

A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos**The disbiosis of the intestinal microbiota, its association in the development of neurodegenerative diseases and their possible treatments**

DOI:10.34117/bjdv6n8-677

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:31/08/2020

Gabriela Antonioli Nesi

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Maringá - Cesumar

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação - Maringá, Paraná, CEP: 87050-900

E-mail: gabi_nesi@hotmail.com

Mariana Ramos Franco

Acadêmica de Medicina

Instituição: Universidade de Maringá - Cesumar

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação - Maringá, Paraná, CEP: 87050-900

E-mail: maarianafranco@hotmail.com

Lígia Maria Molinari Capel

Docente de Medicina

Instituição: Universidade de Maringá - Cesumar

Endereço: Av. Guedner, 1610, Jardim Aclimação - Maringá, Paraná, CEP: 87050-900

E-mail: lmmolinari13@hotmail.com

RESUMO

A microbiota intestinal é constituída por uma gama de bactérias, que habitam o tubo digestório, sendo essas responsáveis por várias funções como: controle da proliferação de micro-organismos patogênicos, manejo na absorção de nutrientes e modulação do sistema imunológico. É possível encontrar uma comunicação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central através do eixo cérebro-intestino-microbiota, sendo uma relação bidirecional, que pode influenciar no desenvolvimento de patologias. A presente pesquisa apresenta como tema a relação entre a disbiose e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. A metodologia foi baseada em revisão literária construída a partir de fontes de janela temporal recente e segura. A coleta de dados foi realizada a partir de artigos encontrados em bases de dados digitais como Pubmed, Google acadêmico, Scielo, entre outras. A partir da elaboração desse trabalho, foi possível compreender melhor características inerentes a microbiota intestinal, a compreensão entre o desdobramento de doenças neurodegenerativas e a desarmonia da microbiota intestinal; e o papel de terapias medicamentosas para possível tratamento dessas doenças. Além disso, acredita-se que o presente trabalho pode agregar conhecimentos para ciência e sociedade, de forma significativa, visando à extensão do conhecimento sobre esse tema para a área da saúde.

Palavras-chave: microbiota, trato gastrointestinal, disbiose, eixo cérebro-intestino-microbiota, doenças neurodegenerativas.

ABSTRACT

The intestinal microbiota consists of a range of bacteria, which inhabit the digestive tract, which are responsible for various functions such as control of the proliferation of pathogenic microorganisms, handling of nutrient absorption and modulation of the immune system. It is possible to find a communication between the intestinal microbiota and the central nervous system through the brain-intestine-microbiota axis, being a bidirectional relationship, which can influence the development of pathologies. This research presents as a theme the relationship between dysbiosis and the development of neurodegenerative diseases and their possible treatments. The methodology was based on a literary review built from sources of recent and safe time window. Data collection was performed from articles found in digital databases such as Pubmed, Google academic, Scielo, among others. From the elaboration of this work, it was possible to better understand characteristics inherent to the intestinal microbiota, the understanding between the development of neurodegenerative diseases and the disharmony of the intestinal microbiota; and the role of drug therapies for the possible treatment of these diseases. In addition, it is believed that the present work can significantly aggregate knowledge for science and society, aiming at extending the knowledge on this theme to the health area.

Keywords: microbiota, gastrointestinal tract, dysbiosis, gut-brain axis, neurodegenerative diseases.

1 INTRODUÇÃO

A microbiota humana é um conjunto variado de microrganismos que habitam um determinado nicho do corpo humano, como a pele e as mucosas. Também chamado de microflora, esses organismos trazem benefícios mútuos, além de desempenhar funções imprescindíveis para o funcionamento do corpo humano. Estes microrganismos estão distribuídos em diferentes órgãos e tecidos, em uma quantidade tão acentuada que é possível encontrar até dez vezes mais células microbianas que células humanas em um indivíduo hígido (GONÇALVES, 2014). As microbiotas representam uma comunidade ecológica complexa de muita importância para o ser humano, devido a suas influências na fisiologia normal e sua relação com a suscetibilidade a doenças, por meio de suas atividades metabólicas coletivas e interações do hospedeiro. Esses microrganismos ainda possuem a capacidade de intervir sobre o sistema imunológico, sobre a resistência aos patógenos e sobre o aproveitamento dos alimentos (GONÇALVES, 2014).

Segundo Barbosa et al (2010), acreditava-se que a microbiota intestinal começava a colonizar o intestino logo após o nascimento, sendo adquirida através do canal do parto. No entanto, estudos recentes mostram que a implantação e o estabelecimento da microbiota intestinal ocorre desde o período intrauterino e recebe influência tanto de fatores internos, como a microbiota materna e sua translocação para os compartimentos materno-fetais, como fatores externos, como o tipo de parto, o tipo de aleitamento (materno ou artificial), o emprego de antibióticos e outros (PAIXÃO, 2016). Sua instalação é influenciada por vários fatores como idade, dieta, estado hormonal, saúde e higiene pessoal (SOMMER e BÄCKHED, 2013). As bactérias anaeróbias são os microrganismos mais

presentes na microbiota intestinal, juntamente com a participação de mais de mil outros tipos de bactérias distintas, sendo assim, um ecossistema diverso e muito complexo (GUARNER, 2007).

A partir da análise de Quingley (2017), entre os benefícios da microbiota intestinal, é válido mencionar seu papel modulador no eixo cérebro-intestino-microbiota. Estudos afirmam que há uma comunicação entre o trato gastrointestinal, a microbiota e o sistema nervoso central, possuindo assim, em um indivíduo saudável, uma relação harmoniosa na qual todos exercem funções e sofrem influência dos mesmos. Assim, de forma geral, quando há um desequilíbrio em algum dos eixos, há consequências no demais, o que pode levar ao desenvolvimento de doenças. (SILVESTRE, 2016).

A disbiose é um estado onde ocorre desequilíbrio na diversidade da microbiota e há predominância de certas espécies que podem tornar-se patogênicas. Consequentemente, as funções fisiológicas exercidas normalmente pela microbiota são afetadas. No caso da microbiota intestinal, ocorrem alterações na digestão de alimentos, no controle de agentes causadores de doenças e na aquisição de nutrientes. De acordo com a intensidade da desarmonia formada, não só o sistema digestório será afetado, mas os demais também podem sofrer alterações (GONÇALVES, 2014).

Existem evidências crescentes que afirmam que a alteração da microbiota intestinal pode levar a um desequilíbrio do eixo cérebro-intestino-microbiota, traduzindo-se em doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, doença associada ao comprometimento da cognição (SILVESTRE, 2016). De acordo com HU (2016), a microflora intestinal pode modular a função e o comportamento do cérebro, através do eixo microbiota-intestino-cérebro, por isso alterações nesse eixo acabariam implicando no desenvolvimento habitual do homem, podendo assim, ser uma das possíveis causas que levam ao desenvolvimento dessa doença.

O objetivo principal desse estudo é a compreensão dos fatores subjacentes às mudanças na composição e na função da microbiota intestinal, que podem estar relacionados ao desenvolvimento de patologias neurodegenerativas. Espera-se também elencar os possíveis tratamentos a serem utilizados para minimizar seus danos. Este hiato acadêmico motivou o presente estudo.

2 METODOLOGIA

O referente trabalho é uma revisão bibliográfica narrativa a respeito da disbiose e seu papel no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. Com a finalidade de elencar artigos científicos que tratam sobre o tema, foi realizada pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas como: Pubmed, Google acadêmico, Scielo, entre outros. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: microbiota, disbiose, eixo cérebro-intestino-microbiota, doenças neurodegenerativas. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e

espanhol; artigos na íntegra que abordassem a temática e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos quinze anos. Foram excluídos os trabalhos que não faziam associação entre os descritores microbiota, disbiose, eixo cérebro-intestino-microbiota e doenças neurodegenerativas. Foi realizada leitura sistemática, a fim de selecionar o conteúdo a ser utilizado das fontes desejadas, posteriormente, foram elaborados texto, análise e discussão das conclusões obtidas na pesquisa.

3 REVISÃO LITERÁRIA

3.1 ORIGEM, COLONIZAÇÃO, ESTABELECIMENTO E ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL AO LONGO DA VIDA

Há pelo menos duas décadas, estudos referiam que a instalação da microbiota intestinal no ser humano ocorreria somente após o nascimento. Dessa forma, considerava-se que o feto normal era estéril e que, apenas após o parto, suas superfícies e mucosas seriam colonizadas por microrganismos (ALMEIDA, 2009; PAIXÃO, 2016). Essa teoria do nascimento estéril foi derrubada nos últimos anos, quando novas evidências apontaram a presença de bactérias na placenta, no líquido amniótico e no mecônio. Assim, foi possível observar que a microbiota fetal tem como influência a microbiota materna, sendo essa realocada para o feto, via corrente sanguínea, ainda no período intrauterino (PRAKASH, 2011; TADDEI, 2017).

Com base nesses novos estudos, é válido ressaltar que, mesmo existindo o início da implantação de bactérias no trato gastrointestinal (TGI) durante a gestação, será após o nascimento que essa colonização acontecerá de forma notória e crescente, com uma maior carga microbiana, tendo como início a colonização anaeróbica, aeróbica e facultativa, seguida por bifidobactérias (PRAKASH, 2011; TADDEI, 2017). Ademais, foi descrito que, as principais bactérias colonizadoras da microbiota materna, como as do gênero *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, são transportadas para regiões específicas de comunicação materno-fetal e assim, o feto teria habilidade de ingerir esses microrganismos presentes no líquido amniótico (PRAKASH, 2011; TADDEI, 2017). Entretanto, ainda não se sabe ao certo como ocorre esse mecanismo de translocação bacteriana; entre as propostas, Niels (2015) relata que existe a possibilidade de penetração de células dendríticas através do epitélio intestinal.

De acordo com estudos de PAIXÃO (2016), o tipo de parto é essencial para a instalação de uma microbiota saudável para o recém-nascido. O parto vaginal, quando comparado à cirurgia cesárea, apresenta uma maior diversidade de bactérias, sendo estas provenientes da microbiota vaginal, perineal e fecal da mãe, onde há um predomínio de *Lactobacillus* e *Prevotella*. Já na cesárea, existe uma quantidade maior de bactérias associadas a meio ambiente e a microbiota existente na

pele da mãe (bactérias cutâneas comensais), como, por exemplo, *Staphylococcus* e *Propionibacterium*. Desta forma, é coerente afirmar que, pensando na colonização extra-uterina, seria mais vantajoso a realização do parto vaginal, visto que a partir da cesárea o recém nascido seria mais suscetível a interferências do ambiente (NIELS, 2015; TADDEI, 2017). Outros fatores que podem interferir nessa fase inicial da formação do microbioma seriam: utilização de incubadoras com o intuito de isolamento, presença de outros recém-nascidos na maternidade e o tipo de amamentação (ALMEIDA, 2009).

De acordo com Niels (2015), a amamentação também possui importância na implantação da microbiota no recém-nascido, podendo essa ter ação direta, com a presença de bactérias vivas, e ação indireta, com o fornecimento de nutrientes probióticos. O leite materno apresenta uma substância chamada de oligossacarídeo do leite humano (HMO), desempenha um papel pré-biótico e aumenta a diversidade microbiana neonatal. Diante disso, essa substância pode proteger o indivíduo contra bactérias patogênicas e evitar o surgimento de doenças. Outro mecanismo de defesa seriam moléculas protetoras como IgA, lactoferrina e lisozima. Essas possuem como serventia a interação com os patógenos, impedindo sua viabilidade e implantação no lúmen intestinal (NIELS, 2015). Soma-se a isso a carga bacteriana secundária a proveniente da amamentação exclusiva, que seria originada do mamilo da mãe, através dos ductos lactíferos, da pele circundante e das mãos (ALMEIDA, 2009).

A próxima etapa na implantação da microbiota ocorre durante a introdução de alimentos sólidos, que ocorre entre 4 a 6 meses após o nascimento do indivíduo. Com o desmame, ocorre uma modificação na microbiota pré-existente, pois tanto microrganismos quanto enzimas atuantes no TGI, que degradavam somente açúcares do leite materno, deverão sofrer alteração para conseguir degradar açúcares complexos e amido provenientes da alimentação (NIELS, 2015).

Pesquisas recentes afirmam que, a partir dos 3 anos de idade, a microbiota da criança apresenta-se muito semelhante à do adulto (NIELS, 2015). No entanto, é válido ressaltar que, fatores ambientais como uso de antibióticos, região geográfica do indivíduo, controle de higiene, dentre outros, podem afetar o equilíbrio do microbioma e facilitar o desenvolvimento de doenças (TADDEI, 2017).

Com o passar dos anos, os hábitos de vida, exposição a medicamentos, fatores ambientais, higiene, envelhecimento, alterações orgânicas do organismo e comorbidades podem ocasionar mudanças na microbiota e podem aumentar a susceptibilidade à doenças infecciosas (GONÇALVES, 2014). Além do exposto, justificado pelo aumento da necessidade de digerir em contraposição a diminuição do funcionalismo do TGI, a alteração do microbioma é percebida no decorrer dos anos. Nos jovens nota-se o predomínio do filo *Firmicutes*, enquanto nos idosos há

prevalência do filo *Bacteroidetes*. Aliado a isso, é importante salientar ainda que existe uma diversidade inter-individual de cada pessoa (GONÇALVES, 2014).

3.2 COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

O sistema digestório humano é densamente povoado por microrganismos comensais e simbióticos. Dentre eles destacam-se: bactérias, fungos, *archaea* e vírus, contendo mais bactérias que o número de células do organismo humano. Estima-se que existam no trato gastrointestinal (TGI), aproximadamente mil gêneros de bactérias instaladas, em mais de cinquenta diferentes filos (MORAES, 2014), constituindo um ecossistema rico em termos qualitativos quanto em quantitativos (SILVESTRE, 2016).

A composição bacteriana no ser humano não ocorre de forma análoga a todos. Ainda que exista um cerne predominante de espécies, em torno de 80% da microbiota é particular de cada pessoa (SILVESTRE, 2016). Características individuais como fatores genéticos, idade, hábitos alimentares e o modo de nascimento, por exemplo, são cruciais para a particularidade de cada composição (MORAES, 2014). Somando-se a isso, pessoas com doenças gastrointestinais apresentam grandes variações do padrão de composição da microbiota. Por outro prisma, indivíduos hígidos podem manter esse estruturação de microrganismos constante (WAITZBERG, 2009).

A variabilidade e a localização da comunidade microbiana é influenciada, nas diversas regiões do lúmen entérico, pelo peristaltismo e acidez gástrica (SILVESTRE, 2016). A disposição dos microrganismos no intestino delgado é similar a encontrada no estômago, dentre eles destacam-se os gêneros bacterianos: *Lactobacillus* e *Enterococcus*, além de fungos e parasitas. Isso ocorre porque esse local é um ambiente receptor de secreções biliares e pancreáticas que, aliadas a chegada do quimo, resultam em um espaço com características ácidas (MADIGAN et al., 2006). É possível observar uma mudança gradual na acidez, mediante a transição entre o duodeno e o íleo. Porém, é na transição entre o íleo e ceco que o número de microrganismo aumenta de modo significativo, em virtude do aumento do pH, o qual se torna mais alcalino (GONÇALVES, 2014). Seguindo esse raciocínio, o cólon abriga a maioria dos microrganismos que habitam o intestino, isso é justificado pela fisiologia do intestino grosso, onde ocorre a fermentação dos alimentos ingeridos, sendo essa realizada por vários organismos que compõem a microbiota (MADIGAN, 2006).

3.3 FUNÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SEU IMPACTO NA FISIOLOGIA DO HOSPEDEIRO

A superfície mucosa do intestino é composta por uma única camada de células epiteliais, sendo essas, responsáveis por separar a comunidade bacteriana do interior no organismo e

estabelecer uma relação indivíduo-bactéria, entre ambos. Levando em conta que essa relação ocorre de forma mutualística, ambos organismos se beneficiam, favorecendo, especialmente, o organismo do ser humano a desenvolver funções essenciais para a melhor funcionalidade do mesmo e mantendo sua homeostase (BARBOSA, 2010; LANDEIRO, 2016).

Dentre essas funções, é importante salientar sua função imunomoduladora (desenvolvimento do sistema imune inato e adquirido), função nutricional (absorção de nutrientes, metabolismo de lipídios, distribuição da gordura corporal), função antibacteriana ou de resistência (proteção contra a agressão do epitélio e proteção contra agentes patogênicos e xenofóbicos), função de modulação da motilidade intestinal, entre outras. Ademais, o microbioma intestinal é essencial na transmissão de sinais químicos para o cérebro, tendo essa, um papel fundamental no eixo intestino-cérebro (BARBOSA, 2010; LANDEIRO, 2016).

3.4 FUNÇÃO NUTRICIONAL

Sabe-se que são inúmeras as funções nutricionais e metabólicas desempenhadas pelos microrganismos do lúmen intestinal. Uma das funções importantes é a facilitação na absorção de minerais, como ferro, cálcio e fósforo. Além da absorção, a microbiota, principalmente os gêneros *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacilos*, *Clostridium*, *Enterobacterium*, *Veillonella*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, sintetizam algumas vitaminas, como a vitamina K e vitaminas do complexo B, indispensáveis para o metabolismo (BARBOSA, 2010).

Outro papel fundamental, é o “salvamento energético”, processo no qual bactérias oriundas do intestino geram caminhos bioquímicos necessários para a fermentação de substratos, os quais enzimas presentes no lúmen do cólon não consegue digerir (PRAKASH, 2011). O carboidrato é o melhor exemplo, visto que este é fermentado por essas bactérias e é transformado em ácidos graxos de cadeia curta, tornando-se fonte de nutrição para os colonócitos, além de possuir efeito trófico sob o epitélio intestinal e de contribuir para a diferenciação e proliferação do tecido epitelial (PAIXÃO, 2016).

Ainda sobre absorção energética, é importante considerar a biossíntese do ácido biliar, papel também relevante quando pensa-se em microbiota intestinal. Enzimas presentes no microbioma intestinal realizam a biotransformação de ácidos biliares e acabam gerando consequências no metabolismo da glicose e do colesterol, o que implica na quantidade de energia extraída, podendo ser bom para o hospedeiro ou um risco para obesidade e síndrome metabólica (PAIXÃO, 2016; PRAKASH, 2011).

3.5 FUNÇÃO ANTIBACTERIANA, DE PROTEÇÃO OU RESISTÊNCIA

A disposição das células do epitélio intestinal formam uma espécie de “zona estéril” que impede a penetração, a partir superfície, de microrganismos. Essa organização se dá por uma camada de células epiteliais revestidas por um gel muco e uma camada denominada lâmina própria. O muco, desenvolve um papel muito importante nesse processo, pois impede a passagem de metabólitos microbianos e substâncias que são prejudiciais para a circulação do hospedeiro, além de auxiliar no desmembramento dos formadores da microbiota (PAIXÃO, 2016).

O muco é uma barreira física para muitos microrganismos e uma fonte energética para as bactérias que estão espalhadas por toda sua extensão. Entretanto, alguns microrganismos nocivos, habitantes do lúmen, são equipados por fatores de virulência, o que favorece a sua passagem pelo muco e a sua ligação às células epiteliais (PAIXÃO, 2016; PRAKASH, 2011). Em contraposição à isso, as bactérias autóctones possuem como função o impedimento da aderência desses microrganismos patogênicos no TGI, pois elas formam uma barreira mecânica, na qual ocupam os sítios de adesão da mucosa, produzem e secretam antimicrobiano, competindo por nutrientes (PAIXÃO, 2016; PRAKASH, 2011). Vale citar que, a oposição a colonização não é somente causada pela microbiota intestinal em si. Fatores anatômicos e fisiológicos como a salivagem, a descamação e a motilidade intestinal, somados a secreção de imunoglobulinas e de ácidos graxos, influenciam também nessa função (PAIXÃO, 2016).

3.6 FUNÇÃO IMUNOMODULADORA

A relação entre flora normal com o epitélio intestinal do hospedeiro tem como função estimular o sistema imunológico (PAMPOLINI, 2011). As variadas interações e dinamismos são responsáveis por uma constante diversidade no intestino, isso desenvolve um certo obstáculo para a imunidade do hospedeiro (SOMMER e BÄCKHED, 2013). Entretanto, apesar de ser considerada um contratempo à imunidade, a alteração da microbiota importa pois desenvolve e expande os tecidos linfóides, além de regular e manter a imunidade intestinal (GONÇALVES, 2014). No TGI, o desenvolvimento do sistema de defesa se fez necessário para barrar uma resposta exacerbada contra antígenos alimentares, tolerar a microbiota normal que vive de forma comensal com seus hospedeiro e, aliado a isso, identificar organismo estranhos/patogênicos (PAMPOLINI, 2011).

A Placa de Peyer (PP) é um ambiente de agregados linfóides, com células B, T, células dendríticas e macrófagos, onde ocorre contato íntimo entre antígenos e sistema de defesa (GONÇALVES, 2014). Essa placa é rodeada por células M, que estão no epitélio intestinal e resgatam/transportam, do lúmen para o tecido linfóide, os patógenos; rodeiam também a placa, células T, que ativam os linfócitos B (IgA) (GONÇALVES, 2014; PAIXÃO, 2016).

As células apresentadoras de antígenos (células dendríticas - CDs e macrófagos), na normalidade, têm função de apresentação dos antígenos às células T reguladoras (Treg), que desenvolvem mecanismos de tolerância e ativam os linfócitos B para a formação de Imunoglobulina A (IgA) (GONÇALVES, 2014). Os anticorpos IgA fazem contato com uma variada gama de microrganismos e são considerados ideais para a proteção da mucosa intestinal, pois eles não ativam a resposta do sistema complemento e são relutantes em relação a proteólise intraluminal, impedindo que esses se liguem a mucosa e possibilitando que macrófagos e neutrófilos os fagocitem (PAIXÃO, 2016). Vale também ressaltar, outro papel dos anticorpos que se ligam também a toxinas produzidas pelas bactérias para neutralizar o efeito desse produto e assim, evitar infecções (GONÇALVES, 2014; PAIXÃO, 2016).

Sendo assim, o início da resposta imune se dá nas PPs ou nos linfonodos mesentéricos, que expõem as bactérias para o reconhecimento e ativação da defesa (PAIXÃO, 2016). Isso desenvolve uma tolerância imunológica no intestino que é essencial para impedir respostas inflamatórias não desejadas contra patógenos, alimentos ou contra a própria microbiota (GONÇALVES, 2014).

3.7 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Trabalhos mais antigos já compreendiam a existência de uma comunicação entre Sistema Nervoso Central (SNC) e o trato gastrointestinal (TGI), sendo esta comunicação responsável pela melhor funcionalidade do trato digestório. Assim, funções desempenhadas pelo TGI como, motilidade, produção de hormônios, secreção de mucinas, além de componentes imunológicos que agem na mucosa intestinal, são exemplos de que, de fato, essa relação existe (CRYAN, 2019; SILVESTRE, 2016).

O Sistema Nervoso Entérico possui como origem embriológica, a crista neural, composta por uma imensidão de neurônios, os quais fazem parte do sistema nervoso periférico e autonômico, sendo assim, uma rede neuronal complexa, organizada em dois plexos: plexos mioentérico e submucoso, também conhecidos como plexo de *Auerbach* e *Meissner* (SILVESTRE, 2016). Diante disso, o lúmen entérico possui uma forte comunicação entre essa rede neuronal (plexos de *Auerbach* e *Meissner*), as células do sistema imune e as bactérias que compõem a microbiota intestinal e, conseqüentemente, exerce uma forte influência na modulação do SNC (FORSYTHE, 2010). Também é válido ressaltar a grande influência do SNC sobre a microbiota intestinal, visto que este pode, baseado em uma sinalização química simpática e parassimpática, a partir de neurotransmissores, agir sobre o TGI e suas glândulas. O conceito de eixo cérebro-intestino, devido a novas evidências, foi estendido para eixo microbiota-intestino-cérebro, visto que as bactérias presentes no lúmen intestinal exercem papel fundamental na comunicação com o SNC (QUIGLEY,

2017). Esse diálogo harmonioso é considerado essencial para a preservação e homeostase na saúde do ser humano. Alterações no equilíbrio desse eixo, podem gerar disfunções gastrointestinais e/ou no SNC, como, por exemplo, doenças inflamatórias intestinais, perturbações no humor, ansiedade, perturbações no comportamento alimentar, entre outras (SILVESTRE, 2016).

A estabilidade da microbiota tende a acontecer na idade adulta, todavia, caso ocorra a disbiose, ainda existe a possibilidade desta afetar a função e o comportamento cerebral, visto que a poda sináptica e a mielinização não deixam de ocorrer nesse estágio. Durante o envelhecimento, há um declínio gradual da harmonia da microbiota, isso ocorre devido a respostas pró-inflamatórias progressivas e crônicas, que podem ser acompanhadas pela redução do peso cerebral e das funções cognitivas. O comprometimento do sistema imunológico, somado ao aumento do estresse oxidativo e acúmulo de placas amilóides cerebrais são alterações morfológicas cerebrais que podem ser observadas durante o envelhecimento. Tais alterações morfológicas são comuns a algumas patologias desenvolvidas nos idosos, como a Doença de Alzheimer (DA), um tipo de distúrbio de memória associado ao envelhecimento (HU, 2016).

Diante do exposto, é coerente afirmar que distúrbios cerebrais associados ao neurodesenvolvimento, ao envelhecimento e aos distúrbios gastrointestinais podem ser evitados ao manter uma microbiota intestinal hígida durante o estágio de colonização, desenvolvimento e maturação (HU, 2016; SILVESTRE, 2016).

4 DISBIOSE E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

4.1 DISBIOSE - CONCEITO, CARACTERIZAÇÃO, CAUSAS E COMPLICAÇÕES

A disbiose é considerada uma desorganização da microbiota por alguma alteração/desequilíbrio na colonização de microrganismos, em que os organismos patógenos, geralmente primários (*Candida*, *C. difficile*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Citrobacter spp*, *Proteus spp* e *Enterococcus*) exercem predomínio em relação aos microrganismos benéficos (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), sendo alteração prejudicial para a saúde do indivíduo (ALVARENGA, 2016; FERREIRA, 2014). Sendo uma das funções da microbiota, ajudar na manutenção do bem-estar do portador, quando ocorre esse desequilíbrio, o organismo fica suscetível ao crescimento de outros patógenos, e esses agentes podem produzir toxinas que são absorvidas pela corrente sanguínea, predispondo à processos inflamatórios (ALVARENGA, 2016; FERREIRA, 2014). Essas alterações prejudicam a modulação do sistema imune, estimulando, dessa forma, a instalação de doenças autoimunes, atópicas ou inflamatórias (ALVARENGA, 2016).

Pode-se elencar como uma das principais causas da disbiose o uso inadequado de medicamentos, em especial de antibióticos (FERREIRA, 2014). Essa classe medicamentosa tem

como característica um efeito que pode perdurar por muito tempo no organismo, possibilitando atingir tanto a microbiota benigna quanto a maligna, facilitando a multiplicação de fungos que, em virtude de suas toxinas, irritam a mucosa do intestino; e a seleção dos organismos formadores da microbiota, portanto (FERREIRA, 2014; PAIXÃO, 2016). Ressalta-se também os antiinflamatórios hormonais e não hormonais, e os laxantes como causadores de disbiose (FERREIRA, 2014).

A ingestão excessiva de alimentos industrializados, contato com toxinas ambientais e doenças como câncer, síndromes de imunodeficiência, diverticulose, disfunções hepatopancreáticas e estresse também favorecem a disbiose (FERREIRA, 2014). O pH intestinal tem grande influência nesse processo, pois muitas vezes o estômago não está ácido o bastante para fazer a destruição de organismos prejudiciais ao hospedeiro, e esses são deglutidos com o alimento (FERREIRA, 2014). O estresse também influencia na disbiose, pois faz com que ocorra a queda da imunidade e com isso os microrganismos oportunistas que mais se adaptam a este pH se proliferam (FERREIRA, 2014). Uma baixa ingestão de fibras pode alterar a homeostase da microbiota também, pois as bactérias benéficas utilizam desse tipo de substrato para produzir ácidos graxos de cadeia curta. Caso não ocorra a oferta suficiente de fibras não ocorre a fermentação e conseqüentemente acontece a diminuição dos agentes benéficos (FERREIRA, 2014). Outros motivos que podem levar a esse desequilíbrio são: idade, falta de interação simbiótica entre hospedeiro e parasita, tempo de trânsito intestinal, imunidade do hospedeiro, ausência de minerais importantes para o organismo como vitaminas, ácidos graxos (FERREIRA, 2014; PAIXÃO, 2016).

Leva-se em consideração também a integridade intestinal como fator essencial para equilíbrio da microbiota (ALMEIDA, 2009). Quando a mucosa é rompida pode aumentar a permeabilidade do intestino, fazendo com que alimentos, toxinas ou microrganismos possam adentrar no tecido (ALMEIDA, 2009). O desequilíbrio é um agravante quando combinado - ou quando provoca outros distúrbios, como o aumento da permeabilidade ou constipação intestinal; uma microbiota anormal quebra peptídeos de forma inadequada e absorve toxinas do lúmen, o que induz o aparecimento de patologias (ALMEIDA, 2009; PAIXÃO, 2016).

Esse processo de desregulação tem como uma das conseqüências a aniquilação das vitaminas, fazendo com que algumas enzimas dependentes deixem de trabalhar (FERREIRA, 2014). A disbiose está ligada ao desenvolvimento de inflamações da mucosa do intestino promovendo doenças, como a Síndrome do Cólon Irritável (SCI), onde se nota o processo de fermentação ocorrendo de forma irregular no cólon (FERREIRA, 2014). Pode-se dizer que são pouquíssimas as doenças que não estão de alguma forma ligadas a este distúrbio, o supercrescimento de bactérias patogênicas desequilibra tanto a função intestinal que afeta a secreção dos órgãos que a constitui, isso resulta em insuficiência pancreática, biliar e escassez de ácido clorídrico (ALMEIDA, 2009).

Ocorre também o comprometimento de ações que depende do SNC, tendo em vista a relação entre os sistemas através o eixo intestino-cérebro, pode ocorrer a queda na criação de serotonina e a instalação de doenças neurodegenerativas (ALMEIDA, 2009).

4.2 AUTISMO

O espectro autista é caracterizado por complicações como o comprometimento da comunicação (verbal e não-verbal) e de interação social; como também pela presença de ações repetitivas e restritivas (DA SILVA, 2017). Muitos fatores são elencados como possíveis causas para o surgimento desse transtorno, como por exemplo a herança genética ou fatores ambientais, entretanto ainda não se tem certeza sobre a verdadeira razão desencadeadora (LANDEIRO, 2016).

O fato de sintomas gastrointestinais como obstipação, diarreia, desconforto abdominal e flatulência serem comuns nos portadores, faz com que a disbiose da microbiota intestinal se torne uma das possíveis etiologias para o transtorno (LANDEIRO, 2016). De acordo com o autor, estudos comparativos entre a microbiota de crianças saudáveis e de crianças que portavam autismo observaram que crianças portadoras tinham maior concentração das espécies *Clostridium histolyticum* e *Lactobacillus* menores concentrações das espécies *Bifidobacterium* e *Enterococcus* nas fezes, notou-se também que os sintomas gastrointestinais eram mais intensos nestas. Outra diferença observada foi que as crianças autistas apresentavam nas fezes níveis maiores de ácidos graxos de cadeia curta - substâncias neuroativas, produzidas pela microbiota intestinal, que conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, exercendo influências nas ações do indivíduo (SOUZA, 2019). A condição de disbiose também é apta de levar à superprodução de ácido propiônico, esse atinge a circulação sanguínea chegando ao cérebro e desencadeando uma neuroinflamação e mudança da composição lipídica do meio (DA SILVA, 2017). Sabe-se também que, crianças portadoras da patologia em questão, apresentam falta de aminoácidos como a tirosina e o triptofano - antecessores de neurotransmissores (DIAS, 2016). De acordo com Landeiro (2016) esses compostos, em geral, têm suas produções alteradas, exercendo efeitos nefastos na função cerebral e induzindo alterações no comportamento do indivíduo. Portanto, os microrganismos da microbiota, e os compostos produzidos por esses, podem ser um fator influente para que o hospedeiro desenvolva comportamentos sociais coerentes ou, também, podem ser uma das etiologias associadas ao autismo (GONÇALVES, 2014). Por fim, deve-se destacar que muitas das crianças acometidas fazem uso de dietas específicas, utilizam muitos antibióticos e sofrem por ansiedade, o que pode ter interferência na composição da microbiota; sendo assim, não se pode concluir se a disbiose é a causa, influência ou consequência do transtorno (DA SILVA, 2017).

4.3 DEPRESSÃO

A depressão é uma doença comum que prejudica a vida dos portadores e se caracteriza por estado de tristeza, apatia e a perda de capacidade de sentir prazer, podendo causar também pensamentos suicidas (DA SILVA, 2017). O que se sabe é que essa patologia se associa ao aumento de citocinas pró inflamatórias (IL-1, IL-6,) e fator de necrose tumoral, mudança no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), alteração no sistema imune, *turnover* de monócitos e aumento nos níveis de corticosterona (LANDEIRO, 2016). Sabe-se que, espécies de bactérias como *Bifidobacterium e Lactobacillus spp.*, fazem associação com transtorno de humor, por meio de mecanismos que amparam a empatia cognitiva e o autojulgamento, sendo assim, o desequilíbrio desses microrganismos podem ter relação com o desenvolvimento da depressão (SOUZA, 2019). Em um estudo com humanos observou-se que 40 pessoas com depressão e 30 pessoas saudáveis, onde os doentes apresentavam maiores níveis de *Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria* e níveis menores de *Firmicutes* (DA SILVA, 2017). Outro estudo com 1.070 pessoas constatou que espécies de *Faecalibacterium, Coprococcus e Dialister* foram encontradas povoando o microbioma intestinal, fazendo relação com boa qualidade de vida e que estariam ausentes nos indivíduos depressivos que não fazem tratamento; enquanto isso, espécies de *Butiricococcus* foram relacionadas a tratamento para a depressão (VALLES-COLOMER, 2018). Visto que a microbiota intestinal tem influência sobre sistema de defesa do portador e funcionamento do HPA (eixo hipotalamo hipofise adrenal), percebe-se que pode existir uma relação sobre disbiose e depressão, mas isso não quer dizer que ela seja necessária para desenvolver a doença (DA SILVA, 2017).

4.4 PARKINSON

Doença de Parkinson é uma patologia, comumente encontrada em idosos, que se manifesta na maioria das vezes por padrão de movimentos anormais, que limita as atividades diárias dos portadores (SOUZA, 2019). É uma doença neurodegenerativa, sem cura, com sintomas motores (rigidez, tremores, instabilidade postural, bradicinesia, alteração de marcha) e sintomas não motores (alterações gastrointestinais, olfatórias, urogenitais, cardiovasculares), que se caracteriza por acumulação e agregação da proteína alfa-sinucleína, perda de neurônios dopaminérgicos juntamente com formação de corpos de Lewynasubstância negra do SNC (LANDEIRO, 2016). De acordo com Da Silva (2019), pessoas com Parkinson mostram uma população de microrganismos desequilibrada e uma inflamação gastrointestinal, em que as bactérias benéficas como as *Prevotellaceae* encontram-se diminuídas e as patogênicas como *Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Escherichia sp* aparecem aumentadas. Após análise dos doentes, pode-se afirmar que, a redução de *Prevotellaceae* desencadeia uma diminuição na produção de mucina -

proteína importante para formação de barreira contra agentes patógenos - e isso pode ocasionar disbiose e predição da doença Parkinson (SALGUEIRO, 2019). Sabe-se também, que a microbiota intestinal possui influência sobre neurônios entéricos e sobre a secreção celular de proteína alfa-sinucleína; quando em desequilíbrio e, por infecções e inflamação do trato gastrointestinal, há um gatilho para alteração de produção e expressão da proteína em questão, e isso predispõe a neurodegeneração do SNE, além da progressão intestino-cérebro através do nervo vago, que introduz alfa-sinucleína em estruturas superiores do sistema nervoso (SILVA, 2017). Tal progressão, junto com a neuroinflamação, leva a neurodegeneração de neurônios produtores de dopamina, mas esse processo pode demorar cerca de duas décadas até provocar resultados (SILVA, 2017). Conseqüentemente, ocorre diminuição da síntese de dopamina, o aparecimento dos sintomas motores, mudanças no trânsito intestinal/obstipação e complicações em nível de SNC nas estruturas que dão inervação parassimpática para o intestino (LANDEIRO, 2016). Um estudo realizado, a fim de comprovar a real participação do Nervo Vago na doença, analisou doentes submetidos a vagotomia total ou seletiva; verificaram então que os doentes submetidos a vagotomia seletiva apresentam uma ameaça para desenvolver a doenças de forma semelhante a população geral, e os que passaram pela vagotomia total tinham menor risco, portanto esses resultados sugerem que o nervo vago está realmente envolvido com a patologia da doença (SALGUEIRO, 2019).

4.5 DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é definida como uma doença neurodegenerativa crônica, rápida e progressiva, qualificada pela perda de memória, incapacidade de realizar atividades normais da rotina diária e com a presença de mudanças comportamentais (MANCUSO, 2018). Essa doença está associada ao acúmulo de miofibrilas e oligômeros beta amilóides dobrados, juntos com emaranhados neurofibrilares formados de proteína tau fosforilada, sendo estes presentes no córtex cerebral e em outras regiões cerebrais (PISTOLATTO et al., 2016). Ainda, é caracterizada como uma das formas mais comuns de demência em idosos, que resulta na deterioração de diversas funções cognitivas como memória, pensamento, linguagem e comportamento (HU, 2016; LANDEIRO, 2016).

Estudos atuais afirmam que a disbiose pode colaborar para o desenvolvimento da DA, principalmente, em relação a ativação de citocinas pró-inflamatórias, levando ao aumento da permeabilidade intestinal e ao desenvolvimento da resistência insulínica, que também está relacionada com a fisiopatologia encontrada na DA (PISTOLATTO et al., 2016). Assim, uma inflamação intestinal pode levar ao aumento da permeabilidade intestinal, o que gera uma absorção não seletiva de moléculas, sendo essas responsáveis pelo desenvolvimento de respostas sistêmicas

múltiplas, podendo interferir no SNC (SILVESTRE, 2016). A microbiota intestinal é apta para produzir e secretar imunógenos, lipopolissacarídeos (LPSs), misturas amilóides, entre outras substâncias. Assim, os amilóides bacterianos possuem a habilidade de ativar vias especializadas que possuem papel fundamental na neurodegeneração e patogênese da DA (PISTOLATTO et al., 2016).

Ademais, é válido ressaltar o papel da dieta e de nutrientes específicos, visto que esses podem influenciar a produção e agregação das proteínas amilóides, sendo estas fortemente ligadas ao desenvolvimento da doença (LANDEIRO, 2016; PISTOLATTO et al., 2016). Como exemplo, os ácidos graxos polinsaturados ômega 3, ácido docosahexanóico e ácido eicosapentanoico absorvidos pelo intestino, em casos de pacientes com DA, constatou-se que tais substâncias encontram-se reduzidas. Isso pode ser explicado pela má absorção desses ácidos, devido a uma microbiota fragilizada e desregulada (LANDEIRO, 2016).

Em relação a permeabilidade intestinal e a DA, estudos relatam que pacientes com Alzheimer possuem níveis mais elevados de LPS do que indivíduos saudáveis, o que sugere que a microbiota intestinal participa na patogênese desta doença. Ainda, afirmam que os LPS ou endotoxinas oriundos das bactérias possuem capacidade de estimular uma extensa resposta inflamatória, caso essas consigam atingir a corrente sanguínea (HU, 2016). Em um indivíduo hígido, os LPS não conseguem chegar na corrente sanguínea, pois são bloqueados pela barreira intestinal. Já em um indivíduo com uma barreira intestinal danificada, ocorre um aumento da permeabilidade e essas substâncias conseguem atravessá-la, levando a um quadro de inflamação (HU, 2016).

Por fim, evidências atuais sugerem uma relação direta da microbiota intestinal à produção de neurotransmissores, o metabolismo e a DA. Estudos em pacientes com DA detectaram que os níveis inferiores de GABA no córtex frontal, temporal e parietal apresentam-se diminuídos (LANCTÔT, 2004). Nesse contexto, como já proposto, as bactérias que habitam o intestino, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* emetabolizam o glutamato, formando o GABA, sendo esse essencial para a cognição do ser humano (HU, 2016). Dessa forma, foi sugerido que quando o microbioma intestinal encontra-se alterado e ocorre uma redução na concentração dos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, ocorre uma diminuição da produção desse neurotransmissor e, conseqüentemente, ocorrem alterações cognitivas (HU, 2016).

4.6 POSSÍVEIS TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DE PATOLOGIAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÃO DO MICROBIOTA INTESTINAL

Sabe-se que a microflora intestinal, tem grande influência na doença e também na saúde do hospedeiro, principalmente quando uma disbiose se estabelece e ocasiona um desequilíbrio dos microrganismos residentes (PAIXÃO, 2016). Pensa-se que, com a conservação de uma flora

intestinal sadia, pode-se prevenir e tratar patologias, em especial as doenças neurodegenerativas; entre as terapias disponíveis podemos destacar: probióticos, psicobióticos, prébióticos, simbióticos, mudanças nos hábitos alimentares e transplante fecal (SILVESTRE, 2016).

Probióticos são microrganismos vivos e benéficos a saúde que promovem a estabilidade da microbiota normal quando oferecidos em quantidades corretas - concentrações maiores ou iguais a 10^7 unidades formadoras de colônia/g ou mL (UFC/g ou UFC/ml) do conteúdo - (FERREIRA, 2014; SIQUEIRA et al., 2020). Contam com inúmeros mecanismos de ação contra hospedeiros patológicos, além de serem resistentes a atuação de enzimas digestivas e possuem habilidade para se aderir ao epitélio, visando posterior colonização (GONÇALVES, 2014). Isso barra o processo de proliferação das bactérias nocivas, favorece a digestão através da fermentação dos carboidratos não digeríveis e revigora o sistema imunológico por regulação na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, induzem desenvolvimento nas ações do IgA, aumento na geração de anticorpos, células NK e células T (ALVARENGA, 2016 e PAMPOLINI, 2011). As principais espécies encontradas são os *Lactobacillus* e os *Bifidobacterium*, consegue-se obter esses microrganismos através da alimentação (iogurtes, leite fermentado, queijos) ou fármacos (cápsulas ou sachês) (GONÇALVES, 2014).

Psicobióticos correspondem à uma gama de organismos vivos dentro dos probióticos que cedem benefícios aos portadores de saúde mental (LANDEIRO, 2016). Além de terem interações com as bactérias do TGI comensais, esses organismos têm função de metabolizar substâncias ingeridas e fabricar compostos neuroativos, como serotonina, glutamato, fator neurotrófico derivado do cérebro, GABA, entre outros; esses vão agir no eixo intestino-cérebro, exercendo efeito em nível de ansiedade, funções cognitivas, processo de aprendizagem, memória e humor (DE CARVALHO FURTADO, 2018). As primeiras espécies usadas como psicobióticos incluem *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, onde observou-se que tratamento com essas estratégias pode melhorar a vida dos pacientes que possuem depressão e ansiedade (DO NASCIMENTO, 2020).

Prebióticos são definidos como substâncias alimentares não digeríveis, de origem vegetal que, por estimular de forma seletiva o crescimento de algumas bactérias do TGI, são benéficas ao hospedeiro (GONÇALVES, 2014). São organismos que modificam a função da microbiota residente, gerando proliferação de bactérias benéficas e proeminência dessas em relação às bactérias patológicas (FERREIRA, 2014). Acredita-se que esses compostos promovem o desenvolvimento de microrganismos comensais, ajudam no esvaziamento gástrico e na motilidade do TGI (PAIXÃO, 2016). Além disso, diminuem a atividade dos xenobióticos, trabalham na modulação do sistema imune e na fabricação do muco no TGI, estimulam produção de hormônios de origem intestinal, reduzem pH intestinal, regularizam produção de glicose e lipídios produzidos pelo fígado e

modulam homeostase da microbiota intestinal, diminuindo a disbiose (ALVARENGA, 2016). Geralmente são encontrados na forma natural nas raízes e sementes de cebola, alho, chicória, aspargo, tomate, grãos de soja e cevada; além disso féculas, açúcares não absorvíveis oligossacarídeos e álcoois do açúcar também podem ser inseridos na dieta e considerados como prebióticos (FERREIRA, 2014). Os principais exemplos de prebióticos são: inulina, lactulose, oligofrutose, galacto-oligossacarídeos (GONÇALVES, 2014).

Simbióticos são definidos pela combinação de prebióticos e probióticos, sendo usados de maneira sinérgica (ALMEIDA, 2019; SILVESTRE 2019). Aparentemente, sua ação possui maior eficiência comparando-se ao uso desassociado desses, no entanto, nem todas as combinações apresentam-se vantajosas (SILVESTRE, 2019). Iogurtes, queijos, bolachas e papas infantis são exemplos de simbióticos comuns encontrados no mercado, com sua composição baseada em Bifidobactérias com galacto-oligossacarídeo e com fruto-oligossacarídeo e o *Lactobacillus* com lactitol (ALMEIDA, 2019; SILVESTRE 2019). De uma forma geral, os simbióticos são aptos em oportunizar o restabelecimento de uma microbiota hígida, melhorando a implantação e sobrevivência das espécies concedidas (ALMEIDA, 2019). Além disso, Almeida (2019) propõe que os simbióticos ainda podem regenerar a mucosa intestinal, evitando o desenvolvimento de câncer e a incidência de infecções sistêmicas, mecanismo baseado na translocação bacteriana.

Segundo Gonçalves (2014), a dieta é uma condição essencial no quesito de uma microbiota hígida e que, quando desequilibrada, pode gerar inúmeras repercussões, previamente citadas durante esse trabalho. Para a prevenção e o tratamento da disbiose, a dietoterapia deve constituir uma reeducação alimentar no paciente, evitando assim, a alta ingestão de carnes vermelhas, leite e derivados, açúcar, ovos e processos industrializados (ALMEIDA, 2019). O elevado consumo de fibras possui função importante, pois, mediante a sua fermentação, inibem o crescimento celular e a diferenciação de células em casos de câncer colorretal, além de diminuir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, diminuir o pH do lúmen, inibir a proliferação de patógenos e o crescimento de bactérias específicas, como a *Bifidobacterium* (GONÇALVEZ, 2014).

O transplante da microbiota fecal é baseado, em suma, na transferência da microbiota intestinal, a partir da infusão de fezes de um indivíduo doador no trato digestório de outro indivíduo (PANTOJA et al., 2019). O principal objetivo desse procedimento é reestruturar a microbiota que encontra-se em disbiose, podendo assim, ser aplicado em patologias onde a alteração da microbiota faz parte da fisiopatologia da doença (SILVESTRE, 2016). Atualmente, o transplante fecal é mais usado, com sucesso, em tratamento por infecções recorrentes por *Clostridium difficile*, inibindo a proliferação desse bacilo gram positivo e sendo mais eficaz quando comparado ao uso de antibióticos (GONÇALVEZ, 2014; SILVESTRE, 2016).

Diantedesse contexto, visto que a disbiose favorece o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, e o uso de probióticos, psicobióticos, prebióticos e simbióticos têm eficaz papel na formação/reestruturação de uma microbiota equilibrada e na diminuição de compostos patológicos, a tática do uso dessas terapias vêm sendo usada pela ciência e demonstrando benefícios tanto na profilaxia dos distúrbios neurodegenerativos quanto no tratamento dessas comorbidades (GONÇALVES, 2014). No entanto, estudos apontam que nem todas as combinações são vantajosas até o momento, sendo necessário maior estudo sobre (SILVESTRE, 2016). Pensando na relação entre as mudanças alimentares e doenças neurodegenerativas, estudos recentes relatam que o utilização abusiva de glúten, açúcar e a baixa ingestão de ácidos graxos poliinsaturados acabam promovendo uma inflamação sistêmica, atingindo assim, o SNC. Seguindo esse pensamento, a alta ingestão de ácidos graxos poliinsaturados, com a redução do consumo de açúcar e glúten diminuem o risco de desenvolvimento dessas doenças - principalmente nos casos de Doença de Alzheimer -, além de retardarem o declínio cognitivo que ocorre durante o envelhecimento (HU, 2016; SILVESTRE, 2016). Por fim, em relação ao transplante fecal, pesquisas apontam que estados comportamentais podem ser modificados através do transplante fecal, como sintomas de depressão e ansiedade, confirmando a tese de que uma microbiota em estado de disbiose pode levar ao desenvolvimento das doenças mencionadas e que o tratamento da microbiota é um componente relevante para a prevenção e progressão dessas disfunções (CRYAN, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal é formada por uma série de microrganismos residentes dinâmicos, os quais são adquiridos ainda durante a vida intrauterina e sofrem modificações ao longo do tempo. Por serem responsáveis por variadas funções como: imunológica, nutricional, antibacteriana, de proteção ou resistência, essa comunidade é de suma importância para a saúde do hospedeiro, onde esta estabelece uma relação de simbiose. Aliado a isso, sabe-se que, através do eixo-intestino-cérebro, é possível verificar que a microbiota tem influência sobre o funcionamento do sistema nervoso, da mesma forma que o sistema nervoso têm atuação sobre o TGI, estabelecendo uma relação moduladora. Com base nisso, pode-se afirmar que, alteração na composição e/ou funcionamento da microbiota, podem induzir o aparecimento de doenças, inclusive as de teor neurodegenerativo. A ciência vem mostrando a relação direta, entre o papel da microbiota intestinal e patologias como Doenças a Alzheimer, Autismo, Depressão e Parkinson. Visto que essas doenças possuem um grande impacto na saúde e na vida da população; estudar com profundidade a microflora, suas funções e sua organização, é algo promissor para compreender o desenvolvimento dessas doenças, bem como o melhor tratamento e possíveis formas de prevenção.

A partir dos objetivos estabelecidos previamente, houve dificuldades para conseguir relacionar possíveis tratamentos da disbiose no caso de doenças neurodegenerativas. Por certo, estudos abordaram que existem benefícios no uso de probióticos, prebióticos, simbióticos, transplante fecal e mudanças de hábitos alimentares para a manutenção e estabelecimento do equilíbrio do microbioma intestinal. No entanto, acredita-se que são necessários mais estudos para otimizar o uso dessas terapias e sua possível aplicação na prática, com o intuito de cura ou melhora do quadro clínico. Vale salientar a importância de se continuar estudando, pesquisando e colocando em prática a prescrição desses recursos terapêuticos, visto que essas abordagens não possuem alto custo e não agridem tanto o organismo dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, LB., MARINHO CB, SOUZA CS, CHEIB VBP. "**Disbiose intestinal.**" Revista Brasileira de Nutrição Clínica v. 24, n. 1, p. 58-65, 2009.
- ALVARENGA, L. F. **Fatores de risco para o desenvolvimento do desequilíbrio da microbiota intestinal em pacientes de unidade de terapia intensiva.** Dissertação (Mestrado em nutrição) - Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, 2016.
- BARBOSA, F. H. F, MARTINS, F.S., BARBOSA, L.P.J.L., NICOLI, J.R. **Microbiota indígena do trato gastrointestinal.** Revista de Biologia e Ciências da Terra, v.10, n.1, p.78-93, 2010.
- CRYAN, J. F.; O'RIORDAN, K.J., COWAN, C. S. M. **The Microbiota-Gut-Brain Axis.** PhysiolRev, v. 99, n.: 4, p.1877–2013, 2019.
- DA SILVA, D. J. **O Intestino Pode Ser a Peça que Falta na Descoberta da Patogênese da Doença de Parkinson?.** Neuro-psiquiatria, v.80, 2019.
- DA SILVA, I. C. A. F. **“O microbioma gastrointestinal e a saúde mental.”**,2017.
- DE CARVALHO F., C., DA SILVA, A. L. B., WALFALL, A. M. **Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão?.** UNILUS Ensino e Pesquisa, 2018.
- DIAS, B. P. **Relação entre a microbiota intestinal e o autismo.** 2016. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário de São Lucas, Porto Velho, 2016.
- DO NASCIMENTO, A. S. M.; GUEDES, K. T. M.; ANUNCIACÃO, T. A. **"Psicobióticos na saúde mental contra transtorno da ansiedade e depressão."** Editora Atena: p.1-388, 2020.
- FERREIRA, G. S. **"Disbiose intestinal: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal** (Monografia), Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, 2014.
- FORSYTHE, P.; SUDO, N.; DINAN, T.; TAYLOR, V.; BIENENSTOCK, J. **Mood and gut feelings. Brain, Behavior, and Immunity** 24:9-16. 2010.
- GONÇALVES, M. A. P. **Microbiota - implicações na imunidade e no metabolismo.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.

- HU, X.; WANG, T.; JIN, F. **Alzheimer's disease and gut microbiota.** Science China Life Sciences, v.59, n.10, p.1006-1023, 2016.
- LANCTÔT, K. L., HERRMANN, N., MAZZOTTA, P., KHAN, L.R., INGBER, N. **GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia.** Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie, v.49, n.7, p. 439–453, 2004.
- LANDEIRO, J. A. V. R. **Impacto da microbiota intestinal na saúde mental.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal, 2016.
- MADIGAN, T. M., MARTINKO, J., PARKER, J. **Brock Biology of Microorganisms.** Microbial Symbioses, 13a Edição. Pearson, pp. 766-823, 2006.
- MANCUSO, C.; SANTANGELO, R. **"Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence."** Pharmacological research v.129, p.329-336, 2018.
- MORAES, A. C. F. de. *et al.* **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, n.4, p 317-327, 2014.
- NIELS. V. B., HORNEF, M.W., SAVELKOUL, P.H., PENDERS, J. **On the origin of species: factors shaping the establishment of infant's gut microbiota,** Birth Defects Res C Embryo Today, v.105, p. 240-251, 2015.
- PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. **"Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro."** Universitas: Ciências da Saúde v.14 n.1, p. 85-96, 2016.
- PAMPOLINI, F.; MALHEIROS, S. V. P. **"microbiota normal intestinal: efeitos fisiológicos e ação imunomoduladora."** Revista Multidisciplinar da Saúde v.3.n.6, p.90-106, 2011.
- PANTOJA, C. L., *et al.* **Diagnóstico e tratamento da disbiose: Revisão Sistemática.** Revista Eletrônica Acervo Saúde v.32, p.1368-1368, 2019.
- PISTOLLATO, F. *et al.* **"Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease."** Nutrition reviews v.74, n. 10, p. 624-634, 2016.
- PRAKASH, S., RODES, L., COUSSA-CHARLEY, M., TOMARO-DUCHESNEAU, C. **Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics.** Biologics: Targets and Therapy, vol. 5. 2011.
- QUINGLEY, E. MM. **"Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases."** Current neurology and neuroscience reports, v.17, n.12, p. 94, 2017.
- SALGUEIRO, C. S. L. **"O segundo cérebro": da microbiota entérica à saúde cerebral.** 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2019.
- SILVA, M. P. **"Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "O Parkinson, a Microbiota Intestinal e a Epigenética"** Doctoral dissertation - Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2017.
- SILVESTRE, C. M. R. F. **O diálogo entre o cérebro e o intestino: qual o papel dos probióticos?: revisão de literatura. Dissertação** (Mestrado Integrado em Medicina). - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal, 2016.

SIQUEIRA, L. V. *et al.* **Perfil da capacidade antioxidante de diferentes polpas de biomassa de bananas verde como prebiótico/Profile of antioxidant capacity of different pulps of green banana biomass as prebiotic.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 5, p. 28668-28688, 2020.

SOMMER, F.; BÄCKHED, F. **The gut microbiota - masters of host development and physiology.** Nat. Rev. Microbiol., v. 11, n. 4, p. 227-238, 2013.

SOUZA, H. L. BENTES, I., *et al.* **“Aspectos fisiopatológicos relacionados ao eixo microbiota-intestino-cérebro.”** RESU – Revista Educação em Saúde, 2019.

TADDEI, C., FEFERBAUM, R.-- São Paulo : **ILSI Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil-** Série de publicações Ilsi Brasil: força tarefa de nutrição da criança v. 3, 2017.

VALLES-COLOMER, M.*et al.* **The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression.** p. 1-13. Nature Microbiology. 2018.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.** Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.