltiplas variáveis. Estes dados contribuem para a possibilidade de que a microbiota intestinal pode estar associada ao envelhecimento cognitivo.
21	Enaud, Raphaël et al. (2021)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi investigar a associação entre alterações na microbiota intestinal e na função cognitiva após a cirurgia bariátrica. Dessa forma, concluiu-se que após o procedimento os pacientes apresentaram um aumento da quantidade de espécies na microbiota e junto com esse achado eles observaram uma melhora nos testes realizados para avaliar a memória verbal e de trabalho.
22	Liu, Ping et al. (2019)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi identificar diferenças no microbioma entre pacientes com doença de Alzheimer, pacientes com comprometimento cognitivo leve e os controles saudáveis de cognição normal. Dessa forma, concluiu-se que a diversidade microbiana fecal foi diminuída em pacientes com doença do Alzheimer em comparação com pacientes com comprometimento cognitivo leve e cognição normal.
23	Gao, Wei et al. (2019)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi investigar a possibilidade da microbiota influenciar os resultados cognitivos através de diferentes redes funcionais em estado de repouso em bebês. Dessa forma, concluiu-se que a diversidade do microbioma intestinal está relacionada com a integridade dos circuitos neurais funcionais durante o desenvolvimento humano inicial.
24	Yang, Yongde et al. (2021)	Estudo observacional. O objetivo do estudo foi investigar se há associação entre o uso de metanfetamina e uma microbiota comprometida. Dessa forma, concluiu-se que indivíduos que fazem uso da droga te a composição da microbiota modificada e como consequência a função cognitiva é afetada.
25	Reininghaus, Eva Z et al. (2020)	Ensaio clínico controlado. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do tratamento probiótico em indivíduos deprimidos. Dessa forma, concluiu-se que o uso do probiotico associado a biotina por um período de 4 semanas teve efeito benéfico no tratamento clínico de pacientes internados com transtorno depressivo maior.

Fonte: Florentino, GM, 2024.

## DISCUSSÃO

Diante dos resultados desse estudo, dos 25 artigos analisados somente quatro não apresentaram conclusões favoráveis. De acordo com o autor Van Soest APMV, et al. (2020), ao relacionar dieta, microbiota gastrointestinal e cognição em idosos sem morbidades, foi possível identificar que dietas ricas em vegetais foram capazes de alterar a microbiota de forma positiva além de ser identificadas espécies anti-inflamatórias no trato gastrointestinal, porém o estudo não evidenciou a relação desse hábito com a cognição. Já o estudo do autor Reiter A, et al. (2020), analisou os efeitos dos probióticos na expressão de genes de inflamação porém identificaram a necessidade de haver mais estudos, os resultados demonstrados são promissores, mas para investigar os benefícios das interações entre probióticos e indivíduos deprimidos não foram suficientes.

Para o autor Kong X, et al. (2021), que tentou buscar uma relação da função autonômica em pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA), conseguiu concluir que existe uma diferença significativa entre a microbiota intestinal de pacientes normais quando comparados a pacientes com TEA e ao associar probióticos e ocitocinas identificaram benefícios no tratamento, porém não chegaram em uma conclusão esperada.

Haskell-Ramsay CF, et al. (2023), em seu estudo sobre as nozes e a possível relação com a microbiota e a cognição em que durante 4 semanas examinou os efeitos do consumo diário de nozes na função cognitiva, humor, metabolismo e espécies microbianas intestinais em pacientes adultos com boa saúde e não idosos. Ao final do estudo, concluiu que há efeito positivo do alimento estudado na cognição, bem como uma regulação positiva de uma taxa microbiana associada à saúde intestinal, porém os efeitos parecem ser independentes uns dos outros, mas é necessária uma exploração mais aprofundada naqueles que sofrem de declínio cognitivo e/ou disbiose intestinal.

Apesar do artigo escrito por Haskell-Ramsay CF, et al. (2023) ter sido inconclusivo, ele foi capaz de abordar pontos relevantes como o fato de que em várias patologias podemos identificar o comprometimento cognitivo que vem sendo uma preocupação crescente de saúde em todo o mundo, principalmente à medida que a população envelhece. Até o momento ainda não há tratamentos farmacêuticos eficazes e devido a isso surge a necessidade de analisar os fatores de estilo de vida modificáveis, como a nutrição, que pode representar alvos cruciais na prevenção do declínio cognitivo. Identificar estudos que relacionaram a alimentação com a melhora da função é particularmente valioso uma vez que o tratamento pode ser encontrado nos nutrientes, incluindo ácidos graxos insaturados, fibra alimentar, vitaminas, minerais, L-arginina e compostos fenólicos; e dessa forma a mudança dietética pode ser facilmente adotada pelos consumidores.

Já os demais trabalhos conseguiram confirmar a interação positiva do eixo intestino-cérebro, associando o uso de alimentos, mudança no estilo de vida, patologias, cirurgias, medicamentos e a utilização de drogas como a metanfetamina e a rifampicina, tendo como explicação uma coleção de microorganismos presente no trato gastrointestinal, denominada por microbiota intestinal, que possui grande importância para as funções anatômicas, fisiológicas e imunológicas do hospedeiro (FEI Y, et al., 2023; WATTANATHOM J, et al., 2023; KIM CS, et al., 2021). Outra característica muito importante da microbiota intestinal é a sua capacidade de transição significativa em sua composição e função durante o envelhecimento e essas alterações podem influenciar a saúde e as doenças relacionadas à idade.

Recentemente, o conceito de eixo intestino-cérebro, referindo-se a uma relação bidirecional entre o intestino e o cérebro, relacionou a microbiota intestinal a doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, a fragilidade em pacientes idosos e transtornos do humor, incluindo depressão e ansiedade. (LIU, P et al., 2019; GHOSH TS, et al., 2020; HWANG Y-H, et al., 2019).

A conexão entre intestino e cérebro envolve uma rede complexa de mediadores endocrinológicos, imunológicos e neurais, que tem sido considerado um alvo crítico para a manipulação da saúde do cérebro e doenças neurodegenerativas (SOMETTI D, et al., 2021). Com base na relação comprovada entre o microbioma, que compõe o intestino, e o cérebro, a suplementação com probiótico, em indivíduos com

alguma patologia que interfere na função cognitiva como a doença do Alzheimer, o transtorno depressivo maior, a encefalopatia hepática, TEA e até mesmo em pacientes obesos com alteração no humor foi capaz de evidenciar uma melhora além de mudança no desfecho dessas doenças de forma a beneficiar os pacientes (KONG XJ, et al., 2021; REININGHAUS EZ, et al., 2020; BELL L, et al., 2022; BAJAJ JS, et al., 2019; LEYROLLE Q, et al., 2021).

Além de existirem os probióticos que atuam de forma a trazer benefícios ao intestino, existem também fatores que podem modificar a microbiota intestinal provocando um desequilíbrio e dessa forma afetar o sistema cognitivo, levando a alterações prejudiciais para muitas pessoas, um exemplo disso e que foi confirmada por estudo é o uso do antibiótico Rifaximina. Foi investigado os efeitos de 7 dias de tratamento com o antibiótico não absorvível na conectividade cerebral funcional (fc) usando magnetoencefalografia. Logo, comprovada a modulação da Rifaximina na conectividade funcional específica de frequência que pode envolver flexibilidade cognitiva e processamento de memória (SOMETTI D, et al., 2021).

Para Li YM, et al. (2022), ao observar e explorar, durante um mês as mudanças na composição da microbiota intestinal em pacientes com quadro de acidente vascular encefálico (AVE) e que apresentam comprometimento cognitivo foi possível correlacionar com a presença de bactérias distintas das habitualmente encontradas em microbiotas de pacientes que não apresentam o quadro, as bactérias que exibiam dissimilaridade foram correlacionadas, até certo ponto, com a função cognitiva e fatores de risco, mostrando a importância de introduzir no manejo algo que pudesse atuar na estrutura microbiana.

Segundo Enaud R, et al. (2021) após a realização de cirurgia bariátrica em pacientes obesos foi evidenciado um aumento da quantidade de espécies na microbiota e junto com esse achado puderam observar uma melhora nos testes realizados para avaliar a memória verbal e de trabalho. Em pacientes usuários de drogas também foi possível identificar alterações significativas na composição da microbiota intestinal em associação com mudanças nos padrões cognitivos, porém ao atuar na mudança do estilo de vida desses pacientes, como a prática de atividade física, ao analisar novamente o microbioma intestinal viu-se que novamente foi alterado de forma positivo, contribuindo e retardando o prejuízo na função cognitiva (ZHU Y, et al., 2023; YANG Y, et al., 2021).

No estudo de Gao W, et al. (2019), foi possível mostrar a diversidade do microbioma intestinal que está relacionada com a integridade dos circuitos neurais funcionais durante o desenvolvimento humano inicial. Existem grandes evidências científicas sobre os efeitos da microbiota intestinal no cérebro, porém nenhum achado definitivo de que o cérebro seja capaz de afetar algumas modificações no microbioma intestinal sob o que se entende por eixo bidirecional intestino-cérebro. Devido a essa inexistência da intervenção de remédios e terapias para as fases iniciais do declínio cognitivo, o estudo de Khine WWT, et al. (2020) objetivou trabalhar na estimulação cognitiva para reverter ou retardar a progressão da patologia e dessa maneira, pacientes idosos com diagnóstico de comprometimento cognitivo leve foram submetidos a um ensaio clínico randomizado de forma consciente.

Nesse estudo, avaliações neuropsicológicas, marcadores inflamatórios e perfis da microbiota intestinal foram analisados. Foi relatado que o comprometimento cognitivo teve melhora e pode ser associado a alterações no perfil bacteriano intestinal. Além disso, pela primeira vez um estudo foi capaz de mostrar que alterações nas diversas funções cognitivas entre pacientes idosos com declínio cognitivo leve levaram a modificações correspondentes na abundância específica da microbiota. Como por exemplo, Ruminococcus, Coprococcus, Parabacteroides, Fusobacterium, Enterobacteriaceae, Ruminocococae e a bactéria Phascolarcto apareceram como indicadores de risco de comprometimento cognitivo leve.

Medawar E, et al. (2024) testaram os efeitos da ingestão de fibra prebiótica em doses elevadas na tomada de decisões alimentares relacionadas à uma resposta de recompensa e dessa forma avaliaram os possíveis potenciais marcadores microbianos e metabólicos.

O estudo foi realizado com 59 adultos jovens com sobrepeso sendo 19 mulheres entre a faixa etária de 18-42 anos, índice de massa corporal 25-30 kg/m<sup>2</sup>, eles foram submetidos ao exame de ressonância magnética funcional antes e depois de 14 dias de ingestão suplementar de 30 g/dia do probiótico inulina e

placebo, respectivamente. Ácidos graxos de cadeia curta, hormônios gastrointestinais, glicose/lipídios e marcadores inflamatórios foram analisados através do exame de sangue realizado em jejum. A microbiota intestinal e os ácidos graxos de cadeia curta foram medidos nas fezes. O estudo chegou ao resultado da existência de uma intervenção prebiótica que atenuou a ativação cerebral relacionada à recompensa durante a tomada de decisões diante as refeições em sinergia com as mudanças na microbiota intestinal.

Os ácidos graxos de cadeia curta fazem parte do metabolismo das bactérias que habitam o intestino e constituem os principais produtos da fermentação microbiana da fibra alimentar no cólon, são muito importantes na comunicação microbiota-intestino-cérebro, pois também funcionam como fontes primárias de energia para algumas células específicas do cólon. Seus efeitos incluem atividades locais no cólon, a manutenção da integridade da barreira intestinal, efeitos antiinflamatórios e anticarcinogênicos e além disso, os ácidos graxos de cadeia curta podem mediar a comunicação microbiana para o cérebro através de múltiplas vias.

Ao administrar ácidos graxos de cadeia curta diretamente no cólon durante 1 semana o estudo avaliou os efeitos dos mesmos no funcionamento psicobiológico e chegaram a conclusão que através dessa manipulação o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal sofreu uma alteração mostrando uma reatividade subjetiva ao estresse psicossocial agudo, em comparação com o placebo. Também observaram que após a inoculação das capsulas nenhuma alteração nos níveis fecais de ácidos graxos de cadeia curta seriam encontrados nas fezes, uma vez que a substância realmente foi absorvida pelo intestino (DALILE B, et al., 2020).

O eixo microbioma-intestino-cérebro pode estar relacionado na progressão do comprometimento cognitivo associado à idade e em mudanças estruturais do cérebro e foi através de um estudo composto por três populações independentes que conseguiram provar a existência de características microbianas intestinais específicas que estão intimamente ligadas ao comprometimento cognitivo e à redução do volume do hipocampo, o que pode desempenhar um papel crucial para o desenvolvimento da demência em pacientes mais velhos (LIANG X, et al., 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante os estudos analisados, a maioria trouxeram evidências capazes de afirmar a correlação causal entre microbiota e o eixo cerebral quando associado algum probiótico, prebiótico, mudança dos hábitos diários, ou até mesmo com procedimentos, sejam eles cirúrgicos ou introdução de substância por via intestinal, tanto em relação às doenças neurodegenerativas, como o transtorno do espectro autista, doença de Alzheimer, encefalopatia hepática, pacientes obesos que realizaram bariátrica, ansiedade, transtorno depressivo maior e a funções cognitivas como a memória e no rastreo cognitivo geral. Dessa forma, atuar na microbiota intestinal de forma a mantê-la saudável seja através de tratamento com próbióticos, realização da prática de atividade física, redução da obesidade, como os casos estudados no artigo sobre o procedimento bariátrico, na valorização de dietas como, por exemplo, a dieta do mediterrâneo, passa a ser alvo de estudos com 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. BAJAJ JS, et al. Microbial functional change is linked with clinical outcomes after capsular fecal transplant in cirrhosis. *JCI insight*, 2019; 4(24): 133410.
2. BELL L, et al. A randomized, placebo-controlled trial investigating the acute and chronic benefits of American Ginseng (Cereboost®) on mood and cognition in healthy young adults, including in vitro investigation of gut microbiota changes as a possible mechanism of action. *European journal of nutrition*, 2022; 61(1): 413-428.
3. DALILE B, et al. Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2020; 45(13): 2257-2266.

4. ENAUD R, et al. Gut Microbiota and Mycobiota Evolution Is Linked to Memory Improvement after Bariatric Surgery in Obese Patients: A Pilot Study. *Nutrients*, 2021; 13(11): 4061.
5. FEI Y, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatric nursing*, 2023; 51: 167-175.
6. GAO W, et al. Gut microbiome and brain functional connectivity in infants-a preliminary study focusing on the amygdala. *Psychopharmacology*, 2019; 236(5): 1641–1651.
7. GHOSH TS et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*, 2020; 69(7): 1218–1228.
8. GURIAN MBF, et al. Rastreamento da função cognitiva de idosos não-institucionalizados. *Revista brasileira de geriatria e gerontologia*, 2012; 15(2).
9. HASKELL-RAMSAY CF, et al. Mixed Tree Nuts, Cognition, and Gut Microbiota: A 4-Week, Placebo-Controlled, Randomized Crossover Trial in Healthy Nonelderly Adults. *The Journal of nutrition*, 2022; 152(12): 2778-2788.
10. HWANG YH, et al. Efficacy and Safety of Lactobacillus Plantarum C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, 2019; 11(2): 305.
11. KHINE WWT, et al. Mental awareness improved mild cognitive impairment and modulated gut microbiome. *Aging*, 2020; 12(23): 24371–24393.
12. KIM C-S, 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. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2021; 76(1): 32–40.
13. KONG XJ, et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*, 2021; 13(5): 1552.
14. LEYROLLE Q, et al. Prebiotic effect on mood in obese patients is determined by the initial gut microbiota composition: A randomized, controlled trial. *Brain, behavior, and immunity*, 2021; 94: 289-298.
15. LI Y-M, et al. Correlations Between Gut Microbiota Changes and Cognitive Function in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment in the Early Stage. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022; 53(5): 857-865.
16. LIANG X, et al. Gut microbiome, cognitive function and brain structure: a multi-omics integration analysis. *Transl Neurodegener*, 2022; 11: 49.
17. LIU P, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019; 80: 633-643.
18. MEDAWAR E, et al. Prebiotic diet changes neural correlates of food decision-making in overweight adults: a randomised controlled within-subject cross-over trial. *Gut*, 2024; 73(2): 298-310.
19. MEYER K, et al. Association of the Gut Microbiota With Cognitive Function in Midlife. *JAMA Netw Open*, 2022; 5(2): 2143941.
20. PEREIRA AS et al. Metodologia da pesquisa científica. 2018.
21. REININGHAUS EZ, et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 2020; 12(11): 3422.
22. REITER A, et al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients*, 2020; 12(9): 2575.
23. SOMETTI D, et al. Effects of the antibiotic rifaximin on cortical functional connectivity are mediated through insular cortex. *Scientific reports*, 2021; 11: 4479.
24. SOUZA SC. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 2010; 8(1): 102-6.
25. VAN SOEST APM, et al. Associations between Pro- and Anti-Inflammatory Gastro-Intestinal Microbiota, Diet, and Cognitive Functioning in Dutch Healthy Older Adults: The NU-AGE Study. *Nutrients*, 2020; 12(11): 3471.
26. WATTANATHOMN J, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of an Anthocyanin-Rich Functional Ingredient on Cognitive Function and Eye Dryness in Late Adulthood Volunteers: Roles of Epigenetic and Gut Microbiome Modulations. *Nutrients* 2023; 15(16): 3499.
27. YANG Y, et al. Altered fecal microbiota composition in individuals who abuse methamphetamine. *Scientific reports*, 2021; 11(1): 18178.
28. ZHU Y, et al. The impact of aerobic exercise training on cognitive function and gut microbiota in methamphetamine-dependent individuals in the community. *Physiol Behav*, 2023; 270: 114302.
29. ZORZO RA. Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. *Jornal Internacional de Nutrologia*, 2022; 10 (1): 298–305.