



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

Alteração da microbiota intestinal pelo uso de substâncias terapêuticas e sua influência nos distúrbios neurodegenerativos

Changes in the intestinal microbiota using therapeutic substances and influence in neurodegenerative disorders

Cambios en el microbiota intestinal por el uso de sustancias terapéuticas y su influencia em los trastornos neurodegenerativos

Aléxia Ernestina do Nascimento Sousa¹, Amanda de Carvalho Barbosa¹, Ana Beatriz Novaes Ferreira¹, Ana Luisa Alves da Rocha Costa¹, Beatriz Matos Fernandes¹, Emanoele Batista Rafael¹, Kévine Brandão Araújo Moura¹, Juliana Leles Costa¹, Leandro Dobrachinski¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever a produção científica acerca da alteração da microbiota intestinal pelo uso de substâncias terapêuticas e a influência nos distúrbios neurodegenerativos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. A coleta de dados foi realizada por meio das bases *National Library of Medicine (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com recorte temporal de 2012 a 2022. **Resultados:** Utilizando os descritores estabelecidos, foram obtidos 121 artigos e destes, 34 foram excluídos por não apresentar relação com o tema, 60 por serem revisões, 8 por duplicidade em bases de dados e 1 por estar fora do recorte temporal. Por fim, foram selecionados 18 artigos para composição do grupo amostral. Os resultados foram organizados em três categorias: Importância da microbiota intestinal para o sistema nervoso, substâncias terapêuticas e a alteração da microbiota intestinal e o impacto da alteração da microbiota intestinal nos distúrbios neurodegenerativos. **Considerações finais:** A microbiota intestinal tem um papel fundamental no eixo intestino-cérebro, evidenciando que a disbiose possui relação nas patologias neurodegenerativas. Os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), o β -glucano e probióticos apresentam influencia especialmente na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer, com prevenção, melhora do quadro e retardo da evolução.

Palavras-chave: Doenças neurodegenerativas, Microbiota intestinal, Substâncias terapêuticas.

ABSTRACT

Objective: To describe the scientific production about the alteration of the intestinal microbiota by the use of therapeutic substances and the influence on neurodegenerative disorders. **Methods:** This is an integrative literature review. Data collection was performed using the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (BVS) databases, with a time frame from 2012 to 2022. **Results:** Using the established descriptors, 121 articles were obtained and of these, 34 were excluded for not being related to the theme, 60

¹ Centro Universitário Uninassau de Barreiras (UNINASSAU), Barreiras - BA.

for being reviews, 8 for duplicity in databases and 1 for being outside the time frame. Finally, 18 articles were selected to compose the sample group. The results were organized into three categories: Importance of the intestinal microbiota for the nervous system, therapeutic substances and the alteration of the intestinal microbiota and the impact of the alteration of the intestinal microbiota in neurodegenerative disorders. **Final considerations:** The intestinal microbiota plays a fundamental role in the intestine-brain axis, showing that dysbiosis is related to neurodegenerative pathologies. Short-chain fatty acids (SCFAs), β -glucan and probiotics have a special influence on Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease, with prevention, improvement of the condition and delay of evolution.

Keywords: Neurodegenerative disease, Gut microbiota, Therapeutic substances.

RESUMEN

Objetivo: Describir la producción científica sobre la alteración del microbiota intestinal por el uso de sustancias terapéuticas y su influencia en los trastornos neurodegenerativos. **Métodos:** Esta es una revisión integradora de la literatura. La recolección de datos se realizó utilizando las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), con un marco temporal de 2012 a 2022. **Resultados:** Utilizando los descriptores establecidos, se obtuvieron 121 artículos y de estos, 34 fueron excluidos por no estar relacionado con el tema, 60 por ser reseñas, 8 por duplicidad en bases de datos y 1 por estar fuera de horario. Finalmente, se seleccionaron 18 artículos para componer el grupo de muestra. Los resultados se organizaron en tres categorías: Importancia del microbiota intestinal para el sistema nervioso, Sustancias terapéuticas y la alteración de la microbiota intestinal e Impacto de la alteración del microbiota intestinal en los trastornos neurodegenerativos. **Consideraciones finales:** El microbiota intestinal juega un papel fundamental en el eje cerebro-intestino, demostrando que la disbiosis está relacionada con patologías neurodegenerativas. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el β -glucano y los probióticos tienen una especial influencia en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, con prevención, mejora del estado y retraso de la evolución.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas, Microbiota intestinal, Sustancias terapéuticas.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana é composta por um conjunto de mais de 100 trilhões de bactérias que estão relacionadas com a proteção e desenvolvimento do trato gastrointestinal (TGI), com o metabolismo e a produção de vitaminas B e K, afetando também a fisiologia dos outros órgãos (BECATTINI S, et al., 2016). O sequenciamento genético permitiu a identificação da vasta diversidade e complexidade desta comunidade, incluindo a extensa quantidade de genes que a compõe, sendo esta maior que a encontrada no próprio genoma humano (GUBERT C, et al., 2020; QUIN J, et al., 2010).

A colonização do TGI se inicia após o nascimento, durante o processo de parto e amamentação, posteriormente é adquirida por exposição a fatores externos (SORBONI SG, et al., 2022). Em condições normais, a microbiota é um determinante e regulador da fisiologia corporal. Com o processo de envelhecimento, ocorre redução da diversidade e da estabilidade dos microrganismos, fator este que pode ser agravado a depender do estado de saúde do indivíduo (MONICA F, et al., 2018). Fatores como alimentação, exercícios físicos, estresse e uso de determinadas substâncias podem modificar a microbiota intestinal (GUBERT C, et al., 2020).

A microbiota intestinal exerce um papel fundamental de proteção e funcionamento fisiológico do indivíduo, por isso recomenda-se buscar o equilíbrio entre o ser humano e os seres bacterianos residentes. Assim, um desequilíbrio microbiano pode acarretar perda imunológico e agravamento de vários distúrbios, uma vez que aumento a gravidade das bactérias no TGI e, conseqüentemente, no eixo intestino-cérebro (PAIXÃO LA e CASTRO FFS, 2016).

Recentemente, muitos trabalhos voltados para o estudo da biologia e fisiologia dos distúrbios neurodegenerativos estão buscando o entendimento do eixo intestino - cérebro e a forma como eles se relacionam. Sabe-se que as vias de sinalização desse eixo incluem o sistema nervoso entérico, o sistema imunológico e o metabolismo do triptofano, associado à produção de serotonina e de fatores imunológicos ligados à autotolerância. Ademais, a microbiota está intrinsecamente relacionada a essas vias. Portanto, uma disbiose, desequilíbrio na microbiota intestinal, pode contribuir para o surgimento de doenças neurodegenerativas (CRYAN JF, et al., 2019).

Desse modo, quando há alguma disfunção intestinal devido a alterações na microbiota, ocorre geração de moléculas que se comunicam com o cérebro por meio do sistema nervoso, endócrino e imunológico, acarretando degradação da cognição e função cerebral, características estas da doença de Parkinson e Alzheimer. Tão logo, estudos verificaram que portadores de Alzheimer possuem redução da diversidade da microbiota quando comparados com indivíduos saudáveis (GUBERT C, et al., 2020; CRYAN JF, et al., 2019).

Nesse contexto, a presente pesquisa buscou verificar a correlação das alterações na microbiota intestinal com doenças neurodegenerativas, principalmente quando estas estão associadas ao uso prolongado ou irregular de substâncias que alteram o funcionamento do organismo, uma vez que há uma interferência na modulação das respostas fisiológicas, podendo causar crescimento ou morte das bactérias residentes (ANGELUCCI F, et al., 2019; COSTA TP e MEDEIROS CIS, 2020).

Diante dos estudos apresentados, ressalta-se uma relevância deste trabalho em correlacionar as alterações da microbiota intestinal com o uso de substâncias terapêuticas e os distúrbios neurodegenerativos para a comunidade científica, podendo tornar-se esclarecedor para diagnósticos, prognósticos e prevenções futuras. O objetivo do estudo é descrever a produção científica acerca da alteração da microbiota intestinal pelo uso de substâncias terapêuticas e a influência nos distúrbios neurodegenerativos

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, em que buscou-se analisar e descrever o conhecimento sobre as alterações na microbiota intestinal pelo uso de substâncias e sua influência em doenças neurodegenerativas.

Para tanto, foram utilizadas as bases de dados National Library of Medicine (Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), buscando publicações científicas que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, que estavam dentro do recorte temporal (2012 a 2022), cujos textos encontravam-se disponíveis na íntegra, publicados nos seguintes idiomas: português, inglês e espanhol.

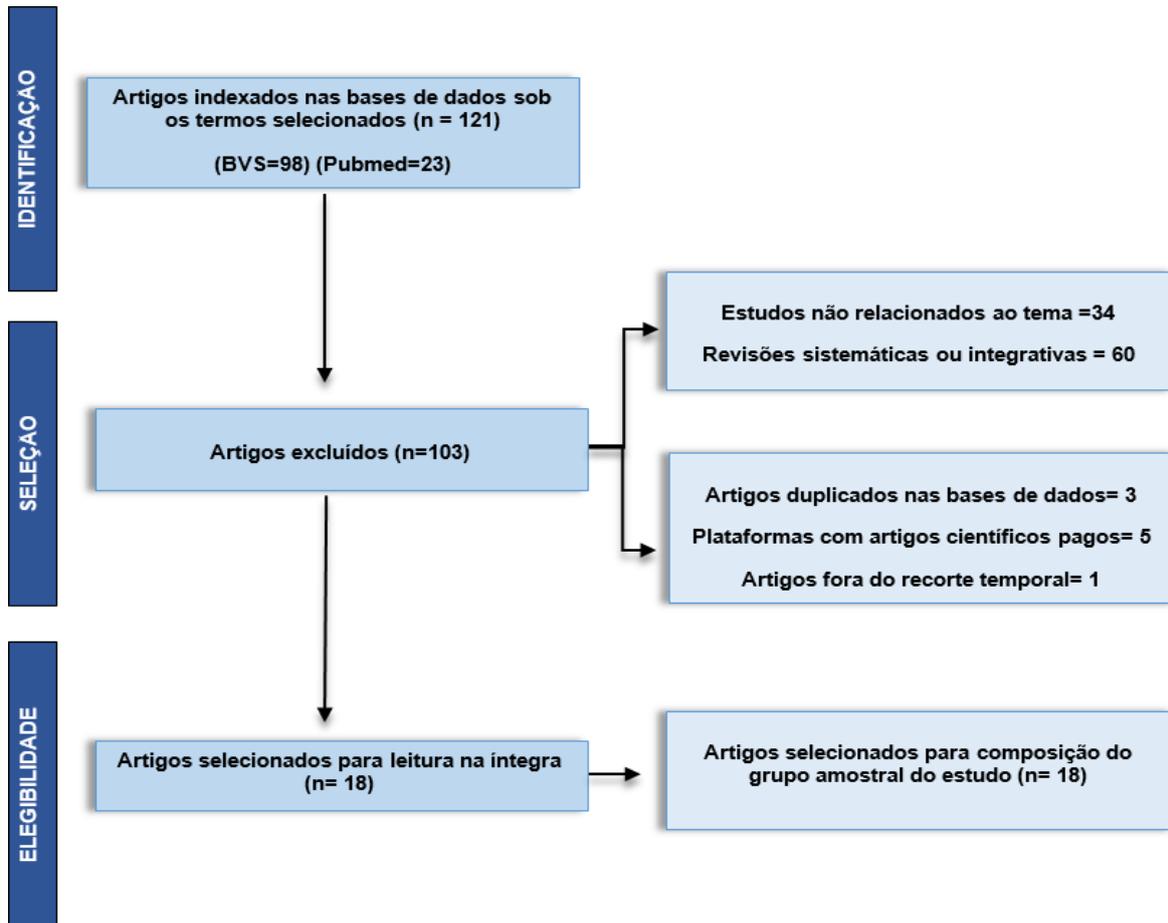
Os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigos publicados fora do recorte temporal proposto, revisões sistemáticas e cartas, artigos que não abordaram o assunto ou temática em algum momento do texto e que estavam em duplicidade nos bancos de dados utilizados.

Utilizou-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “Doenças neurodegenerativas”, “Microbiota intestinal”, “Substâncias terapêuticas”. Para determinação da aproximação dos termos foi utilizado o operador booleano AND. Os artigos selecionados e as informações coletadas foram organizados em um quadro estabelecendo a relação com as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, periódico, proposta do estudo, metodologia e os principais resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada nas bases de dados resultou no total 121 artigos, sendo 98 da BVS e 23 do Pubmed. Foram excluídos 103 artigos por estudos não relacionados ao tema, por serem revisões sistemáticas ou integrativas, além da exclusão por duplicidade em bases de dados, plataformas pagas e artigos fora do recorte temporal. Por fim, foram selecionados 18 artigos para composição do grupo amostral do presente estudo, como explicitado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma referente a metodologia aplicada para a seleção dos artigos utilizados no estudo.



Fonte: Sousa AEN, et al., 2023.

Quadro 1 - Alteração da microbiota intestinal pelo uso de substâncias terapêuticas e a influência nos distúrbios neurodegenerativos.

Periódico	Autores	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados
International Journal of Molecular Sciences	Bonfili L, et al., 2022	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Avaliar a capacidade do tratamento oral SLAB51 em induzir a estabilização do HIF-1 α , analisando também o efeito na expressão de PHD2, juntamente com a inibição da expressão e atividade da síntese induzível do óxido nítrico no cérebro de um conhecido DA modelo animal.	O tratamento com SLAB51 restaurou a concentração plasmática de nitrito e a expressão da proteína iNOS no cérebro dos camundongos, indicando efeitos positivos dessas alterações no estado inflamatório e oxidativo comprometido na DA. O tratamento crônico com probióticos restaurou a expressão cerebral do HIF-1 α , sugerindo um efeito positivo na homeostase do oxigênio e no metabolismo da glicose.
Frontiers in Immunology	Wu J, et al., 2021	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Investigar os efeitos de <i>E. granulosus</i> -ESPs derivados na função cognitiva e no eixo microbiota-intestino- cérebro em camundongos obesos.	A suplementação com ESPs derivados de parasitas melhora as deficiências cognitivas e a disbiose da microbiota intestinal na obesidade induzida por dieta HF.
Gut Microbes	Bhattarai Y, et al., 2021	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Estudar um potencial impacto da microbiota intestinal e da disfunção GI no desenvolvimento de sintomas motores na DP.	A administração de retenona resultou em perda significativamente maior de neurônios TH dentro da região da substância negra em ambos os camundongos (GF e CR). A administração crônica de retenona causa disfunção motora apenas em camundongos CR.
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Murros KE, et al., 2021	Experimental (in vivo)	Mostrar que as bactérias redutoras de sulfato Gram-negativas do gênero <i>Desulfovibriopode</i> desempenham um papel potencial no desenvolvimento da DP.	Todas as amostras fecais de pacientes com DP foram positivas para o gene da [FeFe]-hidrogenase específico do <i>DSV</i> . As bactérias <i>DSV</i> , <i>D. desulfuricans</i> , <i>D. fairfieldensis</i> e <i>D. piger</i> , foram significativamente mais comuns em amostras de DP do que em amostras de controle.
Microbiome	Shi H, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Avaliar o efeito do β -glucano no eixo da microbiota intestino- cérebro e na função cognitiva em um modelo de camundongo obeso induzido por uma dieta rica em gordura e deficiente em fibras (HFFD).	A suplementação de β -glucano atenuou o comprometimento da função cognitiva induzida pela HFFD. O β -glucano preveniu o dano à integridade da barreira intestinal e a introdução na circulação de produtos bacterianos como o LPS, que promovem reações imunes intestinais e sistêmicas e inflamação.

Periódico	Autores	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados
Plos One	Gureev AP, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Estudar o efeito de diferentes concentrações de MB (azul de metileno) no microbioma intestinal de camundongos e sua relação com as habilidades cognitivas.	A terapia MB na concentração de 15 mg/kg/dia melhorou os parâmetros cognitivos em camundongos. Foi demonstrado repetidamente que o aumento no conteúdo de <i>Proteobacteria</i> está associado a certos déficits cognitivos.
International Journal of Molecular Sciences	Kim DS, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Investigar se um extrato de etanol 70% de <i>Tetragonia tetragonioides kuntze</i> (TTK; espinafre da Nova Zelândia) melhorou o déficit de memória em ratos com β -amilóide infundido no hipocampo em um modelo animal com DA.	O extrato de etanol a 70% de TTK melhorou a função de memória com sinalização de insulina hipocampal potencializada, resistência à insulina reduzida e melhorou a microbiota intestinal em ratos infundidos com β -amilóide. O TTK pode modular o déficit de memória alterando a neuroinflamação e a sinalização da insulina no hipocampo através do eixo intestino-microbioma-cérebro.
Molecular Medicine Reports	Liu Y, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Investigar os efeitos do dihidroartemisinina (DHA) no microbioma intestinal de camundongos e determinar suas potenciais atividades biológicas e farmacêuticas.	O DHA pode ter o potencial de aumentar a diversidade das bactérias intestinais e pode induzir respostas anti-inflamatórias e anti-neurodegenerativas através da regulação da composição da microbiota intestinal.
International Journal of Biological Macromolecules	Xu M, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Investigar se os β -glucanos de levedura poderiam aliviar a disfunção cognitiva induzida por depósitos de A β , fosforilação de tau e neuroinflamação, restaurando as funções intestinais, e explorar ainda mais os mecanismos potenciais que associam com melhora da resistência cerebral à insulina.	O efeito benéfico do β -glucano de levedura contra a Doença de Alzheimer induzida por A β pode estar relacionado a restauração do desequilíbrio da microbiota intestinal. O potencial mecanismo para o efeito de melhoria cognitiva pode estar correlacionado com alívio da neuroinflamação e resistência cerebral à insulina.
Journal of Neuroinflammation	Shi H, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Avaliar o efeito dos carboidratos acessíveis à microbiota (MACs) no eixo microbiota-intestino-cérebro e na função cognitiva em camundongos obesos induzidos por	A suplementação com MACs preveniu o comprometimento cognitivo induzido por HF-FD na construção do ninho e nos testes de memória de ordem temporal. No hipocampo, os MACs suprimiram a ativação e inflamação da neuroglia

Periódico	Autores	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados
			uma dieta rica em gordura e deficiente em fibras (HF-FD).	induzida por HF-FD, melhoraram a sinalização da sinapse IRS-pAKT-pGSK3β-pTau da insulina, além da ultraestrutura sináptica e proteínas associadas.
Biomedicine & Pharmacotherapy	Hang H, et al., 2020	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Destacar o papel da neurotoxicidade promovida pela disbiose intestinal na exposição ao Mn.	A exposição ao Mn aumenta a bioacumulação manganês no hospedeiro e a produção de Aβ no cérebro e causa degeneração e necrose do hipocampo. O transplante de microbioma fecal pode aliviar a neurotoxicidade do Mn, moldando a microbiota intestinal.
Plant Foods for Human Nutrition	Shelby LJ. (2020)	Experimental (in vitro)	Avaliar os efeitos neuroprotetores comparativos de equolgenisteína (GEN) e daidzeína (DAI) em células microglias murinas BV2 e células SH-SY5Y humanas e de neuroblastoma.	DAI (10 μM) e EQL (10 e 20 μM) mostraram efeitos citoprotetores diminuindo a citotoxicidade induzida por meios condicionados por LPS-BV2 em células SH-SY5Y. EQL aliviou problemas relacionados à DP induzida quimicamente em células SH-SY5Y e <i>C. elegans</i> .
Beneficial Microbes	Tan FHP, et al., 2020	Experimental (in vitro)	Investigar os potenciais efeitos dos probióticos <i>Lactobacillus</i> correlacionados com doenças neurodegenerativas.	Os probióticos exerceram resultados variados devido à grande quantidade de cepas, contudo, a análise de <i>Wolbachia</i> estava positivamente relacionada a doenças neurodegenerativas.
Cells	Hegelmaier T, et al., 2020	Estudo clínico (in vivo)	Avaliar o microbioma intestinal de pacientes com DP e controles saudáveis, testando se a intervenção dietética sozinha ou a limpeza física adicional do cólon pode levar a alterações do microbioma intestinal na DP.	Foi confirmado um aumento tendencial de <i>Proteobacteria</i> e <i>Firmicutes</i> no intestino de pacientes com DP como um sinal de disbiose. Foi confirmado uma tendência à redução de <i>Prevotellaceae</i> e <i>Bacteroidetes</i> na DP. A falta de butirato foi comprovada na DP e está associada a perturbação da função de barreira e aumento da promoção da inflamação.
Journal of agricultural and food chemistry	Yuan T, et al., 2019	Experimental (in vivo)	Elucidar os efeitos protetores sistêmicos do sesamol nos déficits cognitivos e determinar a possível ligação entre o intestino e o cérebro.	O estudo sugeriu efeitos para prevenção de doenças neurodegenerativas com sesamol, por possuir efeito neuroprotetor.

Periódico	Autores	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados
Applied microbial and cell physiology	Zhen-Zhen S, et al., 2019	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Investigar as interações da curcumina com a microbiota intestinal de camundongos transgênicos duplos APP/PS1	Verificou-se que a administração de curcumina contribuiu para a melhora da aprendizagem espacial e habilidades de memória e reduzir a carga de placa amiloide no hipocampo de camundongos APP/PS1. Além disso, observou-se um total de 8 metabólitos de curcumina biotransformados pela microbiota intestinal de camundongos com doença de Alzheimer, demonstraram exibir capacidade neuroprotetora.
Journal of Alzheimer's Disease	Tauqeerunnis S, et al., 2018	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Explorar se a inclusão de alimentos bioativos na dieta pode afetar os marcadores patológicos centrais da doença de Alzheimer pela modulação da microbiota intestinal.	Observou-se que ingestão de alimentos bioativos (BF) melhorou a cognição e reduziu os agregados de β - amiloide e a hiperfosforilação tau. Além disso, o BF diminuiu os níveis de MDA, de astrócitos e a ativação microglial, PSD-95, sinaptofisina, GluR1 e níveis de proteína ARC em ratos fêmeas transgênicos triplos 3xTg-AD (TG).
Scientific Reports	Minter MR, et al., 2017	Estudo pré-clínico (in vivo animais)	Examinar o impacto das perturbações da comunidade microbiana induzidas pela exposição aguda ao ABX (antibióticos de amplo espectro) exclusivamente durante o período pós-natal em ratos.	Os períodos de desenvolvimento fornecem um período de tempo crucial pelo qual o microbioma comensal molda a imunidade do hospedeiro e mantém implicações importantes para doenças neurodegenerativas. As perturbações da diversidade microbiana induzidas por ABX durante os estágios pós-natais de desenvolvimento coincidem com mecanismos alterados de imunidade do hospedeiro e amiloidose em um modelo murino de DA.

Fonte: Sousa AEN, et al., 2023.

Atuação da microbiota intestinal sobre o sistema nervoso

É entendido que a microbiota intestinal exerce um papel significativo na função cerebral e no desempenho através do eixo intestino-cérebro, e que o desequilíbrio de bactérias na microbiota intestinal, ou seja, a disbiose, é estreitamente relacionada à neuroinflamação e declínio cognitivo. Alguns ensaios clínicos demonstraram que, com o aumento da permeabilidade intestinal, acontece uma hipertranslocação de lipopolissacarídeos para o sangue, que ocasionará uma endotoxemia e posteriormente, induzir um declínio cognitivo (SYEDA T, et al., 2018; BHATTARAI Y, et al., 2021).

A doença de Parkinson (DP), é um distúrbio do sistema nervoso central (SNC) que afeta o movimento, causando tremores nos indivíduos acometidos pela DP, e que está diretamente relacionada à uma queda nos níveis de dopamina, que decorrem em um dos mecanismos da fisiopatologia da doença. Além dos malefícios ao sistema motor do paciente, sintomas gastrointestinais são de grande recorrência em pacientes com DP e pode até mesmo ocorrer antes dos sintomas motores. Ademais, alguns estudos feitos em animais, demonstraram que, mesmo a microbiota intestinal não sendo a principal percussora da doença, é um importante determinante de disfunção motora, podendo agravar o quadro do paciente (BONFILI L, et al., 2021)

A disbiose intestinal é um dos principais fatores que os estudiosos estabeleceram como elemento primordial em patologias neurodegenerativas relacionadas principalmente a idade. A deturpação da permeabilidade intestinal e a barreira hematoencefálica causada pelo aumento da secreção de lipopolissacarídeos e peptídeos amiloides viabilizam o processo de neuroinflamação. No que se refere à Doença de Alzheimer (DA) nenhuma cura está disponível, mas alguns estudos demonstram que o tratamento com bacterioterapia oral pode ser uma abordagem terapêutica benéfica, pois sua estratégia é a modulação da composição da microbiota intestinal e sua técnica pretende neutralizar o início e a progressão da DA, uma vez que é entendido que a formulação da microbiota pode influenciar as vias neuroquímicas (ARTEM PG, et al., 2020). Dessa forma, implicou-se o potencial da microbiota intestinal como um novo alvo terapêutico da DA (ZHEN-ZHEN S, et al., 2019).

Evidências crescentes e a caracterização bem-sucedida da microbiota humana demonstraram significativas correlações entre a microbiota intestinal e a fisiopatologias das doenças cerebrais crônicas, uma vez que desempenha um papel crucial no eixo bidirecional intestino-cérebro, ao integrar as atividades do intestino e do sistema nervoso central. A microbiota intestinal e seus metabólitos podem alterar a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), atravessando-a e possuindo o potencial de exercer respostas pró e anti-inflamatórias, regulando a diferenciação de células T e as respostas imunes e influenciando em processos fisiológicos que vão desde o metabolismo à cognição (TAN F, et al., 2020; WANG H, et al., 2020).

A microbiota influencia a formação da BHE, a neurogênese e a maturação da micróglia, e as bactérias intestinais desempenham um papel na cascata patogênica tanto da DP quanto da DA. Além disso, o microbioma equilibra a homeostase imune periférica e pré-dispõe a suscetibilidade do hospedeiro a doenças autoimunes do SNC. A micróglia e os astrócitos modulam a inflamação e a neurodegeneração no SNC. Assim, a microbiota intestinal pode influenciar a neurodegeneração através da promoção da formação de amiloide ou aumentando as respostas inflamatórias ao amiloide neuronal endógeno (DIANA S, et al., 2020).

Substâncias que alteram a microbiota intestinal e a relação com distúrbios neurodegenerativos.

Os estudos apontam que a dieta Ocidental tende a ser rica em gorduras e que estas causam uma disbiose intestinal associada com a ocorrência de distúrbios neurodegenerativos. Esse padrão alimentar induz aumento da permeabilidade da barreira intestinal, o que permite a translocação de lipopolissacarídeos que podem levar a um estado de neuroinflamação, induzido pelo estresse oxidativo e pelo aumento da resistência à insulina do SNC, bem como a ativação da micróglia e astrócitos, culminando em declínio cognitivo (WU J, et al., 2021; SHI H, et al., 2020; KIM S, et al., 2020; YUAN T, et al., 2019).

Nesse viés, o β -glucano, principal fibra dietética solúvel, e seus carboidratos associados apresentam papel importante na regulação do eixo microbiota-cérebro, especialmente em casos de dietas ricas em gorduras. Eles atuam através da regulação negativa da micróglia e de citocinas pró inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além de melhorar as comunicações sinápticas e aumentar a proteção da barreira intestinal pelo aumento da

camada de muco (SHI H, et al., 2020; SHI H, et al., 2020). Produtos secretórios da larva *E. granulosus* possuem mecanismo similar ao do β -glucano (WU J, et al., 2021). Outrossim, os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) são oriundos da fermentação de fibra dietética pelas famílias bacterianas *Prevotellaceae* e *Lachnospiraceae* e são essenciais para o equilíbrio das funções intestinais, como motilidade e processos imunológicos (HEGELMAIER T, et al., 2020). Dessa forma, o β -glucano também está diretamente relacionado com o aumento dos SCFAs, contribuindo para a restauração da disbiose em patologias neurodegenerativas (XU M, et al., 2020).

De modo semelhante, os probióticos, especialmente cepas de *Lactobacillus*, como *L. plantarum* DR7, atuam positivamente sobre a microbiota intestinal e, conseqüentemente, sobre a evolução da DA. A administração desses suplementos reduz o gênero bacteriano *Wolbachia*, que regula a favor das doenças neurodegenerativas, e aumenta *Stenotrophomonas* e *Acetobacter*, que regulam contra. A partir dessas alterações, os probióticos reduzem a hiperfosforilação da proteína tau, os agregados amiloides e a neuroinflamação, principais marcadores da DA, e concomitantemente melhoram as sinapses, o metabolismo energético e aumentam os fatores neuroprotetores (TAUQUEERUNNISA S, et al., 2018; BONFILI L, et al., 2021; TAN FHP, et al., 2020).

Farmacologicamente, a dihidroartemisinina, derivado da artemisinina, apresenta, por meio de sua atuação sobre a microbiota, atividade anti-inflamatória e anti-neurodegenerativa, inibindo o processo de oxidação, inflamação e acúmulo de proteína β -amiloide na DA (LIU Y, et al., 2020).

Em consonância, foi sugerido que o uso de antibiótico de amplo espectro em curto prazo pós-natal, período fundamental para o desenvolvimento imunológico e neurológico, pode causar perturbações que levam a redução da reatividade glial e de placas amiloides (MINTER MR, et al., 2017). Adicionalmente, o azul de metileno tem sido proposto como uma droga para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, pois em concentração de 15mg/kg/dia melhora as habilidades cognitivas. No entanto, em altas doses, pode causar disbiose pelo seu efeito antibacteriano (ARTEM PG, et al., 2020).

Para mais, a *Tetragonia tetragonoides* (TTK), planta conhecida como espinafre da Nova Zelândia, possui princípios ativos que ajudam na melhoria do metabolismo energético, o que reduz a resistência à insulina e a inflamação e, portanto, regula o déficit de memória na DA (KIM S, et al., 2020).

Já o sesamol, antioxidante derivado do óleo de gergelim, atua na remoção do acúmulo de β amiloide através da ativação dos receptores X do fígado que estimulam a expressão da apolipoproteína E (ApoE), responsável pela degradação enzimática; além disso, aumenta a produção de SCFAs (YUAN T, et al., 2019). Outra substância é a curcumina, extraída da cúrcuma, e seus metabólitos, com o diferencial de que esta regula a quantidade de táxons bacterianos presentes na microbiota, incluindo as famílias *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Lactobacillaceae* e *Rikenellaceae*, as quais possuem relação com a ocorrência de DA (ZHEN-ZHEN S, et al., 2019).

Outro ponto abordado é o equol, um metabólito microbiano da isoflavona daidzeína derivada da soja e penetrável na barreira hematoencefálica, que possui propriedades similares as do estrogênio. Seus efeitos contrários à neuroinflamação da DP são observados principalmente nas células da micróglia. Com isso, age sobre o estresse oxidativo mitocondrial e diminui a neurotoxicidade (JOHNSON SL, et al., 2020).

Por fim, a exposição ambiental ao manganês provoca disbiose intestinal, com redução da variedade de bactérias *Prevotellaceae*, *Fusobacteriaceae* e *Lactobacillaceae*, e alteração do metabolismo da triptamina e proteína tau, bem como acúmulo de β amiloide e necrose do hipocampo, podendo levar ao desenvolvimento de DA ou DP (WANG H, et al., 2020).

Ademais, as bactérias gram-negativas do gênero *Desulfovibrio* estão presentes em amostras fecais de indivíduos com DP. Essas bactérias produzem sulfeto de hidrogênio em quantidades excessivas, lipopolissacarídeo e magnetita, os quais são responsáveis pela agregação da α -sinucleína nas células intestinais enteroendócrinas, chegando até o SNC e prejudicando o sistema dopaminérgico (MURROS KE, et al., 2021).

Efeitos das alterações na microbiota intestinal e os tipos de distúrbios neurodegenerativos

A neuroinflamação induzida por uma dieta rica em gordura, ou que não seja apropriada para a saúde, e o declínio cognitivo em humanos e animais são frequentemente associados à disbiose da microbiota através do eixo intestino-cérebro que inclui os sistemas nervoso central, endócrino e imunológico e é uma rede de troca de informações que conecta intestino e cérebro. Essa inflamação está diretamente ligada à ativação dos astrócitos e micróglia, células imunes residentes do SNC, o que resulta em dano sináptico e comprometimento cognitivo (TAUQEERUNNISA S, et al., 2018).

Uma grande concentração de bactérias pró-inflamatórias no intestino é responsável pela secreção aumentada de lipopolissacarídeos, causando oxidação, deposição de beta-amilóide, resistência à insulina e degeneração neuronal. Logo, a neuroinflamação está relacionada com o aumento da ativação da micróglia, a qual tem como função a vigilância/defesa ativa do tecido cerebral e medular (BONFILI L, et al., 2021).

Dessa forma, em um estado saudável, a microbiota intestinal encontra-se em equilíbrio delicado com o cérebro. Alterações decorrentes de fatores internos ou externos podem levar a distúrbios ou doenças, como DA, DP, transtorno do espectro do autismo, epilepsia e transtorno depressivo maior. Nesse sentido, a importância da função da microbiota intestinal se baseia na produção de alguns metabólitos neuroativos, como neurotransmissores ou seus precursores, que podem afetar as concentrações destes no cérebro (BHATTARAI Y, et al., 2021).

Diferentes tipos de neurônios ou células gliais contêm enzimas específicas que podem catalisar a síntese de neurotransmissores no cérebro. Além disso, alguns táxons bacterianos no intestino também produzem enzimas que podem facilitar essa síntese. Tal relação demonstra que o eixo intestino-cérebro atua em sintonia, uma vez que parte dos neurotransmissores contribuem para as interações mútuas entre a microbiota intestinal e o hospedeiro e a sua síntese é influenciada pelo controle microbiano dos precursores do neurotransmissor (BHATTARAI Y, et al., 2021).

Ademais, a maioria dos precursores de neurotransmissores são aminoácidos (por exemplo, tirosina e triptofano) derivados da dieta, que entram no sangue, são transportados através da barreira hematoencefálica e são absorvidos pelas células produtoras de neurotransmissores correspondentes e posteriormente convertidos em neurotransmissores funcionais, incluindo dopamina, norepinefrina e serotonina, envolvidos em várias funções cerebrais, como movimento, emoção, aprendizado e memória (BHATTARAI Y, et al., 2021).

Em relação a desregulação do eixo intestino-cérebro, a DP se caracteriza como um distúrbio neurodegenerativo progressivo causado pelo acúmulo de alfa agregados de sinucleína e perda de neurônios dopaminérgicos na região da substância negra pars compacta (SNpc) do cérebro, levando a déficits motores clássicos, como bradicinesia, tremor em repouso, rigor e instabilidade postural. Além dos déficits motores, os pacientes com DP também desenvolvem déficits não motores, incluindo alterações olfativas, declínio cognitivo e sintomas gastrointestinais (BONFILI L, et al., 2021).

Abordagens no estilo de vida, principalmente na dieta, podem influenciar o microbioma intestinal, modulando funções cerebrais. Na DA, uma dieta obesogênica com um teor alto de gordura e uma deficiência de fibras é capaz de elevar a produção de citocinas e de proteína tirosina fosfatase (PTP1B) no hipocampo, região da cognição (SHI H, et al., 2020). Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que a dieta ocidental causou alterações na diversidade do microbioma intestinal (YUAN T, et al., 2019).

Em contrapartida, a utilização de probióticos como intervenção natural e dietética confere características positivas para a saúde cerebral. Assim, cepas probióticas específicas são uma estratégia para minimizar a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, como os *Lactobacillus* usados por meio da alimentação que apresentam potenciais efeitos positivos na reversão da DA (TAN FHP, et al., 2020).

Uma outra forma promissora para a DA é a curcumina, uma substância polifenólica natural isolada da cúrcuma, que tende a normalizar a disbiose do microbioma intestinal, garantindo o aumento da diversidade da microbiota e biotransformando uma série de metabólitos alterados nas doenças neurodegenerativas (ZHEN-ZHEN S, et al., 2019).

Na DP, apesar de ter causas desconhecidas, é estabelecido que a microbiota intestinal está relacionada com sua patologia, como a disfunção intestinal e alterações no microbioma (HEGELMAIER T, et al., 2020). A bactéria *Desulfovibrio* (DSV) participa da evolução da DP após sua quantidade exceder um limiar, tendo a capacidade de reduzir de forma dissimilatória o sulfato, utilizando-o como captador de elétrons para respiração e transformando-o em sulfeto de hidrogênio (H₂S). Uma grande exposição a H₂S pode levar a disfunção do sistema nervoso central (SNC) e até a morte (MURROS KE, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos dados expostos no presente trabalho, observou-se que a microbiota intestinal tem um papel fundamental no eixo intestino-cérebro, evidenciando que a disbiose possui relação nas patologias neurodegenerativas. Além disso, vale salientar que, dentre as substâncias que causam mais alterações na microbiota intestinal, estão o β- glucano, SCFAs e probióticos. Essas substâncias causam alterações positivas nos distúrbios neurodegenerativos e apresentam influência especialmente na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer, como prevenção, melhora do quadro clínico e retardo da evolução. Diante disso, verificou-se que há uma relação das alterações na microbiota intestinal com os distúrbios neurodegenerativos, prevalecendo um benefício de determinadas substâncias que auxiliaram nos aspectos patológicos. Entretanto, ressalta-se que há uma necessidade de mais estudos nessa temática, principalmente estudos clínicos com seres humanos, uma vez que se obteve artigos pré-clínicos com animais, necessitando ocorrer a fase teste em humanos para verificar os efeitos diretos das substâncias na microbiota e doença neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

1. ANGELUCCI F, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 2019; 16(108).
2. ARTEM PG, et al. Effect of long-term methylene blue treatment on the composition of mouse gut microbiome and its relationship with the cognitive abilities of mice. *Rev. Plos One*, 2020; 15(11).
3. BECATTINI S, et al. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends in Molecular Medicine*, 2016; 22(6): 458–478.
4. BHATTARAI Y, et al. Role of gut microbiota in regulating gastrointestinal dysfunction and motor symptoms in a mouse model of Parkinson's disease. *Gut microbes*, 2021; 13(2).
5. BONFILI L, et al. Strategic Modification of Gut Microbiota through Oral Bacteriotherapy Influences Hypoxia Inducible Factor-1α: Therapeutic Implication in Alzheimer's Disease. *MPDI*, 2021.
6. CHEN Y, et al. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*, 2021; 13(2099).
7. COSTA TP e MEDEIROS CIS. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, 2020; 19(2): 342-346.
8. CRYAN JF, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Ver.*, 2019; 99: 1877–2013.
9. DIANA S, et al. Polyphenols in the management of brain disorders: Modulation of the microbiota-gut-brain axis. *Rev. Adv Food Nutr Res.*, 2020; 91(1): 1- 127.
10. GUBERT C, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 2020; 134(104621).
11. JOHNSON SL, et al. Equol, a Blood-Brain Barrier Permeable Gut Microbial Metabolite of Dietary Isoflavone Daidzein, Exhibits Neuroprotective Effects against Neurotoxins Induced Toxicity in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells and *Caenorhabditis elegans*. *Plant Foods Hum Nutr.*, 2020; 75(4): 512-517.
12. KIM S, et al. *Tetragonia tetragonioides* Protected against Memory Dysfunction by Elevating Hippocampal Amyloid-β Deposition through Potentiating Insulin Signaling and Altering Gut Microbiome Composition. *Rev. Int J Mol Sci.*, 2020; 21(8).

13. LIU Y, et al. Effects of dihydroartemisinin on the intestinal microbiome of mice. *Molecular Medicine Reports*, 2020; 22(2): 707-714.
14. MINTER MR, et al. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1ΔE9 murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.*, 2017; 7(1): 10411.
15. MONICA F, et al. Changes of intestinal microbiota i early life. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018; 33(6): 1036-1043.
16. MURROS KE, et al. Desulfovibrio Bacteria Are Associated with Parkinson's Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021.
17. PAIXÃO LA e CASTRO FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Ciências da Saúde*, 2016; 14(1): 85-96.
18. QIN J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464(7285): 59-65.
19. SHI H, et al. β -glucan attenuates cognitive impairment via the gut-brain axis in diet-induced obese mice. *Rev. Microbiome*, 2020; 8(1): 143.
20. SHI H, et al. Microbiota-accessible carbohydrate supplement prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *Journal of Neuroinflammation*, 2020; 77.
21. SORBONI SG, et al. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clinical Microbiology Reviews*, 2022; 35(1).
22. SYEDA T, et al. Bioactive Food Abates Metabolic and Synaptic Alterations by Modulation of Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018; 66(4): 1657-1682.
23. TAN FHP, et al. Lactobacillus probiotics improved the gut microbiota profile of a *Drosophila melanogaster* Alzheimer's disease model and alleviated neurodegeneration in the eye. *Benef Microbes*, 2020; 11(1): 79-89.
24. TOBIAS H, et al. Interventional influence of the gut microbiome through dietary intervention and bowel cleansing may improve motor symptoms in Parkinson's disease. *Cells*, 2020; 9(2): 376.
25. WANG H, et al. The gut microbiota confers protection in the CNS against neurodegeneration induced by manganism. *Biomed Pharmacother.*, 2020; 127(110150).
26. WU J, et al. Parasite-Derived Excretory-Secretory Products Alleviate Gut Microbiota Dysbiosis and Improve Cognitive Impairment Induced by a High-Fat Diet. *Rev. Font Immunol.*, 2021.
27. XU M, et al. Yeast β -glucan alleviates cognitive impairment by regulating gut microbiota and metabolites in A β 1 – 42-induced AD-like mice. *Internation Journal Biological Macromolecules*, 2020; (161): 258-270.
28. YUAN T, et al. ApoE-Dependent Protective Effects of Sesamol on High-Fat Diet-Induced Behavioral Disorders: Regulation of the Microbiome-Gut-Brain Axis. *J Agric Food Chem.*, 2019; 67(22): 6190-6201.
29. ZHEN-ZHEN SUN, et al. Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease. *Applied microbial and cell physiology*, 2019; 104(8): 3507-3515.