

# Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino

Renato Augusto Zorzo

Professor Assistente, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

Mestre pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Doutorando do Programa de Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

## RESUMO

**Base teórica:** O microbioma intestinal exerce influência vital não somente no funcionamento do Trato Gastrointestinal, mas também na modulação do sistema imune, na sinalização intercelular neuro-endócrina e na comunicação entre o Sistema Nervoso Entérico e o Sistema Nervoso Central, conjunto conhecido como Eixo Cérebro-Intestino.

**Metodologia:** Através de levantamentos nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, este estudo teve por objetivo levantar o conhecimento científico atual acerca das relações entre o microbioma intestinal e o funcionamento do Eixo Cérebro-Intestino.

**Achados:** O microbioma intestinal é estabelecido desde os primeiros dias de vida, e sofre influência de vários fatores externos. Na primeira infância, uma relação de simbiose com o hospedeiro é estabelecida, e a partir de então, o microbioma intestinal exerce intima influência na comunicação do Eixo Cérebro-Intestino, e alterações no seu perfil estão implicadas na gênese de morbidades mentais, como esquizofrenia, depressão, transtorno do espectro autista, além de resposta exacerbada ao stress.

**Conclusões:** Estímulos na vida precoce exercem forte influência na formação do perfil do microbioma intestinal, cujos desdobramentos se estendem por toda a vida do indivíduo. Alterações no perfil do microbioma podem resultar em prejuízo no desenvolvimento em vários sistemas corporais, e em especial no neurodesenvolvimento, aumentando risco de morbidades mentais na vida adulta.

**Palavras-chave:** Microbioma / Eixo Cérebro-Intestino / Neurodesenvolvimento

## ABSTRACT

**Background:** Gut microbiome has an important influence not only in the gastrointestinal function, but also in the immune modulation, intercellular and neuro-endocrine signaling, and in the communication between the Enteric Nervous System and the Central Nervous System, the so called Gut-Brain Axis.

**Methods:** The aim of this paper was to search literature from the databases PubMed, Scielo and Google Scholar to identify recent knowledge regarding the relations between the microbiome and the Gut-Brain Axis function.

**Findings:** Microbiome is established since the very first days of life, and suffers the influence of several external factors. Throughout the first years of life, a symbiotic relationship with the host is established. Since then, the gut microbiome provides a great influence in the communication of the Gut-Brain Axis. Modifications on its profile could be involved in genesis of mental morbidities, like schizophrenia, depression, autism, and also exacerbation on stress responses.

**Conclusions:** Early life stimulations are implicated with the gut microbiome bacteria profile, which outcomes are for life. Modifications in the microbiome profile could result in impairment of the development of several organic systems, specially on neurodevelopment, rising risk of mental diseases in the adulthood.

**Keywords:** Microbiome / Gut-Brain Axis / Neurodevelopment

## INTRODUÇÃO

O intestino humano abriga cerca de 100 trilhões de bactérias, número dez vezes maior do que a quantidade de células que forma todo o corpo humano. O chamado microbioma intestinal é composto por uma massa estimada de 1 kg de bactérias, que pode chegar a compor cerca de 50% da massa fecal, e que se caracteriza por uma complexa população de mais de 1.000 espécies de organismos com estrutura genômica bastante sofisticada. Esse verdadeiro ecossistema integra o mecanismo de homeostase corporal, de forma que distúrbios da microbiologia intestinal estão implicados em muitos aspectos na gênese da saúde e da doença. Em indivíduos saudáveis, o microbioma normal é relativamente estável, e compõe com o hospedeiro uma relação de simbiose.<sup>1</sup>

O Eixo Cérebro-intestino (Figura 1) é o conjunto de complexas vias neurais e gânglios, envolvendo o Sistema Nervoso Central (SNC), o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), além de todo o sistema de comunicação envolvido, como as vias neurais aferentes e eferentes, e também o sistema imune e endócrino de comunicação intercelular. O objetivo desse eixo é integrar importantes centros cerebrais de controle cognitivo e emocional com os gânglios do SNE, possibilitando ampla regulação de vários mecanismos corporais, como sinalização intercelular, ativação imunológica, permeabilidade intestinal e sinalização neuro-endócrina. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal é considerado o centro de controle da resposta e adaptação ao stress de qualquer natureza.<sup>2,3</sup>

Estudos recentes utilizando modelos animais e estratégias como infecções gastrointestinais experimentais, transplante de microbioma fecal e utilização de modelos isentos de colonização intestinal (modelos “germ-free”), vêm demonstrando que a íntima relação do microbioma com o SNE influencia de modo definitivo o funcionamento do Eixo Cérebro-Intestino. Tem sido demonstrado, por exemplo, que a colonização intestinal com certos tipos específicos de bactérias em modelos germ-free foi capaz de modificar o comportamento frente à resposta ao stress. A partir de tais observações, abre-se um horizonte de investigação acerca da influência do microbioma no neurodesenvolvimento, no comportamento, na cognição e na resposta orgânica ao stress.<sup>4,5</sup>

O objetivo deste artigo é revisar o conhecimento científico atual sobre as relações do microbioma intestinal com o funcionamento do Eixo Cérebro-Intestino.

## Metodologia

Revisão de artigos publicados nos últimos cinco anos relacionados ao microbioma e ao Eixo Cérebro-Intestino nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Scielo.

## Desenvolvimento

O perfil do filo de bactérias que compõem o microbioma residente de diversos locais anatômicos obedece a uma distribuição previsível entre as espécies de mamíferos, de acordo com cada parte do corpo colonizada. No intestino humano, por exemplo, os filos mais comumente encontrados são Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria (Figura 2). A própria distribuição desses filos entre si está relacionada a problemas sistêmicos, por exemplo, indivíduos obesos têm população mais numerosa do filo Firmicutes em relação do filo Bacteroidetes, e indivíduos magros têm a relação inversa. O patrimônio genético desta comunidade é bastante complexo e específico, o que levou os pesquisadores a batizá-lo com o termo “Metagenoma”.<sup>6</sup>

Entretanto, apesar de os filos serem previsíveis, as espécies que compõem o microbioma diferem marcadamente de indivíduo para indivíduo, mesmo dentro de uma população saudável. Ao contrário de outros habitats corporais, como por exemplo a saliva, que apresenta baixa variação de espécies dentre indivíduos de mesma comunidade, o microbioma intestinal apresenta alta variabilidade interpessoal, fazendo com que cada pessoa apresente um perfil de microbioma praticamente único. Os motivos que levam pessoas saudáveis a portarem perfis tão diferentes e específicos de microbioma ainda não são totalmente conhecidos, embora fatores como dieta, ambiente, tipo de parto, genética do hospedeiro e fatores relacionados à exposição precoce aos microbiontes exerçam influência definitiva nesta formação.<sup>6,7</sup>

O microbioma intestinal funciona em íntimo contato com o SNE, influenciando seu desenvolvimento e funcionamento. Essas interações são complexas, podendo ser diretas ou indiretas, envolvendo sinalizações originadas em componentes e metabólitos das bactérias do microbioma, ou produtos inter-

mediários do metabolismo do hospedeiro, todos eles capazes de afetar a excitabilidade dos neurônios do SNE, e mesmo a função motora do trato gastrointestinal (TGI). Diferentes cepas resultam em estímulos diferentes e específicos no TGI.<sup>8</sup> Dentre os produtos do microbioma, destacam-se os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): butirato, propionato e acetato. Dentre esses três, o butirato exerce especial papel na sinalização metabólica e na comunicação das células do hospedeiro com o microbioma. Doenças como obesidade, diabetes e doenças inflamatórias intestinais apresentam relação fisiopatológica com o butirato.<sup>9</sup> O microbioma também exerce importante papel na modulação da barreira intestinal, tanto na produção da barreira mucosa, como na integridade das tight-junctions dos enterócitos.<sup>9</sup>

O SNC também é alvo da influência do microbioma intestinal, tanto durante o desenvolvimento quanto no seu funcionamento relativo a vários fatores, inclusive o comportamento. Os AGCC, por exemplo, são capazes de estimular o SNA Simpático e a secreção mucosa de serotonina, influenciando a memória e a capacidade de aprendizado.<sup>3</sup>

Um melhor entendimento do papel do Eixo Cérebro-Intestino é a resposta ao stress e sua relação com outras condições de morbidade mental, como ansiedade, depressão, atraso de desenvolvimento cognitivo e Transtorno do Espectro Autista (TEA).<sup>10</sup> Um estudo envolvendo mais de 100.000 crianças demonstrou que aquelas com diagnóstico de TEA tiveram maior prevalência de problemas intestinais relatados pela mãe, tais quais constipação intestinal, diarreia, intolerância ou alergias alimentares, quando comparadas com crianças com desenvolvimento normal de 6 a 36 meses de idade. Embora a origem dessas interações não esteja totalmente elucidada, levanta-se o questionamento de que a disbiose relacionada aos problemas intestinais relatados exerça influência no neurodesenvolvimento, posto que tais associações já foram demonstradas na literatura.<sup>3,11</sup> Também na resposta ao stress, o impacto do microbioma tem sido estudado. Foi observado que modelos experimentais germ-free mudam seu comportamento de resposta exacerbada ao stress para respostas normais, após serem colonizados com o microbioma adequado.<sup>12</sup> Foi demonstrado também que essa reversibilidade é dependente da idade do animal no momento da intervenção, posto que animais idosos não alteram seu status de resposta ao stress após inoculação dos mesmos probióticos, mostrando que a plasticidade

da regulação neural acontece somente em uma janela específica de idade.<sup>3</sup> Essas observações abrem importantes horizontes não somente acerca do papel do microbioma no comportamento, mas também do impacto de uma possível intervenção terapêutica no controle do stress e de todas as doenças relacionadas a esta resposta orgânica.

Hans Selye foi o primeiro pesquisador a definir stress dentro da esfera biológica. De acordo com este autor (1959), o stress é um elemento inerente a toda doença, que produz certas modificações na estrutura e na composição química do corpo, as quais podem ser observadas e mensuradas. O stress é o estado que se manifesta através da Síndrome Geral de Adaptação, a qual compreende: dilatação do córtex da suprarrenal, atrofia dos órgãos linfáticos e úlceras gastro-intestinais, além de perda de peso e outras alterações. O mesmo autor cita que “não é o stress que nos mata, mas sim a nossa reação a ele”. Essa reação pode ser modulada por fatores genéticos, epigenéticos e também pelo microbioma intestinal, sendo que essa complexa interação de fatores é responsável pela resposta específica e individual ao stress. Segundo este raciocínio, duas pessoas terão duas respostas diferentes ao mesmo estímulo de stress, em função de seu conjunto de expressão genética, epigenética e também da interação do microbioma intestinal com o seu Eixo Cérebro-Intestino. Tais respostas podem ser de reação exacerbada ou de resiliência ao stress, e cada um desses caminhos leva a um tipo de desfecho no organismo, que pode ser deletério (no caso da reação exacerbada) ou de maior tempo de vida com saúde (no caso de resiliência).<sup>13</sup>

Assim como outras doenças não transmissíveis, o padrão de resposta orgânica ao stress pode ser originado em eventos biológicos ocorridos nos primeiros anos de vida, de duas maneiras: ou por efeitos acumulativos ao longo dos anos de exposição, ou pela modificação do organismo quando o estímulo acontece em períodos sensíveis de adaptação ao meio.<sup>14</sup> Experimentos com ratos demonstraram que o funcionamento do organismo é fortemente influenciado por experiências de stress bastante precoces. Filhotes submetidos a estímulo de stress através da separação de suas mães nos primeiros dias de vida, desenvolveram respostas adaptativas bastante diferentes às do grupo controle (ratos mantidos junto de suas mães), tais como aumento do trânsito intestinal, aumento na permeabilidade da mucosa intestinal, aumento

dos níveis plasmáticos de cortisol, intensificação da resposta imunológica, intensificação da sensibilidade visceral e alteração na composição do microbioma.<sup>15</sup> Esses resultados demonstram a importância das experiências precoces de vida na formação do microbioma, e por conseguinte em vários aspectos do neurodesenvolvimento, incluso comportamento e morbidades mentais. Assim como o microbioma está relacionado à resposta ao stress, estímulos estressantes no início da vida influencia o microbioma, fechando assim o ciclo de inter-relação desses sistemas.

Os efeitos do stress no período embrionário também foram objetos de estudo em ratos. Filhos de ratas que foram submetidas a estímulos de stress durante a gestação apresentaram respostas exacerbadas de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, e conseqüente aumento dos níveis de pressão arterial, dados relacionados a intensificação da ativação do SNA Simpático, com desfecho observado de prejuízo cognitivo nesses animais.<sup>16</sup> O mesmo estímulo nas ratas gestantes resultou ainda em desenvolvimento de um microbioma com tendência à presença dos gêneros *Escherichia*, *Serratia* e *Enterobacter*, que são bactérias relacionadas a maior potencial inflamatório, enquanto que o grupo controle (sem estímulo de stress) manifestou maior frequência de *Bifidobactérias* e *Lactobacilos*.<sup>17</sup> Conclui-se que os desdobramentos dos estímulos de stress ante-natal são deletérios por toda a vida.

O período pré-natal é crucial para a formação do microbioma do bebê. A flora primordial que colonizará o intestino do bebê, e que dará origem ao microbioma, é herdada exclusivamente da mãe, e a interação simbiótica com o hospedeiro é estabelecida logo nos primeiros anos de vida. Os primeiros colonizadores exercem importante papel no ecossistema, e têm impacto de longo prazo na composição e atividade do microbioma.<sup>1</sup> Nessa etapa, vários fatores podem influenciar de forma favorável ou desfavorável a sua formação e composição, tais como tipo de parto (vaginal vs cesáreo), idade gestacional, exposição da mãe ao stress durante a gestação, fatores ambientais, alimentação (leite materno vs fórmula), hospitalização e uso de antibióticos, dentre outros fatores externos. A exposição a fatores que impactam negativamente a formação do microbioma pode exercer influência negativa no neurodesenvolvimento, e estas alterações em etapas precoces da vida podem ser a

origem de quadros de doenças mentais que vão se manifestar na vida futura.<sup>18,19</sup> Por exemplo, alguns estudos têm demonstrado a relação entre o parto cesariano e alguns desfechos negativos de neurodesenvolvimento, como o TEA.<sup>20-22</sup> Ainda não se compreendem todos os fatores arrolados em tal relação, porém a modificação do microbioma exercido pelo parto cesáreo pode ser um caminho que direcione a tais desfechos.

Uma das intervenções de maior impacto na composição do microbioma na primeira infância é o uso de antibióticos. Tal classe farmacêutica está relacionado ao aumento da sensibilidade visceral à dor na idade adulta, embora não tenha sido demonstrado que este fator isoladamente influencie outros desfechos, como desenvolvimento cognitivo, ansiedade, imunidade e resposta ao stress. Embora o mecanismo detalhado desta relação não esteja totalmente elucidado, essas observações sugerem que a influência do uso de antibióticos na formação do microbioma influencie a interação deste com as vias neurais ascendentes, resultando em exacerbação na sensibilidade à dor.<sup>23</sup>

Uma forma mais clara de estudar a influência do microbioma no cérebro e no comportamento são as observações feitas em estudos com animais germ-free. Tais estudos demonstraram evidências bastante persuasivas de que esta relação é definitivamente importante, como por exemplo achados de que a presença do microbioma é necessária para o funcionamento adequado do sistema de resposta ao stress, além de desenvolvimento normal da capacidade de socialização e da cognição. Mais ainda, a presença do microbioma é fundamental para a manutenção da homeostase do SNC, através da regulação e controle do sistema inume e da barreira hemato-encefálica. Outras influências importantes do microbioma são a ação na neurogênese, sinapse e sinalização neurotrópica.<sup>24</sup> Foi ainda observado que a animais germ-free apresentavam intensificação da resposta ao stress, aumento de atividade motora e diminuição do comportamento de ansiedade, quando comparados a animais com microbioma normal e com ausência de um tipo específico de espécie no microbioma. Os animais germ-free também apresentaram alterações de funcionamento do hipocampo e de habilidades como memória e aprendizado. Tais alterações foram associadas a anomalia de expressão de genes envolvidos com neurotransmissão em regiões cerebrais específicas de controle da ansiedade. Quando esses animais

foram inoculados com uma única cepa de probiótico (*Bifidobacterium infantis*), observou-se que a resposta ao stress pôde ser normalizada.<sup>25,26</sup> Esses achados mostram não só a fundamentação da íntima relação entre o microbioma e o funcionamento do SNC, mas também abre uma perspectiva de intervenção terapêutica em distúrbios mentais através do uso de probióticos.

Há demonstrações também da influência do microbioma com a integridade das amígdalas cerebrais. Essa região está relacionada com comportamento social, reação de medo e ansiedade, e tem sido foco de estudos sobre neurodesenvolvimento, autismo e ansiedade. Por fim, há também demonstrações da relação do microbioma normal com a neurogênese. Em ratos germ-free, a atividade de vias neurais relacionada às amígdalas está comprometida, de forma que esta interação explicaria alterações de comportamento social e de ansiedade.<sup>27</sup> O microbioma também está envolvido na mielinização e plasticidade do córtex pré-frontal, que é a região cerebral envolvida em várias desordens psiquiátricas, como depressão, esquizofrenia e TEA.<sup>28</sup>

Com todas essas evidências, torna-se inegável afirmar que alterações precoces na vida que se mostrem deletérias à formação do microbioma normal, podem estar relacionadas à gênese de transtornos mentais na vida adulta do hospedeiro, como TEA, esquizofrenia, ansiedade, resposta exagerada ao stress, dentre outros fatores.

### Conclusões

O microbioma intestinal sofre influências externas desde sua formação precoce, como experiências maternas ao longo da gestação, tipo de parto, uso de medicações, etc. O microbioma tem interação íntima com o SNC, que por sua vez exerce influência no SNC e nas vias neurais de comunicação entre esses dois extremos do Eixo Cérebro-Intestino. Evidências sugerem que as alterações do microbioma podem estar relacionadas à gênese de doenças mentais, como TEA, depressão, ansiedade e esquizofrenia, além de resposta orgânica exacerbada ao stress. Os resultados positivos de estudos utilizando transplante de microbioma fecal e implante de microbioma através de probióticos orais têm demonstrado o início de um caminho potencialmente promissor acerca da utilização terapêutica de probióticos em humanos. Entretanto, estudos ainda necessitam ser desenhados a fim de atestar segurança e eficácia em longo prazo deste admirável mundo novo.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scholtens PAMJ, Oozeer R, Martin R, Bem Amor K, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-447.
- El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clin Ther.* 2015 May 1;37(5):954-67.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals Gastroent.* 2015;28:203-9.
- Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol.* 2013 Jun;16(3):240-5.
- Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Sep;25(9):713-9.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Ver Genet.* 2012;13(4):260-70.
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun;486:207-14.
- Hyland NP, Cryan JP. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol.* 2016 Jun 22. pii: S0012-1606(16)30151-8.
- Stilling RM, Van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TTG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: the bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int.* 2016 Jun 23. pii: S0197-0186(16)30174-7.
- APC Microbiome Institute [homepage]. Brain-Gut Microbiome Axis. [Acesso em 08 de julho de 2016]. Disponível em: [www.apc.ucc.ie](http://www.apc.ucc.ie).
- Bresnahan M, Hornig M, Schultz AF, Gunnes N, Hirtz D, Lie KK, et al. Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry.* 2015 May;72(5):466-74.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Ver Neurosci.* 2012 Oct;13:701-12.
- Filgueiras JC, Hippert MIS. A polêmica em torno do conceito de estresse. *Psicologia: Ciência e Profissão.* 1999;19(3):40-51.
- Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA.* 2009 Jun 3;301(21):2252-9.

15. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb 1;65(3):263-7.
16. Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, Edge D, O'Sullivan O, Lomasney KW, et al. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct;60:58-74.
17. Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Mar;53:233-45.
18. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol*. 2010 Apr;21(2):149-56.
19. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014 Sep;20(9):509-18.
20. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 May;56(5):500-8.
21. Al Khalaf SY, O'Neill SM, O'Keeffe LM, Henriksen TB, Kenny LC, Cryan JF, et al. The impact of obstetric mode of delivery on childhood behavior. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015 Oct;50(10):1557-67.
22. Curran EA, Dalman C, Kearney PM, Kenny LC, Cryan JF, Dinan TG, et al. Association Between Obstetric Mode of Delivery and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Sibling Design Study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Sep;72(9):935-42.
23. O'Mahony et al. Early-life antibiotic administration increases visceral pain in adulthood. *Neuroscience*. 2014;277:885-91.
24. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb 23.
25. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75.
26. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3047-52.
27. Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, Shanahan F, Clarke G, Claesson MJ, et al. Microbes & neurodevelopment--Absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun*. 2015 Nov;50:209-20.
28. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Dinan TG, Claesson MJ, Clarke G, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*. 2016 Apr 5;6:e774.

Recebido em 30/08/2016

Revisado em 20/09/2016

Aceito em 30/09/2016

---

**Autor Correspondente:**

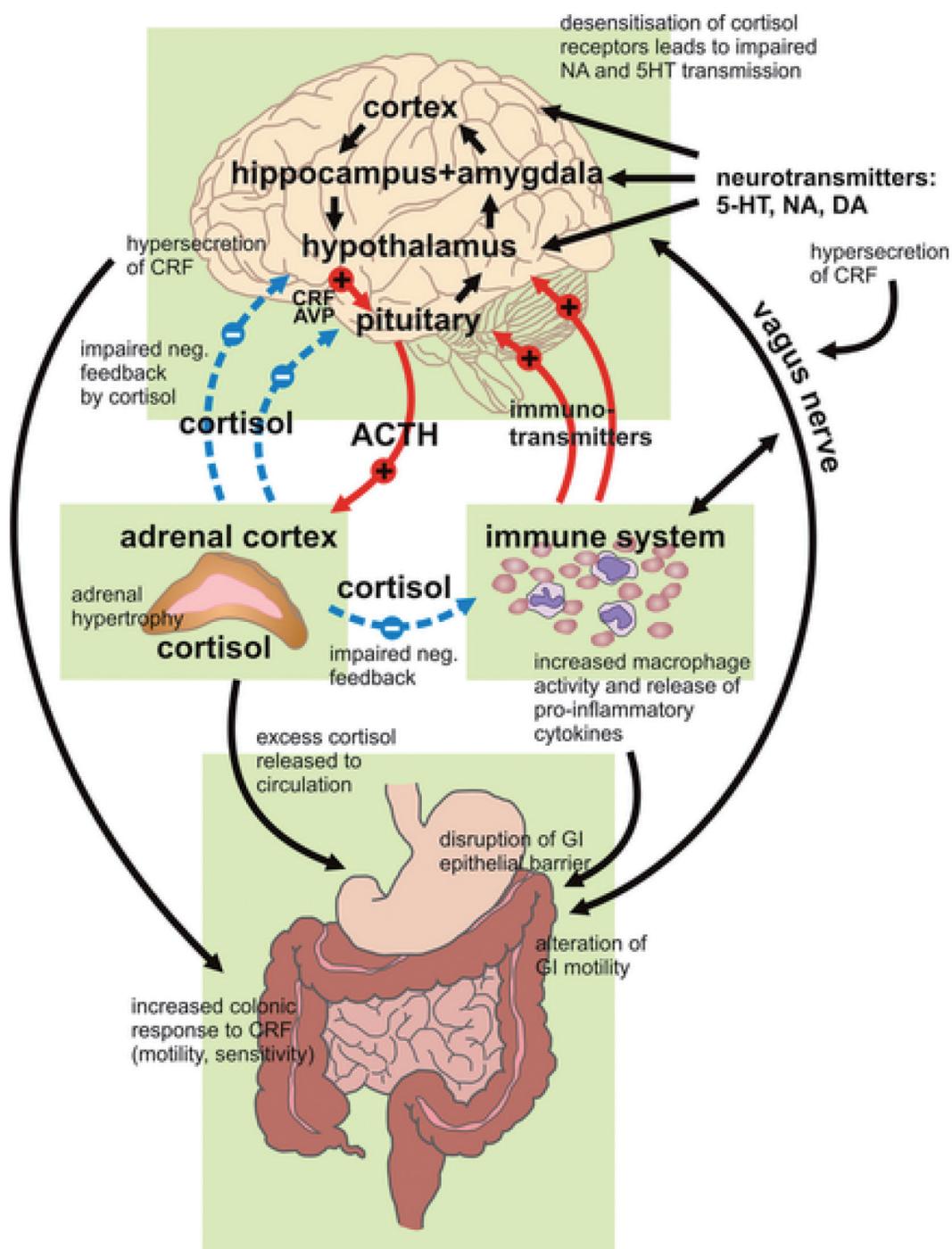
*Carlos Alberto Nogueira de Almeida*

*Rua São José, 2591 - Ribeirão Preto-SP - CEP 14025180*

*Fone: 16 3877 5034*

*Email: dr.nogueira@me.com*

Figura 1 - Eixo Cérebro-Intestino e suas relações com vários sistemas corporais (Cryan e Dinan)



**Figura 2** - Distribuição dos filos do microbioma de acordo com os locais anatômicos na espécie humana (Cho e Blaser, 2012)<sup>5</sup>

