

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.13>

O papel do eixo intestino-cérebro-microbiota em doenças neurodegenerativas

The role of gut-microbiome-brain-axis in neurodegenerative diseases

Stéfani Lara Galvão¹, Gabriel Felipe Gomes¹, Júlio César Claudino dos Santos²

INTRODUÇÃO

O eixo intestino-cérebro-microbiota é o comunicador entre dois sistemas do nosso corpo, o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC) (SANTOS et al., 2023). Por meio dele, ocorrem interações biológicas e fisiológicas que envolvem e se correlacionam com muitas condições, como doenças neurodegenerativas, ansiedade, esquizofrenia e obesidade (CRYAN et al., 2019; QUIGLEY, 2017). As doenças neurodegenerativas compreendem um conjunto de doenças, de diferentes etiologias, caracterizadas pelo acúmulo de substâncias neurotóxicas que contribuem para o dano neuronal devido à degeneração cerebral. Dentre essas doenças citamos o Alzheimer e o Parkinson que consistem basicamente na deposição de proteínas neurotóxicas em regiões do cérebro humano e assim ocasionam as manifestações clínicas características das doenças neurodegenerativas (ZHANG et al., 2022). Nos últimos anos, observou-se uma correlação causal entre a microbiota intestinal e suas singularidades ligadas a doenças neurodegenerativas, o eixo intestino-cérebro-microbiota (NEEDHAM et al., 2020; ROSARIO et al., 2020; WEI et al., 2022).

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato do autor-apresentador: stefanilara.98@gmail.com

² Docente da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará. Contato: julio.santos@alu.ufc.br

OBJETIVOS

Nesta revisão, elucidamos os mecanismos que permeiam o eixo intestino-cérebro com enfoque em propostas terapêuticas recentes que visam minimizar tal influência em doenças neurodegenerativas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura na base de dados Medline (PubMed), de 2020 a 2023, sobre o Eixo Intestino-Cérebro-Microbiota na Doença Neurodegenerativa. Na base de dados Medline (PubMed), foram encontrados 80 artigos por meio do descritor Mesh “(Neurodegenerative Disease) AND (Brain Gut Axis) AND (Microbiota-Gut-Brain Axis) AND (Nervous System Degenerative Diseases)” dos quais 77 foram incluídos. Como segundo conjunto de critérios utilizamos - exclusão dos resumos de títulos que não abordassem os temas restando 19 artigos.

Utilizando a base de dados BIREME (BVsalud), de 2018 a 2023, foram encontrados 117 artigos por meio do descritor Mesh “(Neurodegenerative Disease) AND (Brain Gut Axis) AND (Microbiota-Gut-Brain Axis) AND (Nervous System Degenerative Diseases)” utilizando os mesmos critérios de exclusão, restando 6 artigos. Além disso, utilizando a base de dados Scielo, foi encontrado 1 artigo através do descritor Mas “(Brain Gut Axis) AND (Microbiota-Gut-Brain Axis). Por fim, 19 artigos originalmente em inglês foram selecionados manualmente e acrescentados conforme sua relevância na síntese das evidências qualitativas.

RESULTADOS

A microbiota presente no corpo mantém o número de outros microrganismos sob constante controle, tendo assim um importante impacto na saúde do indivíduo (CHIU & ANDERTON, 2023). A mesma é constituída por um sistema dinâmico de mudanças e ao mesmo tempo específico de cada pessoa. Esses processos de alteração podem ocorrer sem grande impacto no organismo hospedeiro, mas também

podem levar a sérios danos sistêmicos e alterações metabólicas, afetando também a permeabilidade da barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, afetando a funcionalidade cerebral (WIATRAC et al., 2022; GUBERT et al., 2020). Ou seja, essa quebra da barreira na mucosa gastrointestinal permite que certas substâncias penetrem e alterem algumas funções fisiológicas, levando a uma ativação da resposta imune inata com conseqüente aumento dos níveis de mediadores inflamatórios que estarão diretamente relacionados ao processo de desenvolvimento de certas doenças, como as neuropsiquiátricas (GENEROSO et al., 2021; CHIU & ANDERTON, 2023; FRIED et al., 2021).

Além disso, um número reduzido de bactérias gram-negativas e aumento da permeabilidade intestinal foram identificados na doença de Alzheimer, bem como produção e acúmulo de proteínas amilóides patológicas por alguns residentes intestinais potencialmente patogênicos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Na doença de Parkinson, por outro lado, o microbioma estaria diretamente relacionado ao aumento de um grupo de patógenos oportunistas, redução de espécies anti-inflamatórias benéficas e aumento dos níveis de metabolizadores de carboidratos (PETERSON, 2020). Dessa forma, as células da glia entéricas, por serem semelhantes aos astrócitos, tanto em estrutura quanto em função, podem levar a processos inflamatórios resultando em aumento da permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica, potencializando assim a entrada de substâncias produzidas pela microbiota no SNC, ou seja, acaba tendo um papel crítico na fisiopatologia de doenças gastrointestinais e neurodegenerativas (MURRAY et al., 2022; GIACOMELLI et al., 2017). Nessa inflamação, geralmente causada por disbiose, ocorre a expressão de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta, principalmente em doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (CHIU & ANDERTON, 2023; SANTOS et al., 2023). Assim, a inflamação entérica, principalmente causada por disbiose, pode levar a doenças neurodegenerativas como, por exemplo, DP, direcionando a agregação de alfa-sinucleína e influenciando sua patologia. Isso se deve ao fato de que alterações no microbioma intestinal podem levar a um desdobramento incorreto e agregação anormal da alfa-sinucleína no intestino e acaba não sendo eliminada por mecanismos fisiológicos, sendo então transportada para o SNC através do nervo vago. Portanto, a

disbiose é um potencial desencadeador de DP em um paciente geneticamente suscetível (CHIU & ANDERTON, 2023; SANTOS et al., 2023; PETERSON, 2020; GIACOMELLI et al., 2017).

A modulação terapêutica da microbiota intestinal disbiótica compartilha importantes áreas de oportunidade terapêutica, incluindo tratamento dietético como probióticos, simbióticos e prebióticos que podem aumentar a ativação neuroimune (PETERSON, 2020). Diante disso, existem propriedades nas substâncias prebióticas que têm sido documentadas como benéficas para o organismo porque fazem parte da dieta e são substratos naturais utilizados seletivamente pelos microrganismos hospedeiros divididos em categorias de acordo com o tipo de alimento (GENEROSO et al., 2021; MAWE et al., 2022). Dessa maneira, a suplementação com prebióticos provoca alterações em receptores essenciais para a plasticidade sináptica e função da memória, estando diretamente relacionada à redução da resposta ao estresse, ansiedade e comportamento depressivo (GENEROSO et al., 2021; PETERSON, 2020; DI MEO et al., 2018).

Por outro lado, os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando utilizados em quantidades adequadas, proporcionam um efeito benéfico ao indivíduo. Entre eles, a combinação de *Lactobacillus rhamnosus* com *Bifidobacterium longum* demonstrou melhorar a função cognitiva e o estado metabólico de doenças neurodegenerativas, influenciando a composição de bactérias intestinais com menor permeabilidade intestinal, melhora da função cognitiva, redução da proteína c-reativa, diminuição do dano oxidativo e aumento da defesa enzimática. Por fim, o uso crônico de probióticos tem se mostrado benéfico para o alívio do sofrimento neuropsiquiátrico e, portanto, como um dos agentes moduladores do eixo microbiota-intestino-cérebro (GENEROSO et al., 2021).

CONCLUSÕES

Alterações inflamatórias relacionadas à glia entérica podem causar resultados deletérios à barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, ao cérebro humano, porém dieta, probióticos, simbióticos e prebióticos podem fornecer um fator neuroimune. Nesta revisão, nosso objetivo é demonstrar a atuação do eixo microbiota-

intestinal-cérebro na construção patológica de doenças neurodegenerativas, bem como elucidar associações com fatores intestinais externos e intrínsecos que possam contribuir para um mecanismo de neuroproteção. Assim, é possível indagar sobre o papel agressor e cicatrizante do intestino no cérebro humano e, assim, construir inúmeras possibilidades terapêuticas e profiláticas para a neurociência no campo das doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Doenças Neurodegenerativas; Eixo Cérebro-Intestino; Eixo Cérebro-Microbiota-Intestino; Doenças Degenerativas do Sistema Nervoso.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

CHIU, L. S.; ANDERTON, R. S. The role of the microbiota–gut–brain axis in long-term neurodegenerative processes following traumatic brain injury. **European Journal of Neuroscience**, v. 57, n. 2, p. 400-418, 2023.

CRYAN, J. F.; O'RIORDAN K. J.; COWAN, C. S. M.; SANDHU, K. V.; BASTIAANSSEN, T. F. S.; BOEHME, M.; CODAGNONE, M. G.; CUSSOTTO, S.; FULLING, C.; GOLUBEVA, A. V.; GUZZETTA, K. E.; JAGGAR, M.; LONG-SMITH, C. M.; LYTE, J. M.; MARTIN, J. A.; MOLINERO-PEREZ, A.; MOLONEY, G.; MORELLI, E.; MORILLAS, E.; O'CONNOR, R.; CRUZ-PEREIRA, J. S.; PETERSON, V. L.; REA, K.; RITZ, N. L.; SHERWIN, E.; SPICHAK, S.; TEICHMAN, E. M.; VAN DE WOUW, M.; VENTURA-SILVA, A. P.; WALLACE-FITZSIMONS, S. E.; HYLAND, N.; CLARKE, G.; DINAN, T. G. **The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev.** 2019 Oct 1;99(4):1877-2013.

DI MEO, F.; DONATO, S.; DI PARDO, A.; MAGLIONE, V.; FILOSA, S.; CRISPI, S. New therapeutic drugs from bioactive natural molecules: the role of gut microbiota metabolism in neurodegenerative diseases. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 6, p. 478-489, 2018.

FRIED, S.; WEMELLE, E.; CANI, P. D.; KNAUF, C. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. **Neuropharmacology.** 2021 Oct 1;197:108721.

GENEROSO, J. S.; GIRIDHARAN, W.; LEE, J.; MACEDO, D.; BARICHELLO, T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry** [internet]. 2021 May; 43 (Braz. J. Psychiatry, 2021 43 (3)).

GIACOMELLI, C.; DANIELE, S.; MARTINI, C. Potential biomarkers and novel pharmacological targets in protein aggregation-related neurodegenerative diseases. **Biochem Pharmacol.** 2017 May 1;131:1-15.

GUBERT, C.; KONG, G.; RENOIR, T.; HANNAN, A. J. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. **Neurobiol Dis.** 2020 Feb;134:104621.

MAWE, G. M.; BROWNING, K. N.; MANFREDSSON, F.P.; CAMILLERI, M.; HAMILTON, F. A.; HOLLANDER, J. A.; SIEBER, B. A.; GREENWEL, P.; SHEA-DONOHUE, T.; WILEY, J. W. 2021 Workshop: Neurodegenerative Diseases in the Gut-Brain Axis—Parkinson's Disease. **Gastroenterology**, v. 162, n. 6, p. 1574-1582, 2022.

MURRAY, E. R.; KEMP, M.; NGUYEN, T. T. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: A Review of Taxonomic Alterations and Potential **Avenues for Interventions**. **Arch Clin Neuropsychol.** 2022 Feb 22;37(3):595-607.

NEEDHAM, B. D.; KADDURAH-DAOUK, R.; MAZMANIAN, S. K. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 21, n. 12, p. 717-731, 2020.

PETERSON, C. T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine.** 2020;25.

QUIGLEY, E. M. M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2017 Oct 17;17(12):94.

ROSARIO, D.; BOREN, J.; UHLEN, M.; PROCTOR, D.; AARSLAND, D.; MARDINOGLU, A.; SHOAIE, S. Systems biology approaches to understand the host-microbiome interactions in neurodegenerative diseases. **Frontiers in Neuroscience**, p. 716, 2020.

SANTOS, J. C. C.; LIMA, M. P. P.; BRITO, G. A. C.; VIANA, G. S. B. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis. **Ageing Res Rev.** 2023 Feb;84:101812.

WEI, W.; WANG, S.; XU, C.; ZHOU, X.; LIAN, X.; HE, L.; LI, K. Gut microbiota, pathogenic proteins and neurodegenerative diseases. **Front Microbiol.** 2022 Nov 18;13:959856.

WIATRAC, B.; BALON, K.; JAWIENÍ, P.; BEDNARZ, D.; JEŚKOWIAK, I.; SZELAĞ, A. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4862, 2022.

ZHANG, H.; CHEN, Y.; WANG, Z.; XIE, G.; LIU, M.; YUAN, B.; CHAI, H.; WANG, W.; CHENG, P. Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. **Front Immunol.** 2022 Feb 14;13:785644.