

Revisão em Saúde

# Papel do Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro nas Doenças Neurodegenerativas: Uma Revisão sobre Mecanismos e Potenciais Terapêuticas

Fernanda Susy Bessa Menezes Cavalcante <sup>1</sup>, Laís Lobato de Araújo <sup>2</sup>, Gabriel Felipe Gomes <sup>3</sup>, Stéfani Lara Galvão <sup>3</sup>, Talitta Costa Sant'ana Esteves Hipólito <sup>4</sup>, Milene de Campos Piagentini <sup>5</sup>, Júlio César Claudino dos Santos <sup>6,7,\*</sup>

<sup>1</sup> INTA University Center, UNINTA, Sobral, Ceará, Brazil.

<sup>2</sup> Belo Horizonte University Center, UniBH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>3</sup> Barão de Mauá University Center, CBM, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil..

<sup>4</sup> Universidade Paulista – UNIP, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>5</sup> Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>6</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal do Ceará - UFC, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>7</sup> Centro Universitário Unifacvest - UNIFACVEST, Lages, Santa Catarina, Brasil.

\* Correspondência: julio.santos@alu.ufc.br.

Citação: Cavalcante FSBM, Araújo LL, Gomes GF, Galvão SL, Hipólito TCSE, Piagentini MC, Santos JCC. Papel do Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro nas Doenças Neurodegenerativas: Uma Revisão sobre Mecanismos e Potenciais Terapêuticas. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025;Jan-Dec;03(1):bjcmr5.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr5>

Recebido: 10 Junho 2024

Aceito: 7 Julho 2024

Publicado: 10 Julho 2024

**Resumo:** Doenças neurodegenerativas englobam um grupo de distúrbios com etiologias diversas caracterizadas pelo acúmulo de substâncias neurotóxicas que contribuem para danos neuronais e degeneração cerebral. A integração do mecanismo do eixo microbiota-intestino-cérebro ocorre via vias aferentes e eferentes com a assistência do nervo vago e da circulação periférica. A microbiota intestinal produz proteínas patogênicas e outras substâncias nocivas que podem atravessar a barreira hematoencefálica e se desenvolver em proteínas ainda mais patogênicas quando em contato com a corrente sanguínea. Os metabólitos microbianos mais comumente associados a doenças neurodegenerativas são o butirato e a amiloide, embora o papel e o mecanismo precisos de sua relação com a microbiota ainda não tenham sido totalmente elucidados. Além disso, na doença de Parkinson, o microbioma está diretamente ligado a um aumento de patógenos oportunistas, uma diminuição de espécies anti-inflamatórias benéficas e níveis mais elevados de metabolizadores de carboidratos.

**Palavras-chave:** Doença Neurodegenerativa; Eixo Cérebro-Intestino; Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro; Doenças Degenerativas do Sistema Nervoso.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

Estudos com modelos animais estabeleceu o eixo microbiota-intestino-cérebro como um fenômeno real; até o momento, as evidências de sua operação em humanos são limitadas e enfrentam desafios logísticos consideráveis [1]. Este eixo é o comunicante entre dois sistemas em nosso corpo, o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central. Através dele, ocorrem interações biológicas e fisiológicas que envolvem e se correlacionam com muitas condições, como doenças neurodegenerativas, ansiedade, esquizofrenia e obesidade [2]. Doenças neurodegenerativas compreendem um conjunto de doenças, de diferentes etiologias, caracterizadas pelo acúmulo de substâncias neurotóxicas que contribuem para danos neuronais devido à degeneração cerebral. Entre essas doenças, podemos listar Alzheimer e Parkinson, que basicamente constituem a deposição de proteí-

nas neurotóxicas em regiões específicas do cérebro humano, causando assim as manifestações clínicas características das doenças neurodegenerativas [3]. Nos últimos anos, uma correlação causal foi notada entre a microbiota intestinal e suas singularidades relacionadas às doenças neurodegenerativas, o eixo microbiota-intestino-cérebro [4, 5].

A integração do mecanismo do eixo microbiota-intestino-cérebro ocorre via vias aferentes e eferentes com a ajuda do nervo vago e da circulação periférica. A microbiota intestinal produz proteínas patogênicas e outras substâncias nocivas que atravessam a barreira hematoencefálica e, em contato com a circulação sanguínea, desenvolvem proteínas ainda mais patogênicas [6]. Entre as proteínas acumuladas encontram-se a proteína tau, a proteína beta-amiloide e a alfa-sinucleína (a-syn), mais associadas à ocorrência de doenças neurodegenerativas devido à superestimulação dos astrócitos e microglia, causando uma série de danos neuronais [7].

Além disso, a microbiota intestinal é dinâmica e pode ser alterada por fatores externos, como xenobióticos, composição da dieta ou antibióticos. A composição da microbiota do trato gastrointestinal pode ser influenciada pela ingestão dietética de moléculas bioativas naturais ou probióticos, como polifenóis e prebióticos. Portanto, terapias que visam moldar os fatores predisponentes do metabolismo da microbiota podem afetar a composição bacteriana intestinal e, conseqüentemente, a bioquímica cerebral [8]. Além disso, esse dinamismo da microbiota intestinal proporciona um ambiente influenciado por experiências ambientais e farmacológicas que modulam o início e a progressão de vários distúrbios neurológicos associados a déficits de micróbios, o que justifica o vínculo crítico que o eixo intestino-cérebro tem com a modulação da cognição [9].

Como a microbiota intestinal é composta por um ecossistema diversificado e mutável, vários estudos estão focados em alvos terapêuticos que podem emergir como novas terapias para os distúrbios comprovadamente relacionados à disbiose intestinal, incluindo doenças neurodegenerativas. Compreender os mecanismos presentes nessas associações pode permitir novos estudos para modular ações preventivas e terapêuticas sobre várias doenças neurodegenerativas. Assim, nesta revisão, elucidamos os mecanismos que permeiam o eixo intestino-cérebro vinculados às propostas terapêuticas recentes que visam minimizar tal influência.

## 2. Materiais e Métodos

Uma revisão narrativa da literatura foi realizada na base de dados Medline (PubMed), de 2020 a 2023, sobre o Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro em doenças neurodegenerativas semânticas. Na base de dados Medline (PubMed), foram encontrados 80 artigos através do descritor Mesh "(Neurodegenerative Disease) AND (Brain Gut Axis) AND (Microbiota-Gut-Brain Axis) AND (Nervous System Degenerative Diseases)", dos quais 77 foram incluídos, após a exclusão de artigos seguindo o primeiro conjunto de critérios - exclusão de títulos que não continham os termos Mesh, artigos não incluídos no período de pesquisa de 2021-2023, bem como artigos que não estavam originalmente em inglês. Após esta fase, um segundo conjunto de critérios foi aplicado - exclusão dos resumos de títulos que não abordavam o Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro ou Doenças Neurodegenerativas semânticas, o que levou à exclusão de 58 artigos, restando 19 artigos.

Após a seleção, utilizando a base de dados BIREME (BVsalud), de 2018 a 2023, foram encontrados 117 artigos através do descritor Mesh "(Neurodegenerative Disease) AND (Brain Gut Axis) AND (Microbiota-Gut-Brain Axis) AND (Nervous System Degenerative Diseases)" utilizando os mesmos critérios de exclusão, 117 artigos permaneceram dentro do critério de tempo (2018 a 2023), mas 110 artigos permaneceram como escritos originais em inglês e apenas 8 artigos foram selecionados após o critério de artigos no formato de estudo observacional, revisão sistemática e ensaio clínico controlado. Finalmente, para enriquecer a discussão, 2 artigos originalmente em inglês foram excluídos por excluir títulos que não continham os termos Mesh, restando 6 artigos. Além disso, utilizando a base de dados Scielo, 1 artigo foi encontrado através do descritor Mas "(Brain Gut Axis)

AND (Microbiota-Gut-Brain Axis)", então, nenhuma qualificação de exclusão foi usada devido ao único artigo encontrado. Outras pesquisas que não forneceram resultados originais ou inéditos foram excluídas.

Finalmente, visando enriquecer a discussão, 19 artigos originalmente em inglês foram selecionados manualmente e adicionados de acordo com sua relevância na síntese de evidências qualitativas.

### 3. Revisão

#### 3.1. Microbioma na Saúde e Doença

A maioria das microbiotas no corpo humano são bactérias anaeróbicas, e os tipos mais numerosos são Firmicutes e Bacteroidetes, que constituem 80% dos microrganismos que vivem no trato gastrointestinal. Essa microbiota mantém o número de outros microrganismos sob controle constante e, assim, tem um impacto importante na saúde do indivíduo [10]. A microbiota no corpo humano é composta por um sistema dinâmico de mudanças e, ao mesmo tempo, específico para cada pessoa. Esses processos de mudança podem ocorrer sem grande impacto no organismo hospedeiro, mas também podem levar a sérios danos sistêmicos e mudanças metabólicas, afetando também a permeabilidade da barreira hematoencefálica e, assim, afetando a funcionalidade cerebral [11].

A influência dessa microbiota é através da modulação da biodisponibilidade de substâncias químicas como triptofanos, ácidos graxos de cadeia curta, serotonina, quinurenina, bem como da permeabilidade da barreira hematoencefálica e da ativação de células imunes periféricas e células gliais do cérebro. Essa quebra da barreira na mucosa gastrointestinal permite que certas substâncias penetrem e alterem algumas funções fisiológicas, levando a uma ativação da resposta imune inata com um consequente aumento nos níveis de mediadores inflamatórios que estarão diretamente relacionados ao processo de desenvolvimento de certas doenças, como as neuropsiquiátricas [12].

#### 3.2. Eixo Cérebro-Intestino na Neurodegeneração

A barreira do trato gastrointestinal é revestida por uma camada epitelial organizada com vários tipos de células, derivadas de várias células-tronco autossustentáveis que interagem com essa microbiota intestinal, sendo altamente sensível ao estilo de vida externo, dieta, distúrbios do sono e dieta [2]. Assim, como resultado desses inúmeros fatores e com uma consequente disbiose ligada à promoção de um intestino permeável, inflamação e modificação na função da glia entérica e, consequentemente, neurodegeneração ocorre [13].

De acordo com estudos recentes, o eixo cérebro-intestino estabelece uma relação causal entre a microbiota intestinal e o cérebro, formando uma via neuroendócrina bidirecional que desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas [10]. Dentro do intestino existe um pequeno grupo de células intestinais especializadas chamadas células enteroendócrinas (CEE) que monitoram o conteúdo do lúmen e secretam mediadores de sinalização e hormônios que se ligam às aferências vagais, entregando assim sinais diretamente ao cérebro através do nervo vago. Esse mecanismo propaga informações ao cérebro sobre a dieta e a função do ecossistema intestinal [14].

Os metabólitos microbianos mais associados às doenças neurodegenerativas são o butirato e a amiloide, embora o papel e o mecanismo preciso de sua relação com a microbiota ainda não tenham sido totalmente elucidado. Além disso, um número reduzido de bactérias gram-negativas e aumento da permeabilidade intestinal foram identificados na doença de Alzheimer, bem como a produção e acúmulo de proteínas amiloides patológicas por alguns residentes intestinais potencialmente patogênicos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Na doença de Parkinson, por outro lado, o microbioma estaria diretamente relacionado ao aumento de um grupo de pató-

genos oportunistas, redução de espécies anti-inflamatórias benéficas e níveis aumentados de metabolizadores de carboidratos [14].

### 3.3. O Papel da Glia Entérica nas Doenças Neurodegenerativas

As células gliais entéricas fazem parte do sistema nervoso entérico (SNE), também conhecido como o "segundo cérebro", que inerva todo o trato gastrointestinal (TGI), coordenando aspectos de funções, incluindo permeabilidade, motilidade, secreção, produção de muco e imunidade [15]. O SNE faz parte de uma comunicação bidirecional com o cérebro via nervo vago, desempenhando um papel fundamental na composição da microbiota intestinal e pode contribuir para doenças neurodegenerativas [16]. Portanto, as células gliais estão localizadas em todas as camadas da parede intestinal, sendo essenciais para o suporte estrutural e nutricional dos neurônios entéricos, além de também terem outras funções, como, por exemplo, neuromediação, neurotransmissão e neuroproteção [16, 17], incluindo processos inflamatórios [10]. Elas, por sua vez, são divididas em 6 tipos e são baseadas nas subpopulações locais de glia com base na morfologia, localização anatômica e localização dentro ou fora dos gânglios entéricos [17].

Conforme mencionado anteriormente, as glias entéricas, por serem semelhantes aos astrócitos, tanto em estrutura quanto em função [16], podem levar a processos inflamatórios resultando em aumento da permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica [10, 16], aumentando assim a entrada de substâncias produzidas pela microbiota no SNC [16], ou seja, acaba desempenhando um papel crítico na fisiopatologia das doenças gastrointestinais e neurodegenerativas [16]. Nesta inflamação, geralmente causada por disbiose, há a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como, por exemplo, TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta, principalmente em doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (DP) [10]. Além disso, a liberação de outras citocinas inflamatórias está associada ao aumento da atividade dos receptores Toll-Like (TLR), especialmente o TLR4, pois é propenso à interação bacteriana, que são expressos no SNE [10].

Assim, a inflamação entérica, principalmente causada por disbiose, pode levar a doenças neurodegenerativas, como, por exemplo, DP, direcionando a agregação de alfa-sinucleína e influenciando sua patologia [10]. Isso se deve ao fato de que alterações na microbiota intestinal podem levar a um dobramento incorreto e agregação anormal da alfa-sinucleína no intestino, que acaba não sendo eliminada por mecanismos fisiológicos, sendo então transportada para o SNC através do nervo vago [16]. Portanto, a disbiose é um potencial desencadeador da DP em um paciente geneticamente suscetível [16].

### 3.4. Estratégias Terapêuticas em Doenças Neurodegenerativas com Foco no Eixo Cérebro-Intestino

Como exposto, dados sugerem que a disbiose da microbiota intestinal é um fator contribuinte nas doenças neurodegenerativas que se manifestam através do eixo microbiota-intestino-cérebro, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer. A modulação terapêutica da microbiota intestinal disbiótica compartilha importantes áreas de oportunidade terapêutica, incluindo tratamento dietético como probióticos, simbióticos e prebióticos que podem melhorar a ativação neuroimune [14].

Existem propriedades em substâncias prebióticas que foram documentadas como benéficas para o organismo porque fazem parte da dieta e são substratos naturais usados seletivamente por microrganismos hospedeiros divididos em categorias de acordo com o tipo de alimento, por exemplo, frutooligossacarídeos (banana, alho, cebola), amido resistente (ervilha e lentilha), inulina (beterraba e alho-poró), fibra solúvel (frutas, vegetais e aveia) e galactooligossacarídeo (feijão e castanha de caju) [12]. Estes, sendo carboidratos dietéticos fermentados seletivamente pela microbiota, conferem benefícios para a modulação de sua composição e produzem butirato como produto dessa fermentação, responsável por melhorar a função da barreira intestinal, induzir células reguladoras e funcionar como uma molécula sinalizadora no eixo intestino-cérebro [12].

A suplementação prebiótica causa mudanças nos receptores essenciais para a plasticidade sináptica e a função da memória, estando diretamente relacionada à redução da resposta ao estresse, ansiedade e comportamento depressivo, bem como ao aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e à melhoria da cognição. Além disso, com seu uso, mostraram melhora no comportamento social e nos padrões de sono em pacientes com transtorno do espectro autista (TEA) e melhora na ansiedade em pacientes com síndrome do intestino irritável [12, 14].

Por outro lado, os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando usados em quantidades adequadas, proporcionam um efeito benéfico ao indivíduo. Entre eles, a combinação de *Lactobacillus rhamnosus* com *Bifidobacterium longum* mostrou melhorar a função cognitiva e o estado metabólico das doenças neurodegenerativas (por exemplo, Alzheimer e Parkinson) influenciando a composição das bactérias intestinais com menor permeabilidade intestinal, melhor função cognitiva, redução da proteína C-reativa, diminuição do dano oxidativo e aumento da defesa enzimática. Diante disso, o uso crônico de probióticos mostrou ser benéfico para o alívio do sofrimento neuropsiquiátrico e, portanto, como um dos agentes moduladores do eixo microbiota-intestino-cérebro [12].

#### 4. Conclusão

Alterações inflamatórias relacionadas às glias entéricas podem causar resultados prejudiciais à barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, ao cérebro humano; no entanto, a dieta, probióticos, simbióticos e prebióticos podem fornecer um fator neuroimune. Nesta revisão, nosso objetivo é demonstrar a atuação do eixo microbiota-intestino-cérebro na construção patológica das doenças neurodegenerativas, bem como elucidar associações com fatores intestinais externos e intrínsecos que podem contribuir para um mecanismo de neuroproteção. Portanto, é possível inquirir sobre o papel agressor e curativo do intestino no cérebro humano e, assim, construir inúmeras possibilidades terapêuticas e profiláticas para a neurociência no campo das doenças neurodegenerativas.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** Nenhuma.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

**Materiais Suplementares:** Nenhum.

#### Referências

1. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Oct 17;17(12):94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6.
2. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggard M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
3. Zhang H, Chen Y, Wang Z, Xie G, Liu M, Yuan B, Chai H, Wang W, Cheng P. Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2022 Feb 14;13:785644. doi: 10.3389/fimmu.2022.785644. PMID: 35237258; PMCID: PMC8882587.
4. Rosario D, et al. Systems biology approaches to understand the host-microbiome interactions in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci.* 2020;14:716.
5. Needham BD, Kaddurah-Daouk R, Mazmanian SK. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. *Nat Rev Neurosci.* 2020 Dec;21(12):717-731.
6. Wei W, Wang S, Xu C, Zhou X, Lian X, He L, Li K. Gut microbiota, pathogenic proteins and neurodegenerative diseases. *Front Microbiol.* 2022 Nov 18;13:959856. doi: 10.3389/fmicb.2022.959856. PMID: 36466655; PMCID: PMC9715766.

7. Giacomelli C, Daniele S, Martini C. Potential biomarkers and novel pharmacological targets in protein aggregation-related neurodegenerative diseases. *Biochem Pharmacol.* 2017 May 1;131:1-15. doi: 10.1016/j.bcp.2017.01.017. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28159621.
8. Di Meo F, et al. New therapeutic drugs from bioactive natural molecules: the role of gut microbiota metabolism in neurodegenerative diseases. *Curr Drug Metab.* 2018;19(6):478-489.
9. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2020 Feb;134:104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31628992.
10. Chiu LS, Anderton RS. The role of the microbiota-gut-brain axis in long-term neurodegenerative processes following traumatic brain injury. *Eur J Neurosci.* 2023 Feb;57(2):400-418.
11. Wiatrak B, et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4862.
12. Generoso JS, Giridharan W, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry.* 2021 May;43(3). Available from: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>.
13. Mawe GM, et al. 2021 Workshop: Neurodegenerative Diseases in the Gut-Brain Axis—Parkinson's Disease. *Gastroenterology.* 2022 Jun;162(6):1574-1582.
14. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evid Based Integr Med.* 2020;25:2515690X20957225. doi: 10.1177/2515690X20957225.
15. Murray ER, Kemp M, Nguyen TT. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: A Review of Taxonomic Alterations and Potential Avenues for Interventions. *Arch Clin Neuropsychol.* 2022 Feb 22;37(3):595-607. doi: 10.1093/arclin/acac008. PMID: 35202456; PMCID: PMC9035085.
16. Claudino Dos Santos JC, Lima MPP, Brito GAC, Viana GSB. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in Parkinson disease pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2023 Feb;84:101812. doi: 10.1016/j.arr.2022.101812. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36455790.
17. Fried S, Wemelle E, Cani PD, Knauf C. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. *Neuropharmacology.* 2021 Oct 1;197:108721. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108721. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34274348.