

## **O estudo do eixo intestino-cérebro e sua influência em doenças neurodegenerativas - uma revisão de literatura**

The study of the intestine-brain axis and its influence in neurodegenerative diseases - a literature review

El estudio del eje intestino-cerebro y su influencia en las enfermedades neurodegenerativas - una revisión de la literatura

Recebido: 18/11/2022 | Revisado: 28/11/2022 | Aceitado: 30/11/2022 | Publicado: 08/12/2022

**Emilly Neiva da Fonseca**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1591-9103>  
Centro Universitário de Brasília, Brasil  
E-mail: [emilly.nfonseca@gmail.com](mailto:emilly.nfonseca@gmail.com)

**Ana Beatriz Tavares Piedade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8638-9747>  
Centro Universitário de Brasília, Brasil  
E-mail: [anab.tp@sempreceub.com](mailto:anab.tp@sempreceub.com)

**Maria Cláudia da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7172-8064>  
Centro Universitário de Brasília, Brasil  
E-mail: [mariaclaudianut@gmail.com](mailto:mariaclaudianut@gmail.com)

### **Resumo**

O intestino tem papel fundamental na relação com cérebro devido a uma comunicação bidirecional entre ambos que conecta o sistema nervoso central ao chamado sistema nervoso entérico, esses sistemas se mantêm conectados pelo nervo vago. O intestino possui bactérias, vírus, fungos e protozoários responsáveis pela saúde da microbiota intestinal e também produzem e liberam neurotransmissores, sua saúde mental e física está diretamente relacionada com o tipo de alimento utilizado para alimentar esses seres vivos da microbiota intestinal. O objetivo deste trabalho foi discutir a possível relação entre a microbiota intestinal e doenças neurodegenerativas. O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre o eixo intestino-cérebro e sua influência em doenças neurodegenerativas. Foram usadas as bases de dados como Google acadêmico, PUBMED, SciELO, SCIELO, Oxford academic, ingentaconnect, Europe PMC, Nature journal, Brazilian Journal. Foram revisados livros, periódicos ou revistas científicas e sites de pesquisa científica na internet e critérios utilizados como título do artigo. Com base nos 40 estudos analisados dos últimos onze anos, verificou-se que a microbiota intestinal tem influência na relação intestino cérebro, a associação que existe entre as doenças neurodegenerativas e o desequilíbrio da microbiota intestinal; e como auxílio no manejo dessas doenças as estratégias nutricionais.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal; Doenças Neurodegenerativas; Eixo Intestino-Cérebro; Microbioma gastrointestinal.

### **Abstract**

The intestine plays a fundamental role in the relationship with the brain due to a bidirectional communication between both that connects the central nervous system to the so-called enteric nervous system, these systems are kept connected by the vagus nerve. The intestine has bacteria, viruses, fungi and protozoa responsible for the health of the intestinal microbiota and also produce and release neurotransmitters, your mental and physical health is directly related to the type of food used to feed these living beings of the intestinal microbiota. The objective of this work was to discuss the possible relationship between the intestinal microbiota and neurodegenerative diseases. The present study is a literature review on the gut-brain axis and its influence on neurodegenerative diseases. Databases such as Google academic, PUBMED, SciELO, SCIELO, Oxford academic, ingentaconnect, Europe PMC, Nature journal, Brazilian Journal were used. Books, journals or scientific journals and scientific research sites on the internet were reviewed and criteria used as the title of the article. Based on the 40 studies analyzed in the last eleven years, it was found that the intestinal microbiota has an influence on the gut-brain relationship, the association that exists between neurodegenerative diseases and the imbalance of the intestinal microbiota; and, as an aid in the management of these diseases, nutritional strategies.

**Keywords:** Gut microbiota; Neurodegenerative Diseases; Gut-Brain Axis; Gastrointestinal microbiome.

## Resumen

El intestino juega un papel fundamental en la relación con el cerebro debido a una comunicación bidireccional entre ambos que conecta el sistema nervioso central con el llamado sistema nervioso entérico, estos sistemas se mantienen conectados por el nervio vago. El intestino posee bacterias, virus, hongos y protozoos encargados de la salud de la microbiota intestinal y además producen y liberan neurotransmisores, tu salud mental y física está directamente relacionada con el tipo de alimentación que utilices para alimentar a estos seres vivos de la microbiota intestinal. El objetivo de este trabajo fue discutir la posible relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas. El presente estudio es una revisión de la literatura sobre el eje intestino-cerebro y su influencia en las enfermedades neurodegenerativas. Se utilizaron bases de datos como Google academic, PUBMED, SciELO, SCIELO, Oxford academic, ingentaconnect, Europe PMC, Nature journal, Brazilian Journal. Se revisaron libros, revistas o diarios científicos y sitios de investigación científica en internet y se utilizaron criterios como título del artículo. Con base en los 40 estudios analizados en los últimos once años, se encontró que la microbiota intestinal influye en la relación intestino-cerebro, la asociación que existe entre las enfermedades neurodegenerativas y el desequilibrio de la microbiota intestinal, y como ayuda en el manejo de estas enfermedades, las estrategias nutricionales.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal; Enfermedades neurodegenerativas; Eje Intestino-Cerebro; Microbioma gastrointestinal.

## 1. Introdução

É crescente as evidências que demonstram o papel importante desempenhado pela microbiota intestinal em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, AVC, entre outras. Porém, como esses comensais são fatores que influenciam diretamente no risco e na progressão da doença ainda precisam ser decifradas (Strandwitz, 2019).

A microbiota intestinal é a soma de vários microorganismos que coexistem numa relação simbiótica com o hospedeiro humano e são capazes de estimular o sistema imunológico, influenciando de forma positiva as respostas imunes a patógenos em órgãos fora do intestino. Em pessoas saudáveis, o intestino mantém um equilíbrio, em que as bactérias relacionadas à saúde intestinal superam as causadoras de doenças. Quando ocorre então a disbiose, que é a desregulação desse equilíbrio, o corpo fica propenso ao aparecimento de doenças (Nesi et al., 2020).

Foram realizados estudos científicos que relacionam hábitos alimentares em diferentes fases da vida e como alguns fatores como o tipo de parto, tipo de aleitamento, dieta materna, dieta da criança e afins podem influenciar na formação ou desenvolvimento da microbiota intestinal (Nesi et al., 2020).

Alguns estudos Hu et al. (2016), Willyard (2021) e Endres (2019) confirmam que podem ser comprovadas as relações entre doenças neurodegenerativas e a microbiota intestinal. Algumas relações abordadas são principalmente sobre modos como pode haver a disbiose intestinal, seja por meio de diferentes tipos de estresse psicológico, pela permeabilidade intestinal e/ou pela evolução da formação da microbiota desde o nascimento até as fases atuais de um indivíduo (Paixão & Castro, 2016).

A doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são doenças neurodegenerativas que afetam a parte majoritariamente idosa da população, devido a fatores como genética, problemas imunológicos e polifarmácia, os quais podem influenciar nesse quadro, entretanto, nessa revisão de literatura procura relacionar essas doenças com a alimentação e com a disbiose intestinal a partir de estudos científicos (Nesi et al., 2020).

O Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, são exemplos de doenças ocasionadas no sistema central. Sendo doenças que são graduais, crônicas, incuráveis e debilitantes, existindo uma maciça relação com a genética e muitos fatores de risco como depressão, histórico familiar de demência, fumantes, problemas cardiovasculares entre outros fatores (da Paz et al., 2021). Segundo o estudo de Pistolatto et al. (2016) é possível perceber que as bactérias presentes na microbiota intestinal podem liberar significantes quantidades de amiloides e lipopolissacarídeos, o que pode desempenhar um papel na modulação das vias de sinalização na produção de citocinas pró-inflamatórias relacionadas à patogênese da doença de Alzheimer.

O presente estudo teve como objetivo evidenciar a influência da microbiota intestinal sobre doenças neurodegenerativas, ressaltando a importância da manutenção de bons hábitos alimentares desde a infância. Por meio deste trabalho, discutiu-se a

existência da relação entre a microbiota intestinal e doenças degenerativas. Além disso, procurou-se também levar a informações sobre ações que visam amenizar problemas degenerativos por meio da alimentação e evidenciar como desde a infância é importante manter bons hábitos alimentares, a fim de ajudar os indivíduos que sofrem com doenças neurodegenerativas.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura dos últimos onze anos, com caráter qualitativo de descrever e esclarecer sobre a temática determinada (Botelho et al., 2011), onde foram utilizados livros, periódicos científicos, revistas científicas e sites de pesquisa científica com base bibliográfica como SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (National Library of Medicine), Oxford academic, ingentaconnect, Europe PMC, Nature journal, Brazilian Journal, Google Scholar. Os estudos científicos foram relacionados ao tema e dissertamos sobre o resultado obtido. Foram analisadas quarenta publicações e seis livros científicos datadas de 2011 a 2022, descritos nos idiomas Inglês ou em Português. Os descritores em ciências da saúde utilizados foram DeCs: “Doenças neurodegenerativas/Neurodegenerative Diseases”; “Microbioma Gastrointestinal/Gastrointestinal Microbiome”; “Disbiose/Dysbiosis”; “Assistência Alimentar/Food Assistance”; “Probióticos/Probiotics”.

Foram encontrados 200 artigos sobre o tema dos quais 81 foram excluídos após a leitura do título e 69 por meio da leitura do resumo sobre a especificidade desejada e, após leitura na íntegra do restante dos artigos, houve a concretização de 40 artigos. Incluiu-se dados metodológicos sobre os artigos em relação ao papel da microbiota em doenças neurodegenerativas, microbiota saudável, disbiose, doenças neurodegenerativas, relação eixo-intestino cérebro, nutrição em doenças neurodegenerativas e função imunomoduladora.

A análise e coleta de dados seguiu a seguinte premissa: foi realizada a leitura minuciosa e sequencial de artigos escolhidos com critérios para inclusão: ano de publicação (últimos 11 anos), análise de resumos, conclusões, incluindo subtemas e metodologias a fim de chegar a um resultado sobre a relação que procuramos estabelecer, com as seguintes temáticas: influência da dieta em doenças neurodegenerativas e interação entre microbiota intestinal e possíveis disfunções neurais. Foram excluídos artigos que não se encaixam no tema, como os que não possuem embasamento científico suficiente, além de excluir documentos publicados a mais de onze anos.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Caracterização da microbiota intestinal humana

Há uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, os quais exercem uma influência mútua, por se manterem conectados pelo nervo vago. Durante a evolução, como o papel do intestino era de vital importância para nossa sobrevivência, a natureza optou por deixá-lo por conta própria, hoje é possível entender esse funcionamento próprio como sistema nervoso entérico, conhecido também como “cérebro do intestino” ou “segundo cérebro” (Savioli, 2021).

Além de possuir mais de 100 trilhões de neurônios, o sistema nervoso entérico, fábrica e libera diversos neurotransmissores como a serotonina, dopamina, acetilcolina e norepinefrina e, somado a isso, foi descoberto que há mais faixas de circulação do intestino em direção ao cérebro que o contrário provando a relação de problemas gastrointestinais com problemas psicossomáticos (Savioli, 2021).

Os níveis taxonômicos mais importantes são: espécie, gênero, família e filo (ordem crescente). As bactérias que compõem esses 90% da nossa microbiota intestinal são formadas principalmente por dois filios: os Firmicutes e os Bacteroidetes, há também os filios Proteobacteria e Actinobacteria que estão presentes em menor porcentagem na microbiota intestinal. Essas bactérias também podem ser agrupadas pela atuação no nosso organismo, ou seja, benéficas e/ou patogênicas. Mudanças na

razão entre esses filões ou a inclusão de novos grupos bacterianos levam a um desequilíbrio da microbiota intestinal, causando doenças (Biomehub, 2020).

De acordo com Tortora et al. (2017), o filo Bacteroidetes inclui diversos gêneros de bactérias, os mais predominantes sendo Bacteroides, Prevotella, Cytophaga. As bactérias do gênero Bacteroides, que são em maior parte gram-negativas, vivem no trato intestinal humano em números que se aproximam a 1 bilhão por grama de fezes. Bactérias gram-negativas são aquelas que adquirem a cor mais avermelhada no processo de coloração em virtude a camada de peptidoglicano ser menos espessa, elas também possuem na sua camada externa um lipopolissacarídeo (LPS), tornando-as mais resistentes a antibióticos.

Ainda seguindo a linha de pensamento de Tortora et al. (2017) o filo Firmicutes, que são em sua maioria gram-positivas, inclui os gêneros Clostridium, Bacillus, Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus e Lactobacillus. As proteobactérias, que incluem a maioria das bactérias gram negativas, são divididas em cinco classes. E, por último, temos o filo Actinobacteria que são formados por bactérias gram positivas, do gênero Bifidobacterium.

No compartimento intestinal do corpo humano existe uma complexa comunidade de células microbianas (comensais e simbióticas) que formam a microbiota intestinal. A composição dessas células microbianas é formada por seres vivos como bactérias, fungos e vírus. A depender das bactérias presentes na microbiota existe uma relação de comensalidade benéfica com o hospedeiro (Angelucci et al., 2019).

Dentro da microbiota intestinal saudável existe uma comunidade de microrganismos que propiciam um ambiente benéfico para a saúde do hospedeiro mantendo funcionalidades como menor permeabilidade intestinal, regulação do pH intestinal, absorção adequada de nutrientes, digestão adequada e proteção imunológica como manter a barreira protetora intestinal. Esses organismos também têm o papel de proteger o hospedeiro de colonização e ação de agentes infecciosos e patógenos, auxiliando no sistema imune (Paixão & Castro, 2016).

Estudos recentes mostram que na gestação já acontece a formação da microbiota e logo após o parto ocorre a colonização em maior concentração. É possível notar uma grande influência em indivíduos que nasceram de uma parto normal, onde existe a passagem pelo canal vaginal da mãe obtendo uma colonização de bactérias (bifidobacterium) que futuramente podem ser benéficas. O que é diferente no parto cesária, onde a mãe pode tomar antibióticos para evitar contaminação hospitalar e pode afetar a microbiota do bebê. E a colonização se dá através do meio ambiente e pele da mãe (Van Best et al., 2015).

Estudos científicos relacionam hábitos alimentares em diferentes fases da vida e outros fatores como o tipo de parto, tipo de aleitamento, dieta materna, dieta da criança e afins também podem influenciar na formação ou desenvolvimento da microbiota intestinal (Zorzo, 2017).

Quanto ao aleitamento materno alguns estudos apresentam diferença na composição da microbiota entre indivíduos que foram amamentados, foi possível construir uma microbiota a partir do leite materno o que se difere de indivíduos não amamentados. Também é possível notar que crianças com uma introdução alimentar adequada e alimentos saudáveis têm mais chances de reduzir problemas de disbiose e imunidade mais fortalecida quando dão seguimento a um padrão alimentar saudável (Paixão & Castro, 2016).

A partir do envelhecimento é possível notar uma redução na população de Bacteroides, Bifidobacterium e menor produção de ácidos graxos de cadeia curta, assim como crescimento de anaeróbios facultativos, tais como Fusobacterium, Clostridia, Eubacteria, e maior atividade proteolítica. Tais variações podem estar diretamente relacionadas a perda de paladar, olfato e menor ingestão alimentar (Van Best et al., 2015).

Quando em desequilíbrio a microbiota se torna muito mais acessível para microrganismos maléficos um dos fatores pode ser o conjunto de maus hábitos e vir a ter doenças relacionadas (Nesi et al., 2020). Quando essas alterações persistem e formam a inflamação e perda da integridade da barreira protetora é chamado de disbiose. Doenças mais prevalentes relacionadas

com a microbiota seriam a enterocolite necrosante (bebês), doenças inflamatórias intestinais (crohn e retocolite), atopia, obesidade e até mesmo depressão. Existem outras condições que podem ser influenciadas por alterações da microbiota intestinal, como as degenerativas.

### 3.2 Relação eixo intestino

Michael D. Gershon, professor de patologia e biologia celular, surgiu em 1998 com a afirmação de que o intestino é nosso segundo cérebro. Ele afirma que apenas trouxe à tona o que já havia sido dito no passado, Hipócrates há mais de dois mil anos já havia falado "Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio" (Savioli, 2021).

O Eixo intestino-cérebro é o conjunto de vias neurais e gânglios, que envolve o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso entérico (SNE). Esse eixo é a relação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, no intestino, o sistema entérico regula algumas funções como secreção e motilidade. Como objetivo, este eixo integra importantes centros cerebrais de controle cognitivo e emocional com os gânglios do SNE, o que possibilita a regulação de vários mecanismos corporais, como permeabilidade intestinal, sinalização neuro-endócrina, sinalização intercelular e ativação imunológica (Silverthorn, 2017).

Os neurônios do SNE liberam neuromoduladores e neurotransmissores como a serotonina e peptídeo intestinal vasoativo, e existem plexos nervosos dentro da parede intestinal onde se encontram os reflexos curtos e longos. Os curtos são os que têm origem dentro do sistema nervoso entérico (SNE) e são integrados por ele sem sinais externos. O reflexo neural é iniciado com um estímulo transmitido por um neurônio sensorial para o SNC e o estímulo começa a atuar. Muitos reflexos são iniciados nos receptores sensoriais no trato gastrointestinal, os longos são integrados no SNC (neurônios parassimpáticos), alguns são originados fora do sistema digestório como os reflexos antecipatórios e os emocionais. Eles são chamados de reflexos cefálicos, originados no encéfalo. Os reflexos antecipatórios iniciam através de estímulos como cheiro, visão e o pensamento no alimento, assim o sistema digestório se prepara para a refeição que o encéfalo está antecipando (como estômago roncar). Enquanto que os emocionais trazem influência para o trato gastrointestinal como emoções que podem induzir vômitos e diarreia psicologicamente (Silverthorn, 2017).

A maioria dos neurônios parassimpáticos do trato gastrointestinal são encontrados no nervo vago, que é um nervo misto composto por 20% eferentes e 80% de fibras aferentes. Ele é capaz de transferir a informação intestinal (metabólitos da microbiota) para o SNC e formar uma resposta adaptada ou inadequada. Através de fibras do nervo vago existe uma via anti-inflamatória que pode diminuir a permeabilidade intestinal e suavizar a inflamação periférica, e provavelmente conseguindo modular a composição da microbiota (Bonaz et al., 2018).

As fibras alimentares insolúveis são não viscosas e não fermentáveis, estão associadas a redução do tempo de trânsito intestinal e do aumento do bolo fecal. Já as fibras solúveis têm características contrárias às solúveis e são de extrema importância para o trato digestório. Essas últimas, influenciam na absorção de macro e micronutrientes e na fermentabilidade, além de ajudar na formação de bolos fecais. A fermentação de fibras solúveis no intestino produz ácidos graxos de cadeia curta, estes ácidos reduzem o pH intestinal diminuindo a atividade das enzimas bacterianas, o que vai influenciar na composição dessa microbiota (Cuppari, 2019).

A capacidade de fermentação faz dessas fibras prebióticas, ou seja, estimula o crescimento de bactérias benéficas no intestino, como bifidobactérias e lactobacilos (Cuppari, 2019). Essa ação permite a manutenção da barreira intestinal, devido a isso um desequilíbrio da microbiota intestinal pode contribuir para o aumento da permeabilidade intestinal permitindo que os lipopolissacarídeos (LPS), migrem para a corrente sanguínea sendo direcionados para o fígado, lá os LPS ativam a cascata inflamatória. A ação inflamatória pode gerar vários problemas de saúde como o aumento do risco de resistência à insulina,

obesidade, doenças inflamatórias intestinais, aumento dos riscos de infecções intestinais e prejuízo na absorção de nutrientes (Al Assal, 2021).

As bactérias intestinais podem regular o comportamento cerebral por vias de sinalização metabólica, endócrina, imunológica e neural (Liu et al., 2019). Tem a capacidade de reduzir inflamações de baixo grau e sintetizar grande parte dos neurotransmissores que desempenham um papel fundamental na regulação da atividade emocional como sistema serotoninérgico. Mas quando em desequilíbrio a microbiota não consegue desenvolver esse papel adequadamente. De tal forma é possível correlacionar o papel da microbiota intestinal sobre as emoções e comportamentos.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) também tem impacto com alterações na microbiota que podem causar uma hiperativação do eixo HPA, ocasionando na alteração dos níveis de neurotransmissores, produção excessiva de citocinas pró inflamatórias e ruptura da barreira intestinal (Bastiaanssen et al., 2020). Um dos principais mecanismos de ação da microbiota intestinal no sistema nervoso se trata da capacidade de sintetizar grandes variedades de neurotransmissores, o que ajuda a regular a homeostase e funções neurais. Sendo assim, como mostram os estudos, possíveis desequilíbrios acarretam em alterações no comportamento, propiciando quadros de ansiedade e estresse, depressão, entre outras consequências (Marese et al., 2019).

### **3.3 Doenças neurodegenerativas e a relação com a microbiota**

Nosso sistema nervoso é constituído por duas partes, o SNC, formado pelo cérebro e pela medula espinhal, e o sistema nervoso periférico que contém todo tecido nervoso fora do SNC. O SNP é subdividido em uma parte voluntária e duas involuntárias, a parte que podemos comandar (voluntária) é chamada de sistema nervoso somático. As outras duas são o sistema nervoso autônomo, o qual é responsável por fazer o coração bater, por te fazer respirar, entre outros e ele é dividido em parte simpática (acelera) e parte parassimpática (desacelera), e o sistema nervoso entérico (do intestino), o qual pode interferir também no nosso humor (Savioli, 2021).

De acordo com Savioli (2021), o SNE possui mais de 100 trilhões de neurônios que produzem os mesmos neurotransmissores do cérebro como a acetilcolina, norepinefrina, serotonina e dopamina porque durante a gestação esses órgãos já estavam interligados e de acordo com o desenvolvimento e a diferenciação de ambos, eles se mantêm conectados pelo nervo vago. E, como explicado por Hammer e Mcphee (2015), na inervação parassimpática, o nervo vago inerva o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o pâncreas, e a primeira parte do intestino, o ceco e o colo proximal. O nervo pélvico, oriundo da medula espinhal sacral, inerva o colo distal e o reto.

Em 1902, foi descoberto por Bayliss e Starling o mecanismo de regulação endócrina no TGI na qual o hormônio secretina, do intestino delgado, estimula a secreção do pâncreas exócrino. E, a partir desse momento, um alto número de hormônios foi identificado em todas as regiões do trato GI, permitindo que ele seja classificado como maior órgão endócrino do corpo. Os hormônios gastrointestinais são secretados por células endócrinas espalhadas pela mucosa do estômago e intestino, são peptídeos que além de estar presentes em células endócrinas também se apresentam em nervos do SNC e SNE tendo duplas funções como hormônios e neurotransmissores (Hammer & Mcphee, 2015).

De acordo com a nutricionista Al Assal, 2021 a serotonina pode ser usada como um exemplo de como a disbiose intestinal pode afetar o SNC. Esse neurotransmissor citado é secretado no intestino e atua na regulação do humor, do apetite e do sono, é produzido a partir do triptofano, um aminoácido chamado de essencial, ou seja, obtido através da dieta. Devido a essa área de atuação, a deficiência desse neurotransmissor está associada a quadros de depressão, fibromialgia, ansiedade e irritabilidade. O sistema nervoso depende da digestão e absorção de carboidratos para que a glicose gerada sirva para neurônios fazerem a produção de ATP (Tortora et al., 2016).

Como visto anteriormente, alterações na microbiota intestinal podem afetar o eixo intestino-cérebro ocasionando distúrbios intestinais que estão associadas com diversas patologias como a ansiedade e depressão. A produção de neurotransmissores que são associados a esses transtornos psicológicos estão ligados a comunidade bacteriana intestinal, fazendo com que a disbiose seja um fator de influência nessas doenças (Christofolletti et al., 2022).

O fígado e o intestino também têm uma ligação bidirecional, a função hepática é influenciada pela condição funcional do intestino, alimentação e pela microbiota. Estudos mostraram que pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica apresentaram maior disbiose intestinal. Esse fenômeno também está ligado a quadros de encefalopatia hepática, sendo a implementação de estratégias nutricionais uma meio para o tratamento da EH (Cuppari, 2019).

A relação entre a microbiota intestinal humana e patologias está sendo cada vez mais estudada, uma vez que a microbiota exerce papel fundamental para a homeostase do corpo humano. Um intestino saudável contém uma grande diversidade de bactérias na microbiota e um ambiente em equilíbrio positivo entre bactérias comensais e patogênicas. Alguns estudos mostram que uma microbiota não saudável pode afetar de diversas maneiras o corpo humano e podendo contribuir para algumas patologias como obesidade, depressão, ansiedade, doenças neurodegenerativas entre outros (Araújo et al., 2019).

Doenças neurológicas degenerativas são os distúrbios que afetam o sistema nervoso, que causam destruição irreversível e gradual aos neurônios, e na maioria dos casos não tem cura para a doença. Um intestino saudável contém uma grande diversidade de bactérias na microbiota e um ambiente em equilíbrio positivo entre bactérias comensais e patogênicas. Sendo assim existe uma barreira intestinal normal e uma produção de neurotransmissores adequada. O intestino se comunica com o cérebro por alguns mecanismos como sistema imunológico (citocinas), sinalização endócrina (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e nervo vago (comunicação neural), podendo afetar a cognição quando existe um desequilíbrio dessa relação (Gubert et al., 2020).

Alguns microrganismos conseguem regular atividade neural, a partir do microbioma intestinal conseguem liberar e sintetizar neurotransmissores e neuromoduladores, como aminas biogênicas (dopamina, serotonina e histamina), ácidos graxos de cadeia curta e metabólitos como triptofano e serotonina. O que pode relacionar a microbiota com doenças neurodegenerativas, mas ainda é necessário estudos com maiores comprovações (Dinan & Cryan, 2017).

Outra possível relação seria que a microbiota intestinal pode liberar substâncias neurotóxicas, como amônia e ácido láctico (Angelucci et al., 2019). Também no processo de inflamação, a microbiota intestinal libera outras citocinas pró-inflamatórias que podem ser prejudiciais ao cérebro, como citocinas (Alam et al., 2017). Podem levar a alterações cognitivas como memória, ansiedade, doenças neurodegenerativas e depressão, doenças neurológicas, mas também doenças neurodegenerativas (Cox & Weiner, 2018).

O cérebro após receber diferentes insultos inicia uma resposta imune, quando esses insultos são persistentes ou a resposta imune fica comprometida, ocorre um processo de inflamação crônica. Causando uma neuroinflamação que seria a ação onde os neurônios liberam substâncias que geram respostas imunes que podem ser prejudiciais ou benéficas para o cérebro (Calsolaro & Edison, 2016).

### **3.4 Tratamento não medicamentoso das doenças neurodegenerativas**

Alguns estudos indicam que dieta mediterrânea, antioxidantes e planejamento dietético tem um grande potencial para auxiliar na prevenção de demência. Dietas que contêm cereais, frutas, vegetais, peixes, azeite e algumas vitaminas, como a B12, B9, B3 e C, foram relacionadas com o menor risco de alzheimer (Carretta & Scherer, 2012). Foi realizado um estudo onde foi relatado a hipótese de que alimentos antioxidantes podem diminuir o processo de déficit cognitivo e abaixar o risco para

demências. Já que, o dano a células endoteliais cerebrais pode transformar um estresse oxidativo e aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica para proteínas, e acúmulo de células beta-amiloides (Dominguez & Barbagallo, 2018).

Outros estudos também mostram que uma alimentação equilibrada, sendo rica em fibras e com quantidades adequadas de ômega-3, vitaminas B12 e B6 diminui a taxa de desenvolvimento de doenças degenerativas. Assim como pessoas com dietas desproporcionais como ricas gorduras saturadas, e baixas nas quantidades de frutas, vegetais e fibras possuem maior chance de desenvolvimento de Alzheimer (Medeiros et al., 2016). Também são relatados os efeitos positivos de ácidos graxos (ômega 3), vitaminas do complexo B e vitamina D em neurônios (Prince et al., 2015). O uso de ômega-3 PUFA é efetivo para pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo e em pacientes depressivos sem diagnósticos (Grosso et al., 2014).

Em relação à disbiose, a literatura relata a sua influência em várias condições neurológicas como doença de parkinson e autismo, nas quais a disfunção microglial é considerada um fator contribuinte para o desenvolvimento da doença (Sampson et al., 2015). A produção de neurotransmissores, como a serotonina, tem forte influência na área emocional. No quadro de disbiose, esse funcionamento fica comprometido, o intestino não faz sua produção de forma correta e nem auxilia na redução dos problemas inflamatórios que se associam a depressão, por exemplo (Tonini et al., 2020).

A nutrição tem um papel muito importante para manejo de doenças neurodegenerativas, pois é capaz de proporcionar uma qualidade de vida melhor para o paciente e evitar que paciente fique ainda mais vulnerável, com potencial de retardar a progressividade da doença. A inclusão de alguns nutrientes específicos como a suplementação de vitamina E e vitamina C pode apresentar proteção do paciente com Alzheimer (Medeiros et al., 2016).

Estratégias nutricionais estão sendo estudadas como um modo de tratamento de doenças neurológicas proporcionando melhor qualidade de vida para os pacientes. Rios et al. (2017) observaram que utilizando probióticos, como auxiliar no tratamento de depressão e bipolaridade, houve melhora no sistema imunológico.

Os probióticos são microrganismos benéficos que contribuem para uma microbiota saudável, os principais são as bifidobactérias e lactobacillus. Eles promovem o equilíbrio da microbiota intestinal como na resistência da barreira intestinal, estimulação do sistema imune e melhor absorção de nutrientes. Esses microrganismos são encontrados em fontes alimentares como alguns derivados do leite como iogurtes, leites fermentados, queijos e produtos fermentados (Rios et al., 2017).

Uma dieta alimentar adequada é um agente terapêutico para amenização da gravidade de algumas doenças neurológicas e tem como mediador da microbiota intestinal. Estudos recentes conectam disbiose intestinal com o estresse, o que sugere que a microbiota intestinal poderia ter um grande potencial para o estresse crônico (Karl et al., 2018).

#### **4. Conclusão**

Com base nos estudos revisados, concluímos que, no eixo intestino-cérebro, há, de fato, uma relação influenciável de ambos os lados que pode resultar em doenças. A relação com doenças neurodegenerativas tem uma base, que é a conexão do intestino e do cérebro pelo nervo vago, além da produção de neurotransmissores também ocorrer na microbiota intestinal, devido a isso, é possível estabelecer que há influência entre os dois, porém, o modo como essa influência é exercida necessita de estudos mais aprofundados.

Existem estudiosos que afirmam que a relação entre esse eixo pode ser alterada por meio da alimentação, estilo de vida, genética e fatores extrínsecos. Apesar dos estudos existentes, reconhecemos que ainda existe a necessidade de mais comprovações, como estudos experimentais com humanos para que haja maior evidência das informações, permitindo assim que a influência da alimentação nesse eixo seja estudada com mais ênfase e segurança.

A nutrição tem um grande valor para a saúde humana através da alimentação, sendo fundamental no auxílio de prevenção e recuperação de doenças. Quando uma alimentação adequada é colocada em prática por um nutricionista, indivíduos



com doenças neurodegenerativas podem ter diversos benefícios com o equilíbrio intestinal, possibilitando a melhora neurológica e recuperação nutricional alcançando assim, a homeostase.

O padrão alimentar desequilibrado sugere fatores primordiais para o aparecimento e favorecimento de patologêneses, por tanto se esse fator se modificar para um padrão alimentar equilibrado, o aparecimento de doenças, pode ser prevenido, promovendo a importância da alimentação nos cuidados com a saúde.

É aconselhável que, em trabalhos futuros procurem estabelecer uma melhor relação entre possíveis tratamentos não medicamentosos nas doenças citadas por meio de trabalhos experimentais em humanos a fim de esclarecer a correlação entre a microbiota e o desenvolvimento de patologias neurodegenerativas de pacientes.

## Referências

- Abdel-haq, R., Schlachetzki, M. C. J., Glass, K. C., & Mazmanian, K. S. (2019). Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 41–59. <https://rupress.org/jem/article/216/1/41/42450/Microbiome-microglia-connections-via-the-gut-brain>
- Al Assal, K. (2021). Permeabilidade intestinal, o que é e quais os riscos à saúde? Acesso em: 25 out, 2022 Disponível em: <https://www.karinaalassal.com.br/post/serotonina-e-intestino-qual-a-rela%C3%A7%C3%A3o>.
- Al Assal, K. (2021). *Serotonina e intestino - qual a relação?* Acesso em: 25 out, 2022 Disponível em: <https://www.karinaalassal.com.br/post/serotonina-e-intestino-qual-a-rela%C3%A7%C3%A3o>
- Alam, R., Abdolmaleky, M. H., & Zhou, Jin-Rong. (2017). Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 174, 651– 660. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.32567>
- Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer 's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16, 108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530014/>
- Araújo, de Sousa. G. D., de Vasconcelos, F. P. L., Lima, da Silva. B. A., Martins, de Moraes. A., de Sousa, E. E., & Vasconcelos, de Sousa, M. G. (2019). Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. *Temas em saúde*, 19(4), 8-26. <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2019/09/19401.pdf>
- Balbino, de Souza. C. (2021) A influência da alimentação no tratamento da doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 10279-10293. doi:10.34119/bjhrv4n3-055
- Bastiaanssen, S. F. T., Cussotto, S., Claesson, J. M., Clarke, G., Dinan, G. T., & Cryan, F. J. (2020). Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 28(1), 26-39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7012351/>
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00049/full>
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136. <http://www.spell.org.br/documentos/ver/10515/o-metodo-da-revisao-integrativa-nos-estudos-organizacionais>
- Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Science direct*, 12(6), 719-732. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526016301856>
- Carretta, B. M., & Scherer, S. (2012). Perspectivas atuais na prevenção da doença de Alzheimer. *Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento*, 17(1), 37-57. <https://seer.ufrgs.br/index.php/RevEnvelhecer/article/view/14368/23187>
- Christofoletti, F. S. G., Paiva, do C. L. N., Pinheiro, J. G., & Ferreira, C. T. (2022). O microbioma intestinal e a interconexão com os neurotransmissores associados à ansiedade e depressão. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 3382-3408. <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/44339/pdf>
- Conhecendo as bactérias da microbiota intestinal. (2020). Biomehub. Acesso em 25 out. 2022. Disponível em: <https://www.biome-hub.com/post/conhecendo-as-bact%C3%A9rias-da-microbiota-intestinal>.
- Cox, M. L., & Weiner, L. H. (2018). Microbiota Signaling Pathways that Influence Neurologic Disease. *Neurotherapeutics*, 15, 135–145. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-017-0598-8>
- Cryan, F. J., O'Riordan, J. K., Cowan, M. S. C., Sandhu, V. K., Bastiaanssen, S. F. T., Boehme, M. ... Dinan, G. T. (2019) . The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2018?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00018.2018?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org)
- Cuppari, L. (2019). *Nutrição clínica no adulto 4a ed. (4th ed.)*. (pp. 94-415). Barueri, SP. Editora Manole. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788520464106>
- da Paixão, A. L., & Castro, S. F. F. (2016). Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universitas: Ciências da Saúde*, 14(1), 85-96. <https://www.cienciasaude.uniceub.br/cienciasaude/article/download/3629/3073>

- da Paz, G. E., Mendes, S. J. D., Brito, N. S., & Barbosa, O. W. (2021). Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. *Revistas Neurociências*, 29, 1-11. <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12348/8854>
- Dinan, G. T., & Cryan, F. J. (2017). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics*, 46(1), 77-89. [https://www.gastro.theclinics.com/article/S0889-8553\(16\)30082-6/fulltext](https://www.gastro.theclinics.com/article/S0889-8553(16)30082-6/fulltext)
- DiSabato, J. D., Quan, N., & Godbout, P. J. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136-153. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.13607>
- Dominguez, J. L., & Barbagallo, M. (2018). Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta Biomedica*, 89(2), 276-290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179018/>
- Endres, K. (2019). Ácido retinóico e a microbiota intestinal na doença de Alzheimer: lutando de um lado para o outro?. *Current Alzheimer's Research*, 16(5), 405-417. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/car/2019/00000016/00000005/art00004>
- Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C. ... Caraci, F. (2014). Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Plos One*, 9(5), 1-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013121/>
- Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., & Hannan, J. A. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 134. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996119302967>
- Hammer, D. G., & McPhee, J. S. (2015) *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. AMGH editora Ltda.. pp. 340-341 Porto Alegre, RS.
- Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota, *Science China Life Sciences*, 59(10), 1006-1023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566465/#:~:text=Abstract,brain%20axis%2C%20including%20cognitive%20behavior.>
- Karl, P. J., Hatch, M. A., Arcidiacono, M. S., Pearce, C. S., Pantoja-F, G. I., Doherty, A. L., & Soares, W. J. (2018). Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.02013/full?s=09>
- Keightley, C. P., Koloski, A. N., & Talley, J. N. (2015). Pathways in gut-brain communication: Evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(3), 207-214. [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867415569801?casa\\_token=6ZkaJs2CZRIA AAAA%3AymDsYFP\\_001-9NHmhAStzNex8-XGTg01yk078gg\\_8L199dRICUdU3snaoXNZbH6qXZYq](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867415569801?casa_token=6ZkaJs2CZRIA AAAA%3AymDsYFP_001-9NHmhAStzNex8-XGTg01yk078gg_8L199dRICUdU3snaoXNZbH6qXZYq)
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, W. J. (2018). Alzheimer Disease. *Stat Pearls*. *StatPearls Publishing*. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk499922>
- Liu, S., Gao, J., Zhu, M., Liu, K., & Zang, H. L. (2020). Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 5026-5043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7541367/>
- Long, M. J., & Holtzman, M. D. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312-339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778042/>
- Lozupone, A. C., Stombaugh, I. J., Gordon, I. J., Jansson, K. J., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220-230. <https://www.nature.com/articles/nature11550>
- Marese, M. C. A., Ficagna, J. E., Parizotto, A. R., & Linartevischi, F. V. (2019). Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. *FAG Journal of Health*, 1(3), 232. <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/40/109>
- Medeiros, E. G., Rosas, O. B., Lessa, N. S. A., de Carvalho, C. M. F., da Silva, P. C. D., Franco, M. B. J., & Serquiz, C. A. (2016). Perfil nutricional de idosos portadores de Alzheimer atendidos em home care. *Revista Brasileira de Neurologia*, 52(4), 5-17. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/29583>
- Nesi, A. G., Franco, R. M., & Capel, M. M. L. (2020). A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. *Brazilian Journal of Development*, 6(8), 63306-63326. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15856>
- Pistollato, F., Cano, S. S., Elio, I., Vergara, M. M., Giampieri, F., & Battino, M. (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease, *Nutrition Reviews*, 74(10), 624-634. <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/74/10/624/2349955?login=false>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G., Wu, T., & Prina, M. (2015). The global impact of dementia. *Alzheimer's Disease International*. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Resumo Bactérias Gram-Negativas: definição, classificação e patologias. (2021). Sanarmed. Acesso em 25 de out, 2022. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-bacterias-gram-negativas-definicao-classificacao-e-patologias>.
- Rios, C. A., Maurya, K. P., Pedrini, M., Graiff-F, M., Asevedo, E., Mansur, B. R. ... Brietzke, E. (2017). Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Reviews in the Neurosciences*, 28(7), 739-749. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0001> <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2017-0001/html>
- Sampson, R. T., & Mazmanian, K. S. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*, 17, 565-576. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312815001699>
- Savioli, Gisela. *Intestino - Onde tudo começa e não onde tudo termina: Tudo o que você precisa saber sobre a saúde da microbiota intestinal para ter uma vida saudável e mais feliz*. 1ª edição. São Paulo, SP: Academia, 2021.

Silverthorn, D. U. (2017). *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada*, 7ª edição, (pp. 664-667). Porto Alegre, RS: Artmed.

Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, 1693, 128-133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005194/>

Tonini, O. G. I., Vaz, S. S. D., & Mazur, E. C. (2020). Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais. *Research, Society and Development*, 9(7), 1-14. [https://www.researchgate.net/publication/341608110\\_Eixo\\_intestino-cerebro\\_relacao\\_entre\\_a\\_microbiota\\_intestinal\\_e\\_desordens\\_mentais](https://www.researchgate.net/publication/341608110_Eixo_intestino-cerebro_relacao_entre_a_microbiota_intestinal_e_desordens_mentais)

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2016). *Princípios de Anatomia e Fisiologia* (14th ed.). (pp. 947-986). Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.

Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2017). *Microbiologia* (12th ed.). (pp. 290-310). Porto Alegre, RS: Artmed.

van Best, N., Hornef, M. W., Savelkoul, P. H., & Penders, J. (2015). On The Origin of species: factors shaping the establishment of infant's gut microbiota. *BirthDefects Res C EmbryoToday*, 105, 240-251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26607554/>

Willyard, C. (2021). How gut microbes could drive brain disorders. *Nature*, 590, 22-25. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00260-3>

Zorzo, A. R. (2017). Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. *International Journal of Nutrology*, 10(1), 298-305. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1705652.pdf>