

## **A relação da disbiose e desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos: uma revisão sistemática de literatura**

**The relationship between dysbiosis and the development of neurodegenerative disorders: a systematic literature review**

**Relación entre la disbiosis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos: una revisión bibliográfica sistemática**

Recebido: 12/04/2023 | Revisado: 22/04/2023 | Aceitado: 23/04/2023 | Publicado: 28/04/2023

**Juliana de Castro Vilanova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0479-160X>  
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [julianavilanova@terra.com.br](mailto:julianavilanova@terra.com.br)

**Beatriz Ribas de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3766-6899>  
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [bia10-ribas@hotmail.com](mailto:bia10-ribas@hotmail.com)

**Thaiz Helena Lopes da Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4719-3447>  
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [thaiz.lopes@hotmail.com](mailto:thaiz.lopes@hotmail.com)

**Iane Lopes da Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7589-6775>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [iane.lrocha@hotmail.com](mailto:iane.lrocha@hotmail.com)

**Bruno Mendes Moura Dias Guerra**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9394-5529>  
Unidade Básica de Saúde Coroatá I, Brasil  
E-mail: [brunommguerra@gmail.com](mailto:brunommguerra@gmail.com)

**Tereza Cristina Carvalho de Sousa Garcês**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-5166>  
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [terezagarcês@iesvap.edu.br](mailto:terezagarcês@iesvap.edu.br)

**Ana Rachel Oliveira de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8981-0856>  
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [ana.andrade@iesvap.edu.br](mailto:ana.andrade@iesvap.edu.br)

### **Resumo**

A disbiose consiste no desequilíbrio entre bactérias protetoras e agressoras do trato gastrointestinal (TGI), associando-se à produção de toxinas que podem gerar prejuízos à saúde. O impacto ao microbioma intestinal pode ser causado pelo uso indiscriminado de medicamentos, alimentação inadequada, distúrbios imunológicos e avanço da idade. O presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio da comparação de 23 estudos, como o eixo intestino-cérebro é influenciado por bactérias do TGI e suas modificações quando disbiótico, além da participação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como Doença de Alzheimer (DA), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Doença de Parkinson (DP) - bem como, elencar as vantagens das terapêuticas para otimizar o prognóstico dessas doenças. Quanto à DA, a microbiota intestinal pode influenciar no seu início e/ou progressão, por meio do aumento da imunorreatividade amiloide beta e mudanças fosfo-tau; além disso, secreções bacterianas estimulam a neuroinflamação e neurodegeneração. Na ELA, a redução de grupos bacteroides promove maior abundância de cianobactérias produtoras de moléculas neurotóxicas. No que tange à DP, estudos afirmam que a doença pode ter início no intestino através da correlação com a agregação de alfa-sinucleína no cólon. Quanto à terapêutica, pesquisadores afirmam que modificações dietéticas e uso de antibióticos e probióticos auxiliam no resgate do microbioma intestinal e reduzem a neurodegeneração; destaca-se ainda que o transplante de matéria fecal é neuroprotetor ao reduzir a disbiose intestinal. Conclui-se que doenças neurodegenerativas são estimuladas pelo produto das bactérias, os quais afetam a barreira hematoencefálica e influenciam negativamente a homeostase do sistema nervoso.

**Palavras-chave:** Microbioma gastrointestinal; Disbiose; Sistema nervoso central; Doenças neurodegenerativas.

## Abstract

Dysbiosis consists of an imbalance between protective and aggressive bacteria in the gastrointestinal tract (GI tract), associated with the production of toxins that can be harmful to health. The impact on the intestinal microbiome can be caused by the indiscriminate use of medications, inadequate diet, immunological disorders, and advancing age. The present work aims to analyze, by comparing 23 studies, how the gut-brain axis is influenced by gastrointestinal bacteria and their modifications when dysbiotic, as well as their participation in the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and Parkinson's disease (PD) - and to list the advantages of therapies to optimize the prognosis of these diseases. As for AD, the gut microbiota may influence its onset and/or progression, through increased amyloid-beta immunoreactivity and phospho-tau changes; moreover, bacterial secretions stimulate neuroinflammation and neurodegeneration. In ALS, the reduction of bacteroid groups promotes increased abundance of cyanobacteria producing neurotoxic molecules. Regarding PD, studies state that the disease may begin in the intestine through correlation with alpha-synuclein aggregation in the colon. As for therapy, researchers state that dietary modifications and the use of antibiotics and probiotics help rescue the intestinal microbiome and reduce neurodegeneration; it is also highlighted that fecal matter transplantation is neuroprotective by reducing intestinal dysbiosis. It is concluded that neurodegenerative diseases are stimulated by the product of bacteria, which affect the blood-brain barrier and negatively influence the homeostasis of the nervous system.

**Keywords:** Gastrointestinal microbiome; Dysbiosis; Central nervous system; Neurodegenerative diseases.

## Resumen

La disbiosis consiste en un desequilibrio de las bacterias del tracto gastrointestinal (GI), asociado a la producción de toxinas perjudiciales para la salud. El impacto sobre el microbioma intestinal puede deberse al uso indiscriminado de medicamentos, una dieta inadecuada, trastornos inmunológicos y envejecimiento. En este trabajo se analiza, mediante la comparación de 23 estudios, la influencia en el eje intestino-cerebro de las bacterias gastrointestinales y sus modificaciones disbióticas, así como su participación en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Parkinson (EP), y se enumeran ventajas de las terapias para optimizar el pronóstico de estas enfermedades. En cuanto la EA, la microbiota intestinal influye en su aparición o progresión mediante el aumento de la inmunorreactividad de la beta-amiloide y los cambios en la fosfo-tau. En la ELA, la reducción de los grupos bacteroides favorece el aumento del número de cianobacterias productoras de moléculas neurotóxicas. En cuanto a la EP, estudios afirman que la enfermedad puede comenzar en el intestino por correlación con la agregación de alfa-sinucleína al colon. Cuanto a la terapia, los investigadores afirman que las modificaciones dietéticas y el uso de antibióticos y probióticos ayudan a rescatar el microbioma intestinal y reducir la neurodegeneración; también se destaca que el trasplante de materia fecal es neuroprotector reduciendo la disbiosis intestinal. Concluimos que las enfermedades neurodegenerativas son estimuladas por el producto de bacterias, que afectan a la barrera hematoencefálica e influyen negativamente en la homeostasis del sistema nervioso.

**Palabras clave:** Microbioma gastrointestinal; Disbiosis; Sistema nervioso central; Enfermedades neurodegenerativas.

## 1. Introdução

O trato gastrointestinal (TGI) é composto por trilhões de microrganismos que variam entre arqueas, fungos, protozoários e vírus, os quais ultrapassam a quantidade total de células do corpo. A colonização dessa microbiota começa ainda na gestação, sendo determinada apenas entre 2 e 3 anos de idade e tem influência não somente nos tecidos adjacentes, mas também em outros sistemas – como o neurológico. Dentre as várias funções fisiológicas, a colonização intestinal por bactérias tem papéis estruturais e metabólicos, além de participação na defesa do corpo por meio de respostas imunes em processos inflamatórios e infecciosos (Favero et al. 2022; Zhang, et al. 2022).

O TGI possui uma complexa interação com o sistema nervoso central (SNC) por meio do sistema nervoso entérico (SNE), localizado na parede do intestino e que permite conexões com os sistemas endócrino, autônomo e imunológico. Estima-se que o intestino humano adulto possui mais de meio bilhão de neurônios e é por meio desse sistema que ocorrem as diversas funções exercidas pelo intestino. Além disso, sua composição influencia na modulação de respostas imunológicas, uma vez que, em indivíduos saudáveis, a microbiota intestinal possui uma ampla quantidade de bactérias das classes *Erysipelotrichi* e *Clostridia*, consideradas anti-inflamatórias (Keshavarzian et al. 2015).

Dessa forma, a desregulação desta microbiota resulta em diversas consequências patológicas. O epitélio intestinal é constantemente exposto a alterações moleculares por meio da secreção de quimiocinas e citocinas, os quais promovem modificação na sua estrutura e resultam em prejuízos para a saúde humana. Nesse contexto, disbiose consiste no desequilíbrio

entre função e estrutura, a qual está intimamente ligada ao aumento da permeabilidade intestinal, à produção de metabólitos nocivos e ao estímulo de bactérias patogênicas, promovendo consequências a nível sistêmico e, principalmente, patologias relacionadas a processos inflamatórios (Zhang et al. 2022).

No que tange à disbiose, muitos fatores podem influenciar nesse processo. A redução do trânsito intestinal, devido ao uso de medicações e/ou mudanças dietéticas, promove a redução de bactérias essenciais como, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, e aumento de *Akkermansia* e *Bifidobacterium*, por exemplo. O uso de medicamentos, como antibióticos, estimula a liberação de metabólitos a partir da alteração da microbiota, os quais entram na circulação e atingem diferentes sistemas. Outras condições que influenciam na composição da microbiota são idade avançada, doenças/infecções, atividades físicas e toxinas (Sun et al. 2019; Kaur et al. 2020; Rusch et al. 2021).

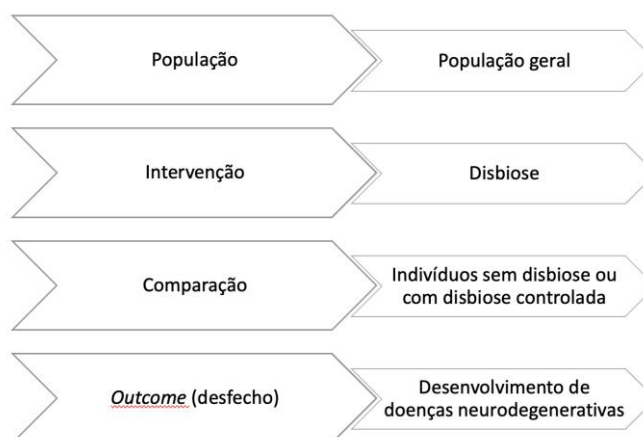
Para tratar possíveis transtornos ocasionados por remodelação da composição intestinal existem algumas modalidades terapêuticas a serem abordadas. Estudos afirmam que a ingestão de probióticos, prebióticos e simbióticos pode auxiliar na reestruturação da parede. Outra técnica empregada recentemente é o transplante de microbiota fecal (TMF) entre indivíduos que possuem os mesmos hábitos e microbiota parecida para reduzir processos inflamatórios e restabelecer a permeabilidade intestinal (Chok et al. 2021).

Em relação ao SNC, a disbiose contribui ativando o sistema imunológico e estimula os processos neuroinflamatórios comuns em doenças neurodegenerativas (DN), como Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Nesse sentido, um cenário disbiótico tem impacto na atividade e transmissão neuronal, bem como em diversos comportamentos do hospedeiro, além de contribuir para a infiltração de células imunes periféricas (Wang et al. 2019; Zeng et al. 2020; Zhou et al. 2021). Nesta vertente, estudos comprovam que há uma íntima relação entre as bactérias intestinais e as lesões neuronais. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática de literatura, a associação entre disbiose e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

## 2. Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, realizada a partir da seguinte pergunta norteadora: “Qual é o papel da disbiose no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica, em indivíduos com disbiose em comparação com indivíduos sem disbiose ou com disbiose controlada, em termos de incidência, gravidade e progressão das doenças neurodegenerativas?”, elaborada com base estratégia PICO – acrônimo para População, Intervenção ou Interesse, Comparação e Outcomes (desfecho), detalhada na Figura 1.

**Figura 1** – Estratégia PICO.



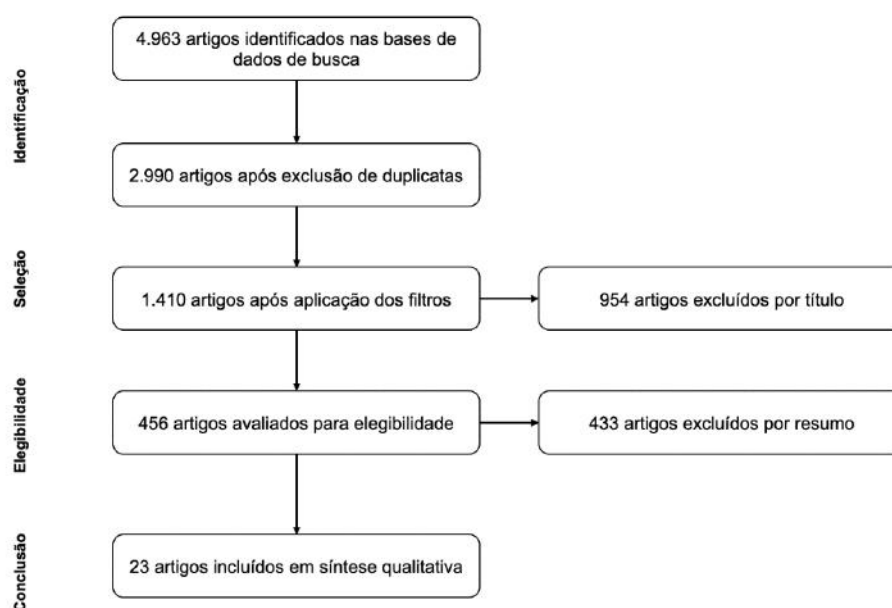
Fonte: Elaborado pelos autores.

As informações foram obtidas por meio da busca sistemática de artigos científicos indexados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO); Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); U.S. National Library of Medicine (PubMed); e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). As buscas foram conduzidas de acordo com os seguintes descritores presentes no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS): “Disbiose”; “Microbioma Gastrointestinal”; “Doenças Neurodegenerativas”; “Sistema Nervoso Central” – e seus correspondentes na língua inglesa “Dysbiosis”; “Gastrointestinal Microbiome”; “Neurodegenerative Diseases”; “Central Nervous System” – combinados dois a dois pelo operador booleano “AND”.

Os artigos escolhidos respeitaram os seguintes critérios de inclusão: artigos originais publicados em periódicos nacionais e internacionais no período de 2013 a 2022. Foram excluídos artigos duplicados, tese ou dissertação, revisões de literatura, editoriais, anais de congresso, cartas ao editor, relatos de caso, revisões bibliográficas, pré-publicações e trabalhos que abordassem transtornos psiquiátricos e neurológicos de caráter neurodegenerativo pouco determinado.

Posteriormente à busca eletrônica, foi executada uma análise qualitativa e crítica dos estudos, por meio da leitura dos títulos, a fim de descartar os estudos que não contemplavam o tema central do presente trabalho. Em seguida, prosseguiu-se a leitura dos resumos, exclusão dos estudos não elegíveis e seleção dos artigos para compor o corpo amostral deste trabalho. A etapa final consistiu na leitura dos textos completos e, por fim, na extração dos dados dos estudos incluídos na presente revisão sistemática. Essa revisão sistemática foi realizada conforme o conjunto de recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), descrita por Galvão et al. 2015 - como evidenciado na Figura 2.

**Figura 2** – Fluxograma do processo de seleção dos estudos baseado no modelo PRISMA.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Foram encontrados 4.963 artigos em base de dados com os descritores e seus respectivos correspondentes na língua inglesa. Após a exclusão de duplicatas, restaram 2990 trabalhos; dos quais 1580 foram excluídos após a aplicação dos filtros de pesquisa. Destes, 954 foram excluídos por títulos e 433 por resumos - restando 23 artigos incluídos em síntese qualitativa, listados na Tabela 1. Dos 23 artigos selecionados para a revisão sistemática, 34,78% são relacionados à Doença de Alzheimer; 21,73% se relacionam à Doença de Parkinson; 39,13% à Esclerose Lateral Amiotrófica; 4,34% abordam o efeito neuroprotetor dos probióticos.

**Tabela 1** – Artigos selecionados para revisão sistemática de literatura.

Título do artigo	Revista	Autores/ ano	Tipo de estudo	Doença	Objetivo do artigo	Resultados
Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease	PloS one	Hasegawa et al., 2015	Coorte	Doença de Parkinson	Analisar a microbiota intestinal em DP e coabitantes saudáveis	Na DP, o número de <i>Lactobacillus</i> foi maior, enquanto a soma de bactérias analisadas, <i>Clostridium cocoides</i> grupo, e <i>Bacteroides fragilis</i> grupo foram menores do que os controles.
Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease	Movement Disorders	Keshavarzian et al., 2015	Caso-controle	Doença de Parkinson	Demonstrar neurônios a-Syn-positivos em amostras de mucosa sigmoide em pacientes coletados 2 a 5 anos antes do início da DP	A comunidade microbiana mucosa e fecal de pacientes com DP foi significativamente diferente do grupo controle
Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease	Physiological reports	Rowin et al., 2017	Coorte	Esclerose Lateral Amiotrófica	Examinar de forma abrangente o microbioma intestinal e avaliar marcadores de inflamação intestinal em cinco pacientes com distúrbio do neurônio motor.	Pacientes tiveram alteração em seu microbioma intestinal caracterizado por uma baixa diversidade do microbioma, em comparação com coortes saudáveis com abundância relativamente intacta.
Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease	Scientific reports	Vogt et al., 2017	Caso-controle	Doença de Alzheimer	Caracterizar a composição taxonômica bacteriana de amostras fecais de participantes com e sem diagnóstico de demência por DA	O microbioma intestinal dos participantes da DA diminuiu a diversidade microbiana e é composicionalmente distinto dos indivíduos de controle com a mesma idade e sexo.
Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Clinical therapeutics	Zhang et al., 2017	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Esclerose Lateral Amiotrófica	Explorar butirato para restaurar a homeostase intestinal e microbioma,	Tanto em camundongos ALS quanto em células epiteliais intestinais cultivadas de humanos, o tratamento com butirato foi associado à diminuição da agregação da proteína mutante G93A superóxido dismutase 1.
The fecal microbiome of ALS patients	Neurobiology of aging	Brenner et al., 2018	Coorte	Esclerose Lateral Amiotrófica	Avaliar se a ELA é geralmente associada a uma composição alterada do microbiota fecal	A ELA não está associada a uma composição alterada da microbiota intestinal
Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$ signaling pathway	Brain, behavior, and immunity	Sun et al., 2018	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Doença de Parkinson	Demonstrar os efeitos neuroprotetores do transplante de microbiota fecal em camundongos com doença de Parkinson induzida por MPTP.	Microbiota intestinal de camundongos com DP induziu comprometimento motor e diminuição do neurotransmissor estriatal em camundongos normais.
Potential Role of Gut Microbiota in ALS Pathogenesis and Possible Novel Therapeutic Strategies	Journal of clinical gastroenterology	Mazzini et al., 2018	Ensaio clínico em duplo-cego	Esclerose Lateral Amiotrófica	Estudar os principais grupos microbianos do intestino humano e a diversidade microbiana geral em ELA e indivíduos saudáveis	Resultados preliminares confirmam que há uma diferença no perfil da microbiota em pacientes com ELA.

Gut bacterial composition in a mouse model of Parkinson's disease	Beneficial microbes	Perez-Pardo et al., 2018	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Doença de Parkinson	Interrogar as composições da microbiota luminal e associar à mucosa do ceco em camundongos tratados com rotenona	O tratamento com baixas doses de rotenona oral leva a estruturas disbióticas da mucosa e da microbiota luminal e essas alterações estão significativamente correlacionadas com os sintomas intestinais nos modelos.
Antibiotics use and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Sweden	European Journal of Neurology	Sun et al., 2019	Caso-controle	Esclerose Lateral Amiotrófica	Investigar o efeito dos antibióticos na microflora intestinal e o papel potencial do uso de antibióticos no risco de ELA	O uso de antibióticos, especialmente repetidos, pode estar associado a um risco subsequente maior de ELA.
Probiotics mixture increases butyrate, and subsequently rescues the nigral dopaminergic neurons from MPTP and rotenone-induced neurotoxicity	The Journal of Nutritional Biochemistry	Srivastav et al., 2019	Experimental em laboratório	Não se aplica	Investigar os efeitos protetores dos probióticos na neurodegeneração dopaminérgica	O butirato de sódio atenuou a perda neuronal induzida por MPTP na via nigroestriatal. Os probióticos podem melhorar a neurodegeneração, pelo menos parcialmente, aumentando o nível de butirato.
Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota	Alzheimer's & Dementia	Li et al., 2019	Caso-controle	Doença de Alzheimer	Promover um novo pensamento sobre o papel da microbiota intestinal na patogênese da DA e solicitar a presença de alteração da microbiota intestinal semelhante à DA no comprometimento cognitivo leve (CCL).	Houve semelhanças entre a doença de Alzheimer e o comprometimento cognitivo leve (CCL).
Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: establishment of bacterial and archaeal communities analyses	Chinese medical journal	Zhai et al., 2019	Caso-controle	Esclerose Lateral Amiotrófica	Verificar a composição arqueológica do desempenho do metabolismo intestinal de amostras fecais de pacientes com bactérias e archaea, e a concentração de endotoxina humana, SCFA, NO <sub>2</sub> -N/NO <sub>3</sub> -N, and gama-ácido aminobutírico foram determinados.	A biodiversidade e a composição da microflora intestinal em pacientes com ELA apresentaram declínio em comparação com indivíduos saudáveis.
Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression	Cell research	Wang et al., 2019	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Doença de Alzheimer	Investigar a ligação mecanicista entre microbiota intestinal e progressão da DA, e explorar o potencial estratégias de intervenção.	A progressão da Doença de Alzheimer está associada à alteração da microbiota intestinal e infiltração de células imunes
A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis	BMC medicine	Di Gioia et al., 2020	Coorte	Esclerose Lateral Amiotrófica	Considerar o possível impacto de uma suplementação de probióticos na microbiota intestinal e na progressão da doença.	A microbiota intestinal de pacientes com ELA é caracterizada por algumas diferenças em relação aos controles, independentemente do grau de incapacidade.
Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease	Neurobiology of aging	Kaur et al., 2020.	Caso-controle	Doença de Alzheimer	Caracterizar disfunção intestinal em um modelo de camundongo AD e o potencial da intervenção probiótica para melhorar esta doença	Uma intervenção de alimentação probiótica direcionada ao intestino pode fornecer benefícios significativos para aspectos intestinais da doença que não se comunicam de forma eficaz com o cérebro

The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients	Scientific reports	Zeng et al., 2020.	Caso-controle	Esclerose Lateral Amiotrófica	Explorar o papel potencial do microbioma intestinal na ELA	A análise da diversidade da comunidade fecal mostrou uma mudança na estrutura microbiana de pacientes com ELA
Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice	Gut	Perez-Pardo et al., 2019	Caso-controle	Doença de Parkinson	Investigar a contribuição da disfunção intestinal mediada pelo receptor toll-like 4 (TLR4) para a inflamação intestinal e central na neurodegeneração relacionada à DP.	A inflamação mediada por TLR4 desempenha um papel importante na inflamação intestinal e/ou cerebral, que pode ser um dos principais fatores que levam à neurodegeneração na DP.
Aberrant enteric neuromuscular system and dysbiosis in amyotrophic lateral sclerosis	Gut Microbes	Zhang et al., 2021	Estudo longitudinal	Esclerose Lateral Amiotrófica	Fornecer informações sobre os fundamentos da função neuromuscular intestinal e microbioma na ELA	A segmentação do microbioma intestinal foi capaz de melhorar a função neuromuscular na ELA
Gut Microbiota Changes and Their Correlation with Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease	Journal of Alzheimer's Disease	Zhou et al., 2021	Caso-controle	Doença de Alzheimer	Investigar a composição da microbiota intestinal em pacientes com DA e sua associação com a função cognitiva e sintomas neuropsiquiátricos.	A composição microbiana fecal dos pacientes com DA foi bastante distinta do grupo controle
Chronic-Antibiotics Induced Gut Microbiota Dysbiosis Rescues Memory Impairment and Reduces $\beta$ -Amyloid Aggregation in a Preclinical Alzheimer's Disease Model	International journal of molecular sciences	Bello-Medina et al., 2022	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Doença de Alzheimer	Analisar as alterações na composição do BGM induzidas pelo tratamento crônico com antibióticos (Abx), transmitidos de mãe para filho e investigar se essas alterações atenuam ou retardam o comprometimento da memória espacial, acúmulo total de A $\beta$ e A $\beta$ 1-42 e tau total e tau fosforilada no HIP, no estágio sintomático inicial no modelo pré-clínico 3xTg de DA	Alterações específicas na microbiota bacteriana intestinal poderiam reduzir as respostas neuro inflamatórias relacionadas à amiloidose cerebral e déficit cognitivo e ativar vias metabólicas associadas à biossíntese de moléculas desencadeadoras ou protetoras da DA.
A Metabologenomic approach reveals alterations in the gut microbiota of a mouse model of Alzheimer's disease	Neurobiology of aging	Favero et al., 2022	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Doença de Alzheimer	Analisar ecossistemas microbianos intestinais complexos em um modelo de camundongo determinístico de DA familiar.	Microbiota intestinal desregulada é associada ao início e progressão da DA, também indicando que uma disbiose pode ocorrer antes de sinais clínicos significativos.
Gut Microbiota Dysbiosis Induced by Decreasing Endogenous Melatonin Mediates the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Obesity	Frontiers in Immunology	Zhang et al., 2022	Pesquisa experimental <i>in vivo</i>	Doença de Alzheimer e obesidade	Avaliar as alterações sistêmicas e possíveis riscos em um modelo de camundongo com redução de melatonina endógena (EMR)	EMR causa alterações sistêmicas mediadas pela disbiose da microbiota intestinal, que pode ser um fator patogênico para DA e obesidade

Fonte: Elaborado pelos autores.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Doença de Alzheimer

Em relação à Doença de Alzheimer (DA), os estudos sugerem que a microbiota intestinal pode influenciar o início e/ou progressão da neurodegeneração. Nesse sentido, Kaur et al. (2020) afirma que em modelos de camundongos transgênicos e colôn de humanos, ambos com DA, há um aumento na imunorreatividade amiloide beta (A $\beta$ ) e mudanças fosfo-tau, sugerindo assim que o sistema nervoso entérico, além do sistema nervoso central, seja afetado durante a doença – que contribui para a fisiopatologia do eixo intestino-cérebro. Li et al. (2019), em sua recente pesquisa, afirma que o tecido cerebral post-mortem de pacientes com DA apresenta lipopolissacarídeos e fragmentos gram-negativos de *Escherichia coli* localizados com placa amiloide. Sendo assim, as reações inflamatórias sistêmicas causadas pela secreção de bactérias podem prejudicar a barreira hematoencefálica promovendo neuroinflamação e/ou a neurodegeneração.

Nesse sentido, Wang et al. (2019) reforçaram a tese de que a disbiose da microbiota intestinal é necessária para a infiltração de células imunes periféricas para o cérebro, com destaque para as células Th1. O aumento desse processo infiltrativo apresenta interferência funcional, local e direta, com a micróglia M1 – o que desencadeia a diferenciação da micróglia em direção a um estado pró-inflamatório. Sob essa perspectiva, o estudo demonstrou que a proliferação de células Th1 foi significativamente promovida pela fenilalanina e isoleucina. Desse modo, a identificação de bactérias específicas (por exemplo, bactérias associadas a Th1/M1), aminoácidos (por exemplo, fenilalanina e isoleucina) e composição de células imunes infiltrantes cerebrais (por exemplo, Th1 dominante) poderia ser usada como um biomarcador de diagnóstico precoce de comprometimento cognitivo leve devido à DA.

Estudos sugerem o envolvimento direto ou indireto de metabólitos bacterianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), na proteção contra a inflamação intestinal, através de sua capacidade de modular o componente Treg do sistema imunológico. Em linha com isso, as doenças pró-inflamatórias intestinais são frequentemente acompanhadas por uma diminuição progressiva na abundância de AGCC intestinal, devido à redução das bactérias que fermentam fibras e produzem essas substâncias na microbiota intestinal (Zhou et al. 2019). Embora Favero et al. (2022) tenha encontrado um nível mais alto de poucos AGCC em camundongos com DA aos seis meses, como ácido acético e butanóico, é importante notar a diminuição longitudinal drástica do ácido acético e propanoico nos camundongos com DA, refletindo a relação da doença com a disbiose intestinal. Além disso, embora as diferenças mais relevantes no perfil metabólico se tornarem evidentes aos seis meses de idade nos camundongos estudados, as alterações de ácidos graxos de cadeia curta e da biodiversidade apareceram mais cedo, sugerindo que uma perturbação do microbioma pode ocorrer antes do aparecimento dos principais sinais clínicos da doença (Favero et al. 2022).

Os achados positivos do estudo de Bello-Medina et al. (2022) acerca das mudanças na composição da microbiota intestinal induzida pelo tratamento com antibiótico crônico e sua transmissão materno-fetal, sugerem que a disbiose observada em camundongos ou pacientes com DA pode ser transmitida para sua prole, aumentando a quantidade de fatores que desencadeiam o início da DA no início da idade adulta. Outro fator que pode contribuir para a patogênese da doença de Alzheimer é a deficiência de melatonina endógena, como demonstrado por Zhang et al. (2022), a qual está relacionada a um aumento significativo no nível da proteína T-tau (um marcador de estado prodromico na DA leve) e a uma redução do ácido úrico sérico, o qual tem propriedades antioxidantes e efeitos neuroprotetores.

#### 3.2 Doença de Parkinson

Quanto à doença de Parkinson (DP), destaca-se a correlação positiva, relatada por Keshavarzian et al. (2015), entre DP e agregação de alfa-sinucleína ( $\alpha$ -Syn) no cólon, com evidência de inflamação nessa região – implicando que a patologia de DP pode começar a partir do intestino. Os autores identificaram diferenças significativas entre a comunidade microbiana mucosa e



fecal de pacientes com DP e do grupo controle, sendo que as bactérias “anti-inflamatórias” produtoras de butirato dos gêneros *Blautia*, *Coprococcus* e *Roseburia* eram significativamente mais abundantes no segundo grupo. Por outro lado, as bactérias pró-inflamatórias do gênero *Ralstonia* foram significativamente mais abundantes na mucosa da DP do que nos controles.

Tais achados foram corroborados por Hasegawa et al. (2015), que demonstraram que os níveis séricos da proteína de ligação aos lipopolissacarídeos (LPB) foram menores na DP – o que está associado a um provável aumento crônico da permeabilidade intestinal, que provoca invasão de lipopolissacarídeos. Assim, sugeriram que a permeabilidade intestinal é aumentada na DP, o que pode favorecer alterações na microbiota intestinal ou pode ter como fator causal a disbiose intestinal. Por outro lado, os níveis séricos normais de diamina oxidase (DAO) indicam que a integridade da mucosa intestinal é preservada nos pacientes com DP.

Além disso, Perez-Pardo et al. (2019) propuseram que a disfunção intestinal mediada pelo receptor toll-like 4 (TLR4) possa contribuir para a inflamação intestinal e central na neurodegeneração relacionada à DP. Nesse sentido, os achados do estudo de Perez-Pardo et al. (2018) sugeriram que a disbiose bacteriana intestinal pode desempenhar um papel importante tanto na interrupção da integridade epitelial quanto na inflamação intestinal, o que pode contribuir para a agregação observada de  $\alpha$ -Syn e a patologia da DP no intestino e no sistema nervoso central. Em conjunto, esses estudos convergem para a hipótese de que pacientes com DP apresentam ruptura da barreira intestinal e maiores perfis pró-inflamatórios – fatores que parecem desempenhar um papel importante na neurodegeneração da DP.

Com relação aos aspectos terapêuticos, Sun et al. (2018) demonstraram que o transplante de microbiota fecal (TMF) pode constituir um importante neuroprotetor na DP, na medida que reduziu a disbiose microbiana intestinal, diminuiu os AGCC fecais, aliviou a incapacidade física, suprimiu a neuroinflamação e aumentou o conteúdo estriatal de camundongos com DP.

### 3.3 Esclerose Lateral Amiotrófica

No que tange à Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Di Gioia et al. (2020) e Zeng et al. (2020) demonstraram uma redução de grupos microbianos potencialmente protetores, como bacteroides. Em contrapartida, relataram uma maior abundância de cianobactérias em pacientes com ELA em comparação com os controles, o que reforçou a hipótese de que elas desempenham um papel fundamental nas doenças degenerativas. Isso ocorre pois elas são responsáveis pela produção de moléculas neurotóxicas, como o aminoácido não proteico  $\beta$ -metilamino-l-alanina, a saxitoxina, as microcistinas e a nodularina. Sob essa perspectiva, o estudo de Zhai et al. (2019) reforçou a tendência de diminuição significativa de microrganismos benéficos, como os bacterioides, em pacientes com ELA. Em consonância, Mazzini et al. (2018) demonstrou uma variação na composição microbiana intestinal, com predomínio de *Escherichia coli* e enterobactérias; além de uma baixa abundância de leveduras.

Rowin et al. (2017) e Zhang et al. (2017) descrevem que a exposição contínua das células do epitélio intestinal a bactérias patogênicas desencadeia vias de sinalização discretas e promove mudanças moleculares, tais como a secreção de citocinas e quimiocinas. Desse modo, a falta da homeostase intestinal e um microbioma irregular possuem uma importante relação com doenças neurológicas, podendo haver correlação positiva entre a restauração do microbioma intestinal e o atraso de início e progressão da doença.

Além disso, Zhang et al. (2021) relataram uma redução significativa das bactérias produtoras de butirato em pacientes com ELA – tais microrganismos desempenham importante papel no controle dos processos inflamatórios intestinais e da maturação do sistema imunológico. O estudo também identificou outras bactérias essenciais para a imunidade e para a resposta inflamatória no nível da espécie, sugerindo que a disbiose inicial associada à ELA está relacionada ao metabolismo do hospedeiro, imunidade e manipulação microbiana – sendo que o tratamento com butirato ou antibióticos pode retardar a progressão da doença. Entretanto, Sun et al. (2019) sugeriram que qualquer uso de antibióticos, especialmente de forma recorrente, pode estar associado a um maior risco subsequente de ELA.

Em contraposição aos estudos citados, a pesquisa de Brenner et al. (2018) não resultou em achado sugestivo de uma alteração substancial da composição da microbiota fecal entre pacientes com ELA e controles saudáveis.

### 3.4 Alternativas terapêuticas

De acordo com Zhang et al. (2017) e Srivastav et al. (2019), o butirato está associado a diminuição da agregação de proteínas mutantes e o uso de probióticos podem melhorar a neurodegeneração, pelo menos parcialmente, aumentando o nível de butirato. Além disso, os autores Kaur et al. (2020) e Srivastav et al. (2019) corroboraram a ideia de que o uso de probióticos melhora a neurodegeneração, e uma boa alimentação direcionada ao intestino pode oferecer benefícios significativos para o aspecto de doenças. Kaur et al. (2020) a suplementação probiótica melhora a disfunção intestinal, no entanto notou-se pouco efeito quanto na relação na placa A $\beta$  ou gliose, evidenciando que a disfunção intestinal mediada pela disbiose é uma manifestação significativa de doença fora do cérebro. O aumento no consumo de alimentos ricos em fibras, frutas, nozes, especiarias foram associadas a uma progressão mais lenta das doenças neurodegenerativas, ao contrário quando se comparado a uma alimentação rica em enlatados, embutidos e pasteurizados. Os antibióticos em geral têm sido usados para neutralizar os efeitos inflamatórios, o uso de minociclina, tetraciclina semissintética apresenta boa permeabilidade da barreira hematoencefálica, devido a seus efeitos neuroprotetores. A terapia com plasma sanguíneo de cordão umbilical (CBP) feita em camundongos demonstrou redução de *Lactobacillus* e *Enterococcus*, os quais são encontrados em níveis elevados em pessoas com doenças neurodegenerativas Vogt et al. (2017).

## 4. Considerações Finais

Evidências sugerem que a disbiose, ocasionada devido a um desarranjo de bactérias intestinais, possui influência direta no processo de neuroinflamação e neurodegeneração presentes em doenças como: Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Alzheimer pois estimula a liberação de citocinas inflamatórias e prejudica a produção de neurotransmissores. Esses microrganismos são responsáveis por mediar sistemas metabólicos e imunológicos, principalmente pelo sistema nervoso entérico. Ao final da análise, conclui-se que doenças neurodegenerativas são estimuladas pelo produto das bactérias, os quais afetam a barreira hematoencefálica e influenciam negativamente a homeostase do sistema nervoso. Experiências em seres vivos afetados pelas doenças demonstram modificações significativas na mucosa intestinal quando comparadas aos seres vivos saudáveis. Entretanto, ainda são necessários maiores estudos para elucidar o assunto.

Por fim, sabe-se que a modificação da dieta de pacientes acometidos por doenças neurodegenerativas tem resposta satisfatória ao tratamento e ao retardo da doença. A inclusão de bactérias vivas, por meio de prebióticos, probióticos e simbióticos, estimulam a colonização do trato gastrointestinal e melhoram a mobilidade do meio. A utilização de antibióticos apresenta resultados positivos no combate à neuroinflamação. Técnicas mais recentes, como o transplante de matéria fecal, também auxiliam no restabelecimento do funcionamento do sistema nervoso entérico e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, conclui-se que há associação entre disbiose e o desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas.

Para realização de trabalhos futuros, pretende-se estudar e comparar como as diferentes opções dietéticas e procedimentos influenciam nas fases e na progressão das doenças separadamente por meio do estudo individualizado de cada condição. Ademais, sugere-se a inclusão das mais recentes ferramentas utilizadas no tratamento de doenças neurodegenerativas.

## Referências

Bello-Medina, P. C., Corona-Cervantes, K., Zavala Torres, N. G., González, A., Pérez-Morales, M., González-Franco, D. A., ... & Pacheco-López, G. (2022). Chronic-antibiotics induced Gut microbiota dysbiosis rescues memory impairment and reduces  $\beta$ -amyloid aggregation in a preclinical Alzheimer's disease model. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8209.

- Brenner, D., Hiergeist, A., Adis, C., Mayer, B., Gessner, A., Ludolph, A. C., & Weishaupt, J. H. (2018). The fecal microbiome of ALS patients. *Neurobiology of aging*, *61*, 132-137.
- Chok, K. C., Ng, K. Y., Koh, R. Y., & Chye, S. M. (2021). Role of the gut microbiome in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*, *32*(7), 767-789.
- Di Gioia, D., Bozzi Cionci, N., Baffoni, L., Amoroso, A., Pane, M., Mogna, L., ... & Mazzini, L. (2020). A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC medicine*, *18*, 1-19.
- Favero, F., Barberis, E., Gagliardi, M., Espinoza, S., Contu, L., Gustincich, S., ... & Corazzari, M. (2022). A Metabologenomic approach reveals alterations in the gut microbiota of a mouse model of Alzheimer's disease. *Plos one*, *17*(8), e0273036.
- Galvão, T. F., Pansani, T. D. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, *24*, 335-342.
- Hasegawa, S., Goto, S., Tsuji, H., Okuno, T., Asahara, T., Nomoto, K., ... & Hirayama, M. (2015). Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PloS one*, *10*(11), e0142164.
- Kaur, H., Nagamoto-Combs, K., Golovko, S., Golovko, M. Y., Klug, M. G., & Combs, C. K. (2020). Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *92*, 114-134.
- Keshavarzian, A., Green, S. J., Engen, P. A., Voigt, R. M., Naqib, A., Forsyth, C. B., ... & Shannon, K. M. (2015). Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(10), 1351-1360.
- Li, B., He, Y., Ma, J., Huang, P., Du, J., Cao, L., ... & Chen, S. (2019). Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(10), 1357-1366.
- Mazzini, L., Mogna, L., De Marchi, F., Amoroso, A., Pane, M., Aloisio, I., ... & Mogna, G. (2018). Potential role of gut microbiota in ALS pathogenesis and possible novel therapeutic strategies. *Journal of clinical gastroenterology*, *52*, S68-S70.
- Perez-Pardo, P., Dodiya, H. B., Engen, P. A., Forsyth, C. B., Huschens, A. M., Shaikh, M., ... & Keshavarzian, A. (2019). Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice. *Gut*, *68*(5), 829-843.
- Perez-Pardo, P., Dodiya, H. B., Engen, P. A., Naqib, A., Forsyth, C. B., Green, S. J., ... & Kraneveld, A. D. (2018). Gut bacterial composition in a mouse model of Parkinson's disease. *Beneficial microbes*, *9*(5), 799-814.
- Rowin, J., Xia, Y., Jung, B., & Sun, J. (2017). Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease. *Physiological reports*, *5*(18), e13443.
- Rusch, C., Beke, M., Tucciarone, L., Dixon, K., Nieves Jr, C., Mai, V., ... & Langkamp-Henken, B. (2021). Effect of a Mediterranean diet intervention on gastrointestinal function in Parkinson's disease (the MEDI-PD study): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*, *11*(9), e053336.
- Srivastav, S., Neupane, S., Bhurtel, S., Katila, N., Maharjan, S., Choi, H., ... & Choi, D. Y. (2019). Probiotics mixture increases butyrate, and subsequently rescues the nigral dopaminergic neurons from MPTP and rotenone-induced neurotoxicity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *69*, 73-86.
- Sun, J., Zhan, Y., Mariosa, D., Larsson, H., Almqvist, C., Ingre, C., ... & Fang, F. (2019). Antibiotics use and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *European Journal of Neurology*, *26*(11), 1355-1361.
- Sun, M. F., Zhu, Y. L., Zhou, Z. L., Jia, X. B., Xu, Y. D., Yang, Q., ... & Shen, Y. Q. (2018). Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$  signaling pathway. *Brain, behavior, and immunity*, *70*, 48-60.
- Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., ... & Rey, F. E. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, *7*(1), 13537.
- Wang, X., Sun, G., Feng, T., Zhang, J., Huang, X., Wang, T., ... & Geng, M. (2019). Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell research*, *29*(10), 787-803.
- Zeng, Q., Shen, J., Chen, K., Zhou, J., Liao, Q., Lu, K., ... & Bi, F. (2020). The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Scientific Reports*, *10*(1), 12998.
- Zhai, C. D., Zheng, J. J., An, B. C., Huang, H. F., & Tan, Z. C. (2019). Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: establishment of bacterial and archaeal communities analyses. *Chinese Medical Journal*, *132*(15), 1815-1822.
- Zhang, B., Chen, T., Cao, M., Yuan, C., Reiter, R. J., Zhao, Z., ... & Li, C. (2022). Gut microbiota dysbiosis induced by decreasing endogenous melatonin mediates the pathogenesis of Alzheimer's disease and obesity. *Frontiers in immunology*, *13*.
- Zhang, Y. G., Wu, S., Yi, J., Xia, Y., Jin, D., Zhou, J., & Sun, J. (2017). Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical therapeutics*, *39*(2), 322-336.
- Zhang, Y., Ogbu, D., Garrett, S., Xia, Y., & Sun, J. (2021). Aberrant enteric neuromuscular system and dysbiosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Gut Microbes*, *13*(1), 1996848.
- Zhou, Y., Wang, Y., Quan, M., Zhao, H., & Jia, J. (2021). Gut microbiota changes and their correlation with cognitive and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *81*(2), 583-595.