

Ana Luísa Cepa Vila Chã

Relação entre a microbiota intestinal e o cérebro

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Ana Luísa Cepa Vila Chã

Relação entre a microbiota intestinal e o cérebro

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Ana Luísa Cepa Vila Chã

Relação entre a microbiota intestinal e o cérebro

Atesto a originalidade do trabalho,

Ana Luísa Cepa Vila Chã

(Ana Luísa Cepa Vila Chã)

Trabalho apresentado á Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Cristina Maria San Román Gomes de Pina

Co-orientador: Professora Doutora Maria João da Rocha Coelho Rodrigues

Porto, 2024

RESUMO

A microbiota é constituída por um conjunto complexo de microrganismos que habitam num ambiente específico, sendo a microbiota intestinal a que apresenta uma densidade celular mais elevada.

O eixo microbiota-intestino-cérebro, é um eixo neuroendócrino diligente que apresenta ligações entre o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso entérico. Este controla e anexa funções intestinais, unindo os centros cognitivos do cérebro aos mecanismos e funções intestinais periféricas.

A comunicação/interação entre o intestino, a microbiota e o cérebro é realizada por um total de quatro vias de comunicação, a endócrina, a imunológica, a metabólica e a neuronal que se relacionam entre si de maneira diligente.

Modificações neste eixo, podem levar a problemas de desenvolvimento e crescimento, compreendendo o desenvolvimento do sistema nervoso central, que estão relacionados com o aparecimento de inúmeras doenças, tais como, doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

Distúrbios gastrointestinais estão diretamente associados a estas doenças pelo que tratamentos com prebióticos e probióticos estão a ser estudados para uma tardia evolução, alívio dos sintomas e quiçá para a cura destas doenças.

Este estudo tem como objetivo principal, através de uma revisão narrativa atual, abordar a ligação microbiota intestinal-cérebro, reunindo fatos científicos sobre a importância da microbiota intestinal, sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e de que maneira se pode realizar intervenções terapêuticas, assim como o impacto destas em doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: “microbiota intestinal”, “cérebro”, “dieta”, “probióticos” e “prébióticos”.

ABSTRACT

The microbiota is made up of a complex set of microorganisms that inhabit a specific environment, with the intestinal microbiota having the highest cell density.

The microbiota-gut-brain axis is a diligent neuroendocrine axis that features links between the central nervous system, the gastrointestinal tract, and the enteric nervous system. This controls and attaches intestinal functions, linking the brain's cognitive centers to peripheral intestinal mechanisms and functions.

The communication/interaction between the intestine, the microbiota and the brain are carried out by a total of four communication pathways, the endocrine, immunological, metabolic, and neuronal, which are diligently related to each other.

Modifications in this axis can lead to development and growth problems, including the development of the central nervous system, which are related to the onset of numerous diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Gastrointestinal disorders are directly associated with these diseases, so treatments with prebiotics and probiotics are being studied for a later evolution, relief of symptoms and perhaps for the cure of these diseases.

This study aims, through a current narrative review, to address the intestinal microbiota-brain connection, gathering emerging facts about the intestinal microbiota, about the microbiota-gut-brain axis and how therapeutic interventions can be carried out and their impact on neurodegenerative diseases.

Keywords: “gut microbiota”, “brain”, “diet”, “probiotics” and “prebiotics”.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Fernando Pessoa e a todos os professores que fizeram parte deste percurso, por todos os conhecimentos fornecidos.

À minha orientadora, Professora Doutora Cristina Pina, e à minha co-orientadora, Professora Doutora Maria João Coelho, por todo o apoio, disponibilidade e orientação no decorrer da dissertação, e pela ajuda prestada na superação de todas as dificuldades.

Ao meu namorado, Flávio Moura, um agradecimento especial por estar presente em todos os momentos de uma forma compreensiva, com palavras de conforto nos momentos mais difíceis e que partilhou mais esta aventura comigo.

À minha família, por todo o amor e apoio incondicional, por estarem sempre presentes e por acreditarem em mim sem nunca me deixarem desistir.

A todos os meus amigos e colegas por todo o apoio demonstrado, sempre com um espírito incrível de entreaajuda, sendo sem dúvida alguma um grande suporte.

À minha equipa de trabalho, pela disponibilidade demonstrada nos momentos mais difíceis, por todo o apoio e incentivo desde o princípio, proporcionando umas magníficas condições de trabalho, que simplificaram este trajeto académico.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
I. INTRODUÇÃO	1
II. METODOLOGIA	4
III. MICROBIOTA INTESTINAL	5
3.1 Composição	5
3.2 Funções da Microbiota Intestinal.....	9
3.3 Fatores que influenciam a microbiota intestinal	10
3.3.1 Idade.....	11
3.3.2 Genética.....	12
3.3.3 Dieta	12
3.3.4 Estilo de vida.....	14
IV. LIGAÇÃO CÉREBRO MICROBIOTA INTESTINAL.....	15
4.1 Eixo Microbiota Intestino Cérebro	15
4.2 Vias de comunicação do Eixo Intestino Cérebro.....	17
4.2.1 Via Endócrina.....	18
4.2.2 Via Imunológica.....	20
4.2.3 Via Metabólica	21
4.2.4 Via Neuronal	23
V. INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS	25
5.1 Probióticos	25
5.1.1 Mecanismo de Ação	26
5.1.2 Prevenção e Tratamento de Doenças Neurológicas	30
5.2 Prebióticos	30
5.2.1 Mecanismo de Ação	31
5.2.2 Prevenção e Tratamento de Doenças Neurológicas	33
VI. IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	35

6.1 Doença de Alzheimer (DA)	35
6.1.1 Fisiopatologia.....	35
6.1.2 Microbiota Intestinal em indivíduos com DA.....	36
6.2 Doença de Parkinson (DP).....	38
6.2.1 Fisiopatologia.....	38
6.2.2 Microbiota Intestinal em indivíduos com DP	39
VII. CONCLUSÃO	41
VIII. BIBLIOGRAFIA	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Composição da microbiota intestinal.....	6
Figura 2 Rotas de colonização da microbiota materna para o bebê.....	12
Figura 3 Eixo bidirecional microbiota-cérebro.....	17
Figura 4 Vias de comunicação do eixo intestino cérebro.....	18
Figura 5 Mecanismos de ação dos probióticos.....	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Bactérias e síntese de neurotransmissores.	21
Tabela 2 Principais microrganismos utilizados como probióticos.	26

LISTA DE ABREVIATURAS

AADC – Aminoácido aromático descarboxilase

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta

BAL – Bactérias ácido lácticas

BHE – Barreira hematoencefálica

5HTP – 5-hidroxitriptofano

CRH – Hormona de libertação de corticotropina

DA – Doença de Alzheimer

DP – Doença de Parkinson

EEPs – Células enterocromafins intestinais

EIC – Eixo intestino-cérebro

EMIC – Eixo microbiota intestino-cérebro

FAO – Food and Agriculture Organization

FOS – Fruto-oligossacarídeos

GABA – Ácido gama aminobutírico

GAD – Ácido glutâmico descarboxilase

GOS – Galacto-oligossacarídeos

HPA – Eixo Hipotalâmico Pituitário-Adrenal

IDO1 – Enzima indoleamina-2,3-dioxigenase

ISAPP – Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC – Sistema nervoso central

SNE – Sistema nervoso entérico

SNP – Sistema nervoso periférico

TGI - Trato gastrointestinal

TLR – Proteínas transmembrânicas do tipo I

TODO – Enzima hepática triptofano-2,3-dioxigenase

TPH – Triptofano hidroxilase

XOX – Xilo-oligossacarídeos

I. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é constituída por uma enorme variedade de microrganismos, que habitam no trato digestivo dos humanos e de outros animais. Os microrganismos que constituem a microbiota intestinal são predominantemente bactérias, mas poderão existir fungos e archaea. Antigamente acreditava-se que o trato gastrointestinal (TGI) era colonizado unicamente após o nascimento, mas estudos mais recentes apontam para a existência de microbioma humano durante a gestação (Tillisch, 2014; Gomaa, 2020).

O ecossistema diversificado da microbiota intestinal é composto aproximadamente por cerca de 1000 a 5000 espécies de bactérias diferentes, sendo que a grande maioria pertence aos filos Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria (Generoso *et al.*, 2021).

A microbiota intestinal humana co-evoluiu com o seu hospedeiro para alcançar e manter uma relação simbiótica, sendo fundamental para preservar a homeostase fisiológica, ou seja, esta relação de simbiose é fundamental para fornecer estabilidade e permitir que o organismo realize as suas funções (Lepage, 2017).

Esta coevolução leva a que a constituição da microbiota intestinal varie com a idade, e como o útero e o líquido amniótico são estéreis a microbiota, de acordo com alguns estudos, só é adquirida após o nascimento, no entanto esta teoria não é consensual na comunidade científica, como já referido anteriormente.

A microbiota intestinal pode também ser influenciada por inúmeros fatores, como por exemplo, a variabilidade genética, a dieta, os medicamentos, o estilo de vida e os fatores ambientais (Adak *et al.*, 2019).

É fundamental que o corpo humano, tenha uma microbiota intestinal saudável, para assim favorecer a relação de simbiose e manter a homeostase fisiológica, para além disso a microbiota intestinal desempenha funções a nível da proteção contra agentes patogénicos, assimilação de nutrientes e modulação do sistema imunológico (Moraes *et al.*, 2014).

No entanto, podem surgir desequilíbrios nessa microbiota como resultado de uma má nutrição, estilo de vida, envelhecimento e administração de medicamentos que afetam negativamente a relação entre o hospedeiro e a microbiota, passando a ser denominada

esta relação de disbiose (Plaza-Diaz *et al.*, 2019). O estado de disbiose afeta as funções comportamentais fisiológicas e cognitivas do cérebro (Wang *et al.*, 2016).

A relação cérebro-microbiota é conhecida desde há vários anos e tem sido alvo de estudos recentes. Esta inter-relação é denominada de eixo intestino-cérebro (EIC). A comunicação entre eles ocorre através de quatro vias, endócrina, metabólica (com libertação de hormonas, metabolitos e neurotransmissores), imunológica (através da ação de citocinas) e neuronal (Gomez-Eguilaz *et al.*, 2019).

Para assegurar uma microbiota saudável e restabelecer o equilíbrio do organismo em situações de doença e de instabilidade na homeostasia recorre-se à administração de probióticos e prébióticos isoladamente ou em associação com a dieta (Quigley, 2019). Está provado que várias infeções e doenças que afetam o organismo humano estão relacionadas com uma microbiota intestinal desfavorecida ou comprometida tais como, infeções do TGI, obstipação, diarreia, alergias, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas (Shokryazdan *et al.*, 2017), sendo esta última onde vai recair a pesquisa para este trabalho.

Têm sido feitos vários estudos sobre o papel da microbiota intestinal no neurodesenvolvimento. Os resultados desses estudos, que são feitos na sua maioria em animais livres de microrganismos, demonstram o impacto da microbiota no progresso funcional e morfológico de várias partes do cérebro que provocam alterações observáveis no comportamento (Quigley, 2017).

Existe um vínculo entre a microbiota intestinal e uma serie de perturbações neurodegenerativas que vão desde a Doença de Alzheimer (DA) até á Doença de Parkinson (DP). As bactérias intestinais provocam a ativação imune através de uma barreira intestinal imperfeita, que conduz a uma ação inflamatória sistémica que afeta negativamente a barreira hematoencefálica (BHE) e provoca neuroinflamação, lesão neuronal e degeneração (Quigley, 2017).

Motivação do estudo

O sistema nervoso central (SNC) afeta a microbiota intestinal através de vários mecanismos imunológicos, bioquímicos e neuroendócrinos. Medidas terapêuticas corretas podem alterar a microbiota intestinal, como mudanças de hábitos alimentares e

utilização de probióticos e prébióticos. Esta temática começa a ganhar cada vez mais destaque, para a melhoria da qualidade de vida e a resolução de problemas de saúde, o que reforçou ainda mais a motivação para o estudo acerca deste tema.

Objetivos

Esta revisão da literatura tem como objetivo principal, a realização de uma revisão narrativa atual, sobre a ligação microbiota intestinal-cérebro, reunindo fatos científicos sobre a importância da microbiota intestinal, sobre o EIC e de que maneira podemos realizar intervenções terapêuticas e o impacto destas em doenças neurodegenerativas.

II. METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos de revisão, no intervalo de tempo compreendido entre 2010 e 2022, com apoio de dados científicos digitais, nomeadamente a Pubmed, Science Direct, B-on e o Google Académico., com as palavras-chave: “microbiota intestinal”, “cérebro”, “dieta”, “probióticos” e “prébióticos”.

Os critérios de inclusão basearam se na seleção de artigos originais e de revisão que respeitassem as palavras-chave e que aportassem a temática em análise. Além disso apenas foram incluídos artigos escritos em língua espanhola, inglesa e portuguesa com acesso à sua versão integral. A respetiva revisão bibliográfica realizou-se entre outubro de 2022 e abril de 2023.

III. MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota é constituída por um conjunto complexo de microrganismos que habitam num ambiente específico, sendo a microbiota intestinal a que apresenta uma densidade celular mais elevada (D'Argenio *et al.*, 2015).

No interior do tubo digestivo, o ser humano hospeda, uma diversa comunidade de microrganismos comensais que vivem numa relação de simbiose fundamental para a saúde humana (Chong-Neto *et al.*, 2019).

A relação de simbiose entre os microrganismos e o intestino humano resulta duma coevolução de milhões de anos, dando origem a uma comunidade mais diversa, complexa e equilibrada. Ao total de microrganismos que residem no TGI dá-se o nome de microbiota intestinal. O TGI é o lugar do organismo humano que apresenta uma maior colonização com cerca de 5 milhões de genes e milhares de espécies de bactérias diferentes (D'Argenio *et al.*, 2015; Capuco *et al.*, 2020)

Uma microbiota intestinal saudável caracteriza-se por apresentar elevada diversidade bacteriana, capacidade de resistir e ultrapassar situações de stress e aptidão de se alterar benéficamente para manter o equilíbrio. Uma microbiota equilibrada fornece benefícios para o hospedeiro, por outro lado, uma microbiota desequilibrada e deficitária origina inúmeros distúrbios metabólicos causadores de doença (Reddel *et al.*, 2019).

O ecossistema intestinal é fundamental no que diz respeito á função cognitiva como o comportamento e humor. Quanto a nível de digestão e metabolismo energético, é um fator determinante para aumentar a suscetibilidade a determinadas doenças e é altamente sensível a qualquer mudança de estilo de vida do hospedeiro, sendo por estes motivos essencial entender a sua evolução e alterações ao longo da vida (Schnorr *et al.*, 2016).

3.1 Composição

O intestino humano é revestido internamente por milhões de microrganismos que conduzem a vários benefícios para a saúde. A esse conjunto de microrganismos dá-se o nome de microbiota intestinal, que é irrepitível para cada ser humano e desempenha funções importantes, como já foi referido. Existem milhares de espécies de bactérias diferentes, alguns fungos e archaea.

Na maioria dos indivíduos, são estes os microrganismos presentes, no entanto as suas proporções podem variar de indivíduo para indivíduo, devido ao estilo de vida e à dieta praticada por cada um (De Filippis *et al.*, 2016).

Assim, de um modo geral, os filos bacterianos mais importantes e predominantes que colonizam o intestino humano são quatro: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria, conforme observado na figura 1 (Generoso *et al.*, 2021). Contudo, as espécies bacterianas mais comuns e predominantes pertencem aos filos Bacteroidetes e Firmicutes que são indispensáveis para a digestão e representam cerca de 90% do ecossistema intestinal (Pane *et al.*, 2018).

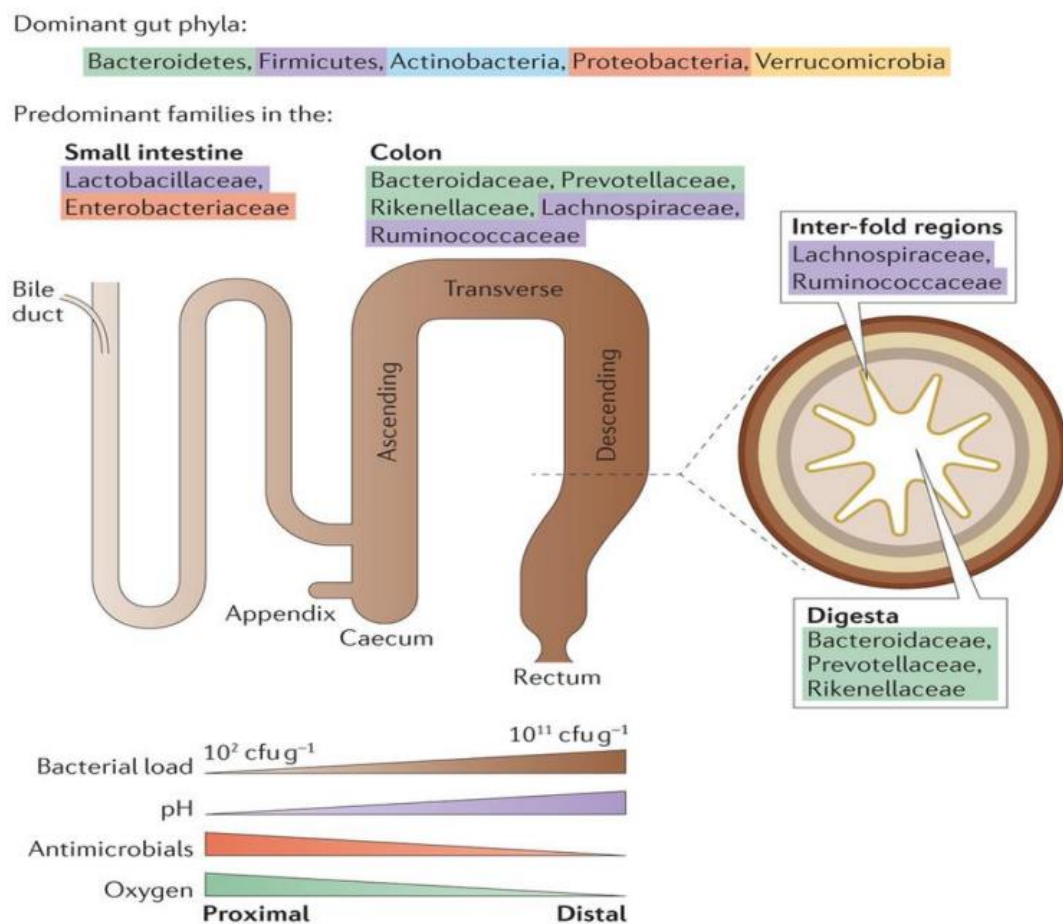


Figura 1 Composição da microbiota intestinal. Adaptado de (Donaldson *et al.*, 2016).

Bacteroidetes

É um filo caracterizado por bactérias não formadoras de esporos, de Gram-negativo, que podem ser móveis ou imóveis, e que são estritamente anaeróbias. Este filo divide-se em

3 classes Flavobactérias, Bacteroides, e Sphingobacteria, e 3 ordens, os Favobacteriales, os Shingobacteriale e os Bacteroidales. Segundo alguns estudos, os Bacteroidetes são relativamente complexos e incluem diversos géneros e espécies que habitam o intestino humano (Wang *et al.*, 2021).

Colonizam o intestino por longos períodos e coevoluem com o hospedeiro construindo uma relação estável e de mútua simbiose. Estas particularidades contribuem para as suas características fisiológicas únicas, tais como: regulação da microbiota intestinal, (algumas espécies desta filo conseguem regular os níveis redox do intestino favorecendo o ambiente para o crescimento de novos hospedeiros); metabolismo de carboidratos; grande capacidade de adaptação, (escapam á resposta imune do hospedeiro por alteração dos polissacarídeos de superfície) (Rocha *et al.*, 2013; Fu *et al.*, 2019).

Firmicutes

A maioria das Firmicutes são bactérias de Gram-positivo, possuem parede celular e formam esporos em condições adversas. Normalmente a microbiota intestinal torna-se estável na idade adulta, tornando-se mais difícil a colonização de novos microrganismos, detendo uma maior quantidade numérica de Firmicutes em relação a Bacteroidetes (Pane *et al.*, 2018).

O filo Firmicutes é representado pelas classes Clostridia, Mollicutes e Bacili, e pelas ordens Entemoplasmatales, Bacilales, Clostridiales, Acholeplasmatales, Halanaerobias, Anaeroplasmatales, Mycoplasmatales e Lactobacilales. Abrangendo cerca de 274 géneros de bactérias, sendo que algumas têm ação imunológica benéfica e outras têm capacidade de provocar inflamação no hospedeiro estando relacionadas diretamente com determinadas doenças crónicas (Rizzardi *et al.*, 2021).

Proteobacteria

O filo Proteobacteria é formado por bactérias de Gram-negativo, com capacidade de assumir diferentes formas como resultado da elevada heterogeneidade e segundo alguns estudos, são atualmente o filo mais abundante do domínio bacteriano (Rizzatti *et al.*, 2017).

Este filo é dividido em 6 classes: Epsilonproteobacteria, Alphaproteobacteria, Betaproteobacteria, Deltaproteobacteria, Gammaproteobacteria e Zetaproteobacteria.

Inúmeros patogênicos humanos são encontrados neste filo tais como os pertencentes a estes gêneros bacterianos: *Rickettsia*, *Brucella*, *Helicobacter*, *Bordetella*, *Neisseria*, *Shigella*, *Escherichia*, *Salmonella* e *Yersinia* (Rizzatti *et al.*, 2017).

Quando as Proteobactérias se encontram em grande número levam a uma instabilidade da microbiota, ou seja, a um estado de disbiose, que por sua vez predispõe o hospedeiro a um maior número de doenças (Shin *et al.*, 2015).

Actinobacteria

As Actinobacterias são bactérias de Gram-positivo, que formam esporos quando sujeitas a ambientes de stress ou desfavoráveis, compostas por micélios organizados em filamentos ou em ramificação e são essencialmente aeróbias (Jose *et al.*, 2021).

O filo Actinobacteria é composto por 6 classes: Actinobacteria, Coriobacteriia, Rubrobacteria, Nitrospirales, Acidimicrobia e Thermoleophilia (Barka *et al.*, 2016).

Segundo alguns estudos, na última década as Actinobacterias, apesar de se encontrarem em menor percentagem na microbiota intestinal, ganharam destaque devido ao seu papel terapêutico em doenças gastrointestinais e sistêmicas. As bactérias deste filo, nomeadamente as *Bifidobacterias*, são bastante utilizadas como probióticos, apresentando efeitos benéficos em contextos patológicos (Jose *et al.*, 2021).

Fungos e Archae

Somente, há cerca de vinte anos se começou a incluir nos estudos a pesquisa de todos os microrganismos (incluindo os fungos e as archaeas), como integrantes, com um papel ativo, na microbiota intestinal (Cui *et al.*, 2013).

O estudo da participação dos fungos na constituição da microbiota é fundamental, uma vez que nos últimos tempos tem-se verificado um aumento da incidência de infeções fúngicas causadas por microrganismos oportunistas e doenças que antes não eram associadas a fungos como por exemplo, doenças intestinais inflamatórias, são atualmente, relacionadas com a microbiota (Cui *et al.*, 2013).

Os fungos são organismos eucariotas e os gêneros comensais da microbiota intestinal atualmente conhecidos são *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* e *Penicillium*. Segundo

a literatura, os fungos representam uma papel importante no desenvolvimento do sistema imunológico, no entanto é importante destacar que a literatura sobre o papel destes microrganismos na microbiota intestinal é muito reduzida (Cui *et al.*, 2013).

Archaeas são microrganismos procariotas unicelulares que se parecem morfológicamente com as bactérias. Inicialmente, foram detetadas apenas em ambientes extremos, mas investigações posteriores detetaram Archaea na microbiota humana da cavidade oral e também na microbiota intestinal (Nkamga *et al.*, 2017).

Estes microrganismos são importantes no metabolismo dos produtos bacterianos de fermentação, e alterações no seu equilíbrio podem induzir o aparecimento de inúmeras doenças, tais como, doenças infecciosas, doenças intestinais e distúrbios fisiológicos (Nkamga *et al.*, 2017).

3.2 Funções da Microbiota Intestinal

Várias funções essenciais são exercidas pelo ecossistema intestinal na saúde do hospedeiro a nível da proteção, do metabolismo e estruturais. No entanto, a principal função é impossibilitar a colonização e o crescimento de bactérias patogénicas uma vez que compete pelos mesmos locais de colonização e nutrientes, tendo assim um papel crucial na defesa do organismo, uma vez que os priva de nutrientes essenciais à sua proliferação e sobrevivência. Têm também a capacidade de produzir péptidos antimicrobianos que atuam sobre os agentes patogénicos sem serem danosos para as bactérias benignas do corpo humano. Os péptidos antimicrobianos mantêm a homeostase intestinal e inibem a inflamação (Reddel *et al.*, 2019).

Da simbiose entre o tecido linfóide e a microbiota intestinal emerge a homeostase intestinal. As células M das placas de Peyer e os macrófagos controlam as invasões ao intestino impedindo que este se torne impermeável e encaminhe a uma resposta inflamatória. As bactérias de Gram-negativo que constituem a microbiota libertam os componentes tóxicos dos lipopolissacarídeos presentes na camada de peptidoglicano contribuindo assim também para a homeostase intestinal (Toor *et al.*, 2019).

O equilíbrio hormonal, o metabolismo energético, a maturação e regulação da função imunitária também são funções da microbiota intestinal. Os microrganismos presentes na microbiota produzem anticorpos IgA que são reconhecidos pelas células hemotopoiéticas

e não hematopoiéticas do sistema imunitária provocando ações fisiológicas. Quando os valores de IgA estão elevados desencadeiam uma resposta do hospedeiro contra os agentes invasores do organismo (Toor *et al.*, 2019).

A ação da microbiota intestinal beneficia a função metabólica, que por sua vez favorece a digestão de hidratos de carbono e oligossacarídeos indigestíveis através da fermentação, participando também na síntese de metabolitos e incita a revelação da lipase nos adipócitos, ou seja, tem um papel no metabolismo dos lípidos (Jandhyala *et al.*, 2015).

As bactérias dos géneros *Bacteroides* e *Prevotella* sintetizam vitamina k, vitamina B12, biotina, folato, tiamina, riboflavina e piridoxina, munindo a microbiota humana de capacidade de produção de vitaminas essenciais ao hospedeiro (Sanchez-Rodriguez *et al.*, 2020).

A conservação da barreira intestinal, é mais uma função elementar da microbiota, devido á indução de expressão de proteínas, como a ocludina e a claudina, responsáveis pela junção das células epiteliais (Quigley, 2017).

Além destas funções no corpo humano, a microbiota intestinal mantém um relevante vínculo com o cérebro. Alguns ensaios realizados em seres vivos ausentes de microorganismos a nível intestinal demonstraram que o seu desenvolvimento era anormal mas que estas anormalidades podiam ser revertidas através da reconstrução da microbiota intestinal. Observaram-se variações na concentração de serotonina (neurotransmissor) no hipotálamo, que influencia inúmeros aspetos do desenvolvimento SNC, nomeadamente a conectividade entre várias regiões do SNC e a criação de sinapses. Além disso, a serotonina é também fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso entérico (SNE), uma vez que pode moldar a função e a estrutura deste sistema quando ocorrem alterações da sua concentração no sangue. Deduz-se que, a microbiota é fundamental para o desenvolvimento pós-natal do sistema nervoso e que participa em processos cognitivos, emocionais e comportamentais do ser humano (Yarandi *et al.*, 2016).

3.3 Fatores que influenciam a microbiota intestinal

A microbiota é um ecossistema vivo e qualquer uma das suas porções pode sofrer alterações de acordo com as variações no crescimento e capacidade de sobrevivência dos microorganismos que a constituem (Gilbert *et al.*, 2018).

É afetada por fatores extrínsecos, tais como, estilo de vida, hábitos alimentares, como também por fatores intrínsecos, tais como, idade, genéticos, imunitários, metabólicos e hormonais (Zhu *et al.*, 2020).

3.3.1 Idade

A maior colonização microbiana ocorre na maioria nos primeiros anos de vida (Gilbert *et al.*, 2018).

Antigamente julgava-se que *in útero* o meio era estéril, mas recentes estudos comprovam que a colonização inicia-se no útero através de transferência materno-fetal de bactérias por ação do cordão umbilical e do líquido amniótico mas a maior parte da colonização ocorre no momento do parto a partir da microbiota anal, vaginal bem como de bactérias ambientais às quais o bebê é exposto (Tillisch, 2014).

A microbiota intestinal infantil é idêntica á da mãe e é bastante variável, sendo resultado de uma combinação de condição de parto, exposição pós-natal e materna a antibióticos, fatores genéticos e saúde materna. A partir dos 2-3 anos de idade a sua constituição torna-se mais análoga à de um adulto, adquirindo mais estabilidade ainda que possa sofrer alterações durante o crescimento da criança. Essas alterações são consequência de uma dieta alimentar rica em hidratos de carbono, proteínas, gorduras e fibras (Yarandi *et al.*, 2016).

Durante a adolescência e a idade adulta, a microbiota permanece praticamente inalterada no decorrer do tempo e a sua constituição é distinta e particular para cada um (Gilbert *et al.*, 2018).

À medida que a idade aumenta ocorrem alterações físicas na barreira epitelial intestinal tornando-a mais permeável levando ao aparecimento de microrganismo patogénicos. Os Firmicutes que são benéficos e normalmente estão em grande quantidade diminuem e as Proteobacterias que contém bactérias oportunistas como a *Escherichia coli*, *Legionella* e a *Salmonella* aumentam. Como a barreira intestinal se torna mais permeável não evita que estes agentes patogénicos cheguem à corrente sanguínea cooperando para uma condição inflamatória (Kim *et al.*, 2018).

3.3.2 Genética

No corpo humano, o sistema reprodutivo tal como todos os locais associados à reprodução possuem microbiota fisiológica. O sistema reprodutivo forma com o cordão umbilical o seu próprio biofilme fornecendo estímulos nos embriões. A colonização ocorre por subida vertical do trato urinário ou da vagina, no caso de uma gravidez saudável (Milani *et al.*, 2017).

Para que o desenvolvimento do embrião e o nascimento ocorra da melhor forma sucedem mudanças fisiológicas e anatómicas no sistema reprodutivo, cardiovascular, urinário, respiratório e digestivo que favorecem a transferência de inúmeras bactérias capazes de modular a microbiota fetal. São várias as localizações da microbiota materna. A figura 2 realça as rotas pelas quais ocorre a transmissão vertical da microbiota materna para o feto (Milani *et al.*, 2017).

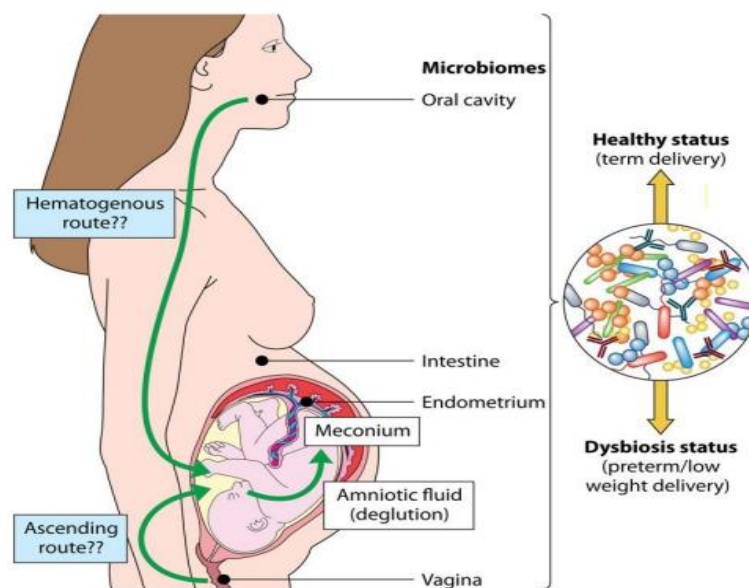


Figura 2 Rotas de colonização da microbiota materna para o bebê. Adaptado de (Milani *et al.*, 2017).

3.3.3 Dieta

A dieta exercida pelo hospedeiro tem a capacidade de mudar aceleradamente a microbiota intestinal durante a vida, sendo um dos seus principais fatores. A porção total de calorias ingeridas bem como o padrão de regime alimentar e os ingredientes individuais, como

proteínas, hidratos de carbono, gorduras, fibras e vitaminas influenciam o ecossistema digestivo. Normalmente essas mudanças ocorrem com o decorrer do tempo, mas também podem ocorrer num curto período, desde que a alteração dietética seja significativa e drástica (Zhu *et al.*, 2020).

A alteração do regime alimentar pode influenciar estados psíquicos, como ansiedade e depressão, insinuando uma correspondência intestino-cérebro sensível à ação da microbiota intestinal (Román *et al.*, 2019).

A dieta mediterrânica que é rica em cereais integrais, peixe, frutas e vegetais é favorável para a função cerebral, pois reduz a neurodegeneração e a inflamação intestinal cooperando para diminuição do risco de demência (Román *et al.*, 2019).

A dieta ocidental que é rica em ácidos gordos saturados, açúcares e proteínas animais aumenta o risco de desenvolvimento de desordens inflamatórias do sistema nervoso, como DA e DP. É conhecido que o consumo elevado de gorduras leva a um aumento de Proteobacteria e Firmicutes e ao decréscimo de Bacteroidetes, que por sua vez leva ao aumento da permeabilidade do epitélio intestinal e ao aparecimento de bactérias patogénicas oportunistas (Riccio *et al.*, 2019).

A deglutição de alimentos processados e industrializados tem vindo a aumentar face à diminuição da ingestão de alimentos fermentados e frescos. Os resíduos de medicamentos e de pesticidas e os aditivos alimentares podem perturbar significativamente a microbiota intestinal. Um exemplo prático é a utilização de adoçantes artificiais, como o aspartamo, a sacarina e a sucralose, que modificam o ecossistema digestivo e a função intestino-cérebro, incitando intolerância à glucose (Liang *et al.*, 2018).

A dieta vegana está diretamente ligada à dieta vegetariana, uma vez que se trata de uma variante da dieta vegetariana, daí a relação estabelecida entre as duas. Através da revisão da literatura, é possível verificar que flora microbiana intestinal relativa a estas dietas é muito semelhante (Matijašić *et al.*, 2014).

Um estudo concretizado por Matijasic *et al.*, que comparou omnívoros, vegans e vegetarianos demonstrou um incremento de *Bacteroides* e *Prevotella* para os de dieta vegan e vegetariana e um decréscimo do *Clostridium* em paralelo aos omnívoros (Matijašić *et al.*, 2014).

Assim, as dietas vegan, vegetariana e mediterrânea estão relacionadas com a gênese de microrganismos benéficos, como é o caso dos *Lactobacillus* e *Bifidobacteria* que têm a aptidão de reduzir a inflamação sistêmica, microrganismos esses que se encontram reduzidos no caso de uma dieta ocidental (Matijašić *et al.*, 2014; Liang *et al.*, 2018).

Apesar das escolhas dietéticas provocarem um impacto profundo na composição e organização da comunidade microbiana intestinal, se as circunstâncias originais foram repostas, a microbiota recupera a composição e estrutura habitual, insinuando que as mudanças instigadas pela dieta podem ser passageiras (Gilbert *et al.*, 2018).

3.3.4 Estilo de vida

Fatores como a confraternização com animais de companhia, meio ambiente, exercício físico, stress e ritmo circadiano estão relacionados com o estilo de vida. A diversidade e a quantidade de bactérias de cada indivíduo podem ser determinadas pelo seu estilo de vida (Liang *et al.*, 2018).

O exercício físico influencia positivamente a biodiversidade do ecossistema intestinal, uma vez que beneficia os microrganismos produtores de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), que regulam a inflamação e reduzem a gênese de citocinas pró-inflamatórias. O exercício físico tal como a dieta é um fator que com o envelhecimento sofre decadência degradando o bem-estar, a microbiota intestinal e função cognitiva (Pedersini *et al.*, 2020).

As pressões ambientais sobre o ser humano originam stress que provoca consequências diferentes em cada indivíduo. As bactérias intestinais reagem á libertação de mediadores neuroquímicos, tendo um papel fundamental na resposta do organismo perante a presença de um agente invasor, sugerindo que a microbiota intestinal é sensível ao stress (Karl *et al.*, 2017).

A privação de sono perturba o ritmo circadiano que por sua vez afeta a composição da microbiota intestinal. Esta perturbação leva a uma diminuição da proporção de Bacteroidetes em relação a Firmicutes que conseqüentemente causa disbiose conduzindo a maior permeabilidade intestinal. Com o aumento da permeabilidade intestinal aumenta também os mediadores pró-inflamatórios avivando a resposta imunológica (Voigt *et al.*, 2016).

IV. LIGAÇÃO CÉREBRO MICROBIOTA INTESTINAL

Vários investigadores estudam já há alguns anos a relação entre o intestino e o cérebro. Há cerca de 40 anos, Morgan *et al.*, evidenciou a mais convincente interação cérebro-microbiota intestinal a partir da observação de melhoria clínica significativa em doentes com encefalopatia hepática, após a administração de antibióticos orais. O tratamento baseava-se em mecanismos para reduzir a produção e absorção de toxinas derivadas do intestino, modificando para esse efeito a flora bacteriana intestinal, o que por consequência alterava o equilíbrio de neurotransmissores centrais. Demonstraram assim, através destes resultados existir uma possível conexão entre o cérebro e a microbiota intestinal (Carabotti *et al.*, 2015; Westfall *et al.*, 2017).

Através desta e de outras provas experimentais surgiu, a ideia do EIC, pois é um eixo neuroendócrino diligente que apresenta ligações entre o SNC, o SNE e o TGI. Este controla e anexa funções intestinais, unindo os centros cognitivos do cérebro aos mecanismos e funções intestinais periféricas. Para realizar estas funções são necessários mediadores neurológicos, tais como os neurónios do sistema nervoso parassimpático e simpático; mediadores endócrinos, tais como as hormonas geradas pelas células enterocromafins intestinais e libertadas na corrente sanguínea, como por exemplo a serotonina; e mediadores imunológicos, tais como as citocinas, que permitem a relação entre o cérebro e o meio externo (Carabotti *et al.*, 2015; Quigley, 2017; Westfall *et al.*, 2017).

Surgiram provas que a microbiota intestinal influencia e conserva uma relação com o cérebro o que levou que o conceito de EIC tivesse de ser ampliado, passando a denominar-se de eixo-microbiota-intestino-cérebro (EMIC) (Carabotti *et al.*, 2015; Quigley, 2017).

4.1 Eixo Microbiota Intestino Cérebro

O EMIC é um eixo neuroendócrino com elevada versatilidade que apresenta ligações entre o SNC, o SNE, o TGI e a microbiota intestinal, como já foi mencionado anteriormente neste trabalho.

Nos últimos anos verificou-se um aumento de interesse sobre a importância que o SNE executa a nível central. O SNE detém à volta de 200 a 600 milhões de neurónios e advém da crista neural. Distribui-se nos plexos de *Meissner* e *Auerbach* formando a maior e mais

completa rede neuronal do sistema nervoso. A sua estrutura neuronal juntamente com o intestino, os seus metabolitos e a microbiota intestinal têm a aptidão de modular o SNC (Quigley, 2017).

O lúmen entérico é um local onde ocorre uma ativa interação entre as células imunitárias, as bactérias e uma complexa rede neuronal. Assim sendo existe uma comunicação bidirecional formada pelo intestino e o cérebro podendo esta ser concebida a nível do sistema nervoso e intestinal (Forsythe, 2013).

Ao longo do tempo, tem-se tornado mais evidente que a comunidade microbiana do intestino é fundamental para a conservação da saúde humana uma vez que executa um papel crucial na interlocução estabelecida no eixo cérebro-intestino, pois estes microrganismos afetam o SNC e o SNE. Os microrganismos presentes na microbiota intestinal têm uma função elementar para a conservação da homeostasia do hospedeiro devido á relação dinâmica entre o cérebro e o intestino (Forsythe, 2013).

A atividade do eixo pode ser afetada pela ocorrência de alterações na microbiota causando disfunções tanto a nível do SNC como gastrointestinal. Quanto a nível do SNC, as alterações podem afetar a conduta (depressão, ansiedade), a neurogênese, a plenitude da barreira hematoencefálica e a génese de neurotransmissores, havendo conexão com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como por exemplo a DA e a DP. Quanto a nível TGI, pode haver conexão com o aparecimento de doenças intestinais inflamatórias e perturbações do comportamento intestinal alimentar, tais como, a obesidade e a anorexia (Carabotti *et al.*, 2015; Quigley, 2017).

Este eixo apresenta várias vias de sinalização sendo as mais destacadas a imunológica, metabólica, hormonal e neuronal. Estas distintas vias de comunicação permitem que a flora entérica e os seus produtos metabólicos criem ligação cerebral que por sua vez lhes permite relacionar e concluir sobre a influência que os diversos microrganismos intestinais podem exercer na conduta e saúde humana (Figura 3) (Collins *et al.*, 2012).

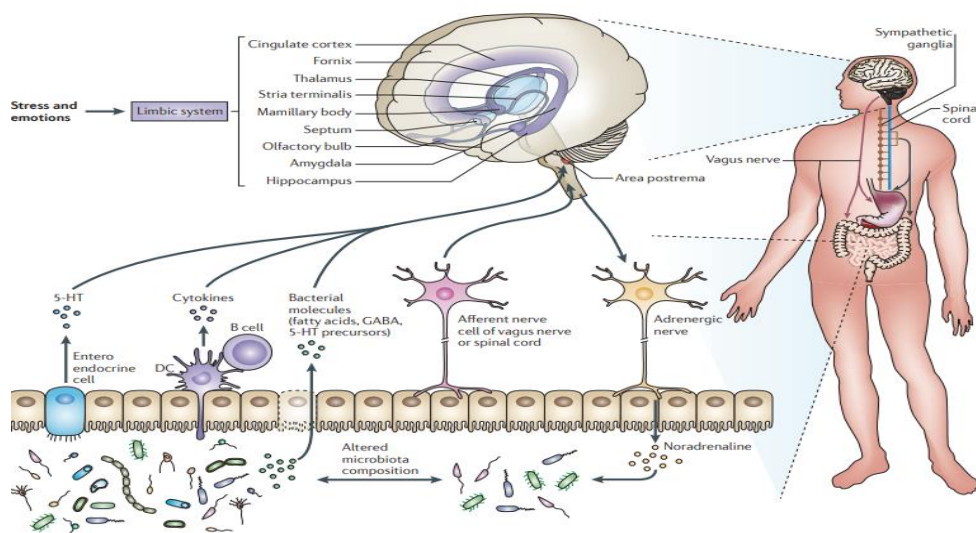


Figura 3 Eixo bidirecional microbiota-cérebro. Adaptado de (Collins *et al.*, 2012).

4.2 Vias de comunicação do Eixo Intestino Cérebro

Os mecanismos através dos quais ocorre a interação micróbio-cérebro ainda não se encontram absolutamente elucidados, no entanto, foi aceite que a microbiota é o terceiro elemento no eixo cérebro-intestino. Assim sendo existem vias de comunicação indiretas e diretas que permitem a interação entre os elementos que formam este eixo, abrangendo a transferência de sinais efetuados por perímetros neuronais (comunicação bidirecional SNE e entre o cérebro e o nervo vago), ativação de objeções imunológicas (libertação de citocinas no TGI, mais concretamente no intestino, que por sua vez atingem o cérebro afetando-o), e a génese de metabolitos microbianos que afetam indireta ou diretamente o cérebro (AGCC), assim como a sinalização hormonal (Cryan *et al.*, 2019).

A correspondência cérebro-intestino ocorre por duas vias principais. A principal, é a troca de informação direta entre o cérebro e o intestino através do nervo vago na medula espinhal e pelo sistema nervoso autónomo, formando a via neuronal. Já a outra via, é a comunicação entre o sistema nervoso autónomo, o SNE e o nervo vago que origina a ocorrência da comunicação bidirecional cérebro-intestino (Wang *et al.*, 2016).

Apesar dessas serem as duas principais vias, a comunicação/interação entre o intestino, a microbiota e o cérebro é realizada por um total de quatro vias de comunicação, a endócrina, a imunológica, a metabólica e a neuronal que se relacionam entre si de maneira diligente, conforme esquematizado na figura 4 (Liang *et al.*, 2018).

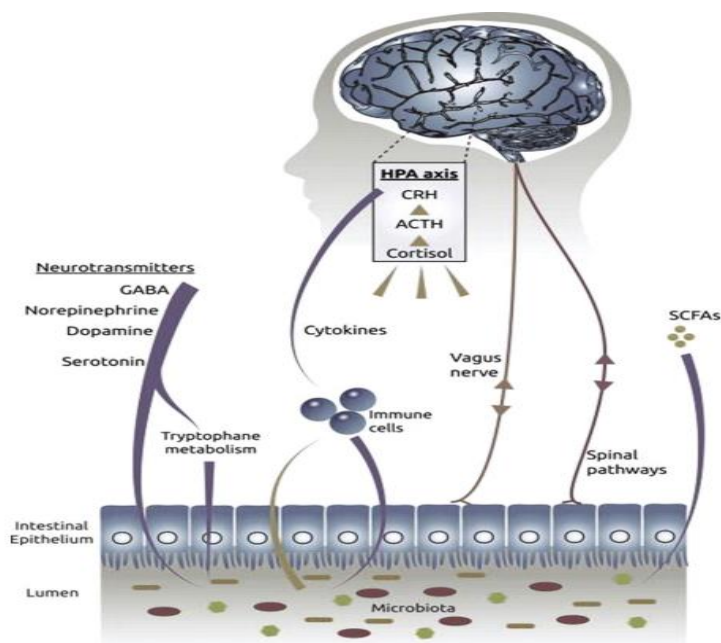


Figura 4 Vias de comunicação do eixo intestino cérebro. Adaptado de (Dinan *et al.*, 2017).

4.2.1 Via Endócrina

Nesta via, a comunicação entre o intestino e o cérebro sucede através do envolvimento de neurotransmissores (Li *et al.*, 2017).

Múltiplas estirpes bacterianas intestinais têm a capacidade conceber e libertar neurotransmissores com capacidade de inibir ou ativar neurónios. Espécies de vários géneros microbianos, como, *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces spp* que geram noradrenalina, *Bacillus* que geram dopamina, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium spp* que geram ácido gama-aminobutírico (GABA), *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus spp* que geram serotonina e *Lactobacillus* que geram acetilcolina (Tillisch, 2014; Dinan *et al.*, 2017).

Esta comunidade microbiana intestinal sintetiza os neurotransmissores que depois, em caso de disbiose pode ter a capacidade de atravessar a mucosa intestinal. No entanto como não conseguem ultrapassar a BHE, por consequência também não têm aptidão para afetar diretamente a atividade cerebral. Desta forma a sua influência sobre a atividade cerebral é indireta e ocorre através do SNE (nervos entéricos) e/ou das células enteroendócrinas (Tillisch, 2014; Dinan *et al.*, 2017).

Células Enteroendócrinas

Estas células epiteliais especializadas encontram-se espalhadas de forma uniforme ao longo da mucosa intestinal. Têm facilidade em interagir com o nervo vago através das fibras aferentes do mesmo. Esta interação só é possível após a libertação de serotonina que por sua vez ativa os recetores 5-HT₃ que se encontram nas fibras aferentes do nervo vago ou pela libertação de hormonas intestinais com capacidade de induzir ou diminuir o apetite, por exemplo, a grelina e a colecistocinina respetivamente (Sherwin *et al.*, 2016).

Após a ingestão de lípidos e de hidratos de carbono, as células enteroendócrinas libertam hormonas intestinais que se conectam com recetores localizados no hipotálamo e no núcleo do trato solitário, aumentando a saciedade, diminuindo o esvaziamento gástrico levando assim á redução da ingestão alimentar (Sherwin *et al.*, 2016).

Estudos efetuados em ratos livres de germes, mostraram que estes animais libertam menor quantidade de hormonas intestinais, o que aponta que a microbiota intestinal estimula a sua produção (Sherwin *et al.*, 2016).

Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal

O eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA) faz parte do sistema neuroendócrino do organismo e é uma das vias de comunicação do EMIC com maior importância. Este eixo apresenta capacidade de regular a resposta do corpo humano ao stress (Cryan *et al.*, 2019).

A mucosa intestinal produz citocinas (proteínas produzidas por células intestinais) que através da circulação sanguínea atingem o cérebro. Em condições normais as citocinas não têm capacidade de atravessar a BHE, mas quando as condições fisiológicas se desequilibram a BHE torna-se mais permeável e as citocinas adquirem capacidade de atravessá-la e aceder ao hipotálamo. Nestas condições as citocinas ativam o HPA e o mecanismo de stress do núcleo, que leva a ativação do núcleo paraventricular do hipotálamo responsável por libertar a hormona de libertação de corticotropina (CRH), que estimula a excreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) através da hipófise anterior. Quando a ACTH é libertada para a corrente sanguínea e tem ação no córtex das glândulas suprarrenais, promove a libertação de glucocorticoides, particularmente cortisol (Sherwin *et al.*, 2016; Cryan *et al.*, 2019)

Estudos efetuados em ratos livres de germes, demonstraram que após exposição a situações de stress eles geraram uma resposta aumentada do eixo HPA, o que indica a existência de uma comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro (Sherwin *et al.*, 2016).

4.2.2 Via Imunológica

O sistema gastrointestinal é o local do corpo humano que detém maior concentração de células do sistema imunológico, e que se encontra em persistente comunicação com o microbioma através da secreção de compostos ou por contacto físico. O epitélio intestinal atua como uma barreira física, sendo esta uma função crucial para a defesa de microrganismos patogénicos (Allaire *et al.*, 2018).

Outra forma de o SNC interagir com a microbiota intestinal é pelo sistema imunológico pois o sistema nervoso tem uma persistente comunicação bidirecional com o sistema imunológico. Esta comunicação é intercedida por citocinas intestinais, que são geradas através da ativação do SNE, e apresentam capacidade de chegar ao cérebro através da circulação sanguínea (Bienenstock *et al.*, 2015)

Citocinas

As citocinas são sinalizadoras do sistema imunológico e através do nervo vago ou dos órgãos circunventriculares (possuem capilares mais penetráveis à BHE), conseguem aceder ao cérebro. A génese de citocinas pró-inflamatórias é induzida pelas bactérias de Gram-negativo, que unem os lipopolissacarídeos das paredes celulares a recetores do tipo proteínas transmembrânicas do tipo I (TLR) exprimidos em macrófagos, monócitos e microglia (Sherwin *et al.*, 2016).

Em condições de desequilíbrio fisiológico ocorre incremento da permeabilidade intestinal que favorece a deslocação de bactérias intestinais para a circulação sistémica, que origina uma resposta inflamatória por parte do organismo através da conexão aos recetores de TLR que se encontram nas células do sistema imunológico (Sherwin *et al.*, 2016).

Esta resposta inflamatória por parte do intestino pode ainda influenciar o nervo vago e interferir com as funções cerebrais desempenhadas por ele. Exemplo disso, é um ensaio realizado em ratos com *Campylobacter jejuni* que lhes causa inflamação intestinal e que provoca ativação neuronal nos gânglios sensoriais do nervo vago (Sherwin *et al.*, 2016).

4.2.3 Via Metabólica

As bactérias que fazem parte da microbiota intestinal conseguem sintetizar inúmeros neuromoduladores e neurotransmissores (Tabela 1) com capacidade de afetar de forma direta ou indireta o cérebro, sendo que a grande maioria atua a nível do SNE (Bonaz *et al.*, 2018).

Tabela 1 Bactérias e síntese de neurotransmissores. Adaptado de (Lyte, 2011).

Gênero	Neurotransmissor
<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	GABA
<i>Escherichia, Bacillus, Saccharomyces</i>	Noradrenalina
<i>Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus</i>	Serotonina
<i>Bacillus, Serratia</i>	Dopamina
<i>Lactobacillus</i>	Acetilcolina

Tal como descrito na tabela 1, são inúmeros os neurotransmissores concebidos pelas espécies comensais como o GABA e a serotonina. Então podemos concluir que estas têm a capacidade de produzir substâncias neuroativas, que praticam influência sobre o eixo cérebro intestino (Lyte, 2011).

GABA

O principal neurotransmissor com capacidade de inibir o sistema nervoso é o GABA. Algumas bactérias, como por exemplo *Lactobacillus brevis*, têm aptidão em transformar o glutamato, que é um neurotransmissor excitatório do SNC, em GABA. A este processo dá-se o nome de descarboxilação, que se caracteriza então em converter o glutamato em GABA através da utilização da enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD) e a vitamina B6 na sua forma ativa como coenzima (Cryan *et al.*, 2019).

A importância da gênese de GABA por parte das bactérias pertencentes à microbiota intestinal ainda não é verdadeiramente conhecida, no entanto, num estudo realizado em ratos livres de germes foi demonstrado que estes tinham valores mais reduzidos de GABA quando comparados com os ratos normais (Cryan *et al.*, 2019).

Serotonina

A serotonina é um neurotransmissor excitatório e uma hormona que influencia o comportamento humano estando associada a depressão e ansiedade. É produzida em grande quantidade no TGI e a microbiota intestinal é responsável por regular os seus níveis periféricos (Jameson *et al.*, 2018).

Este neurotransmissor faz o seu efeito a nível cerebral, mas é certo que a grande maioria desta molécula é concebida pelas células enterocromafins intestinais (EEPs). Qualquer que seja a sua localização no EMIC o processo de síntese é semelhante (O'Mahony *et al.*, 2015)

A via metabólica engloba a transformação de triptofano a 5-hidroxitriptofano (5HTP) através da enzima triptofano hidroxilase (TPH) e como a 5HTP tem uma média de vida baixa é apressadamente transformada em serotonina após processo descarboxilação pela enzima aminoácido aromático descarboxilase (O'Mahony *et al.*, 2015).

Só através da ingestão de alimentos ricos em proteína é que é possível obter triptofano no organismo pois este não tem capacidade de o produzir. Trata-se de um aminoácido essencial precursor de quinurenina e serotonina (O'Mahony *et al.*, 2015).

Após a deglutição de alimentos ricos em proteína, o triptofano é assimilado no intestino, depois é transferido para a corrente sanguínea na sua forma livre ou unido à albumina e através de um transportador de aminoácidos atravessa a BHE e participa na síntese da serotonina no SNC (O'Mahony *et al.*, 2015).

A forma não conjugada (forma ativa) de serotonina foi localizada em grande quantidade em ratos com microbiota intestinal, por outro lado, a serotonina na forma inativa (forma conjugada) foi localizada em maior concentração em ratos livres de germes, o que demonstra que este neurotransmissor tem um papel fulcral na mobilidade bacteriana (Cryan *et al.*, 2019).

Contudo, a grande maioria do triptofano é sintetizado pela via da quinurenina através da ação de uma das duas seguintes enzimas, a enzima hepática triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) e a enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO1), que se encontram no intestino (O'Mahony *et al.*, 2015; Kennedy *et al.*, 2017).

Depois de concebida a quinurenina é sintetizada através de duas vias diferenciadas, uma que leva à síntese de ácido quinolínico que tem ação neurotóxica e a outra que leva à formação de ácido quinurénico que tem ação neuroprotetora (O'Mahony *et al.*, 2015; Kennedy *et al.*, 2017).

Alguns estudos realizados em ratos livres de germes demonstraram que estes apresentavam um metabolismo de triptofano diminuído pela via da quinurenina, o que pode levar a um aumento da biodisponibilidade de triptofano na corrente sanguínea. Estes estudos demonstraram que inúmeras doenças do TGI e do SNC são provocadas por desequilíbrios na via da quinurenina (Clarke *et al.*, 2013; Cryan *et al.*, 2019).

4.2.4 Via Neuronal

A via neuronal é uma via sensorial importante composta por cerca de 80% de fibras aferentes responsáveis pela retransmissão para o SNC dos sinais do intestino e do coração. O nervo vago é apontado como o constituinte mais importante da correspondência da via neuronal (Dinan *et al.*, 2017).

Nas camadas da parede intestinal encontram-se espalhadas uniformemente as fibras aferentes, mas estas não estão em contacto direto com a microbiota uma vez que não têm capacidade de atravessar a camada epitelial. Por este motivo, as fibras aferentes apenas apresentam capacidade de transferir sinais indiretos através das células enteroendócrinas (encontradas no epitélio) ou através dos metabolitos metabolizados pela microbiota intestinal. Como já abordado anteriormente, as células enteroendócrinas são importantes na perceção do conteúdo bacteriano e dos seus metabolitos e por consequência regulam a ingestão de alimentos, as secreções e a motilidade gastrointestinal pelo seu efeito indireto nas fibras aferentes do nervo vago (Bonaz *et al.*, 2018).

A maneira mais direta e rápida de interação entre o intestino e o cérebro é através do nervo vago, que compõe o décimo nervo craniano. É constituído maioritariamente por neurónios sensitivos, cerca de 80%, e por neurónios motores, cerca de 20%, e é descrito que no intestino ocorre uma ligação sináptica entre as células enteroendócrinas e o nervo vago (Kaelberer *et al.*, 2018).

O nervo vago exhibe a via aferente mais importante entre o cérebro e a cavidade abdominal, havendo bastantes certezas que indicam que a microbiota intestinal tem

aptidão para ativar esta via de comunicação, induzindo consequências fisiológicas e comportamentais no cérebro. Exemplo disso, é um estudo realizado no modo de cicatrização de feridas em ratos, em que o nervo vago é incumbido por intervir na ação terapêutica do probiótico *Lactobacillus reuteri*, induzindo a libertação de ocitocina do hipotálamo, e após vagotomia este efeito é intercedido (Sherwin *et al.*, 2016).

Além disso, inúmeras estirpes de probióticos, como por exemplo *Bifidobacterium*, comunicam com o cérebro através do nervo vago, ampliando a concentração de serotonina e diminuindo o cortisol, traduzindo-se numa redução da frequência de estados emocionais (Sarkar *et al.*, 2018).

Como descrito, existem várias evidências que relatam o nervo vago como via de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro, contudo ainda não se encontram totalmente elucidados os mecanismos pelos quais ocorre esta comunicação.

V. INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 Probióticos

Cronologicamente o aparecimento dos probióticos é semelhante ao aparecimento do homem, uma vez que se relaciona com aplicação e consumo de alimentos fermentados e quase todas as civilizações utilizaram algum grau de fermentação alimentar. Julga-se que o desenvolvimento de bebidas/alimentos fermentados começou aproximadamente há 10 000 anos, quando a agricultura começou a ser trocada pela caça. Evidência disso, está nos hieróglifos egípcios onde foram retratados artigos lácteos fermentados e nos nômadas tibetanos que utilizavam leite fermentado de iques para preservar o leite nas suas extensas caminhadas (Gasbarrini *et al.*, 2016; Markowiak *et al.*, 2017).

No princípio dos anos 1900, o cientista Elie Metchnikoff averiguou que a ingestão de iogurtes com bactérias ácido-láticas diminuía parte das bactérias intestinais produtoras de toxinas, o que levava ao aumento da esperança de vida do hospedeiro, sem dúvida que estes trabalhos foram fundamentais para a gênese dos probióticos (Ghasemian *et al.*, 2018).

Em 1953, o termo “probiótico” foi empregue pela primeira vez pelo cientista Werner Kollath para indicar “*substâncias ativas que são essenciais para um desenvolvimento saudável da vida do hospedeiro*” (Gasbarrini *et al.*, 2016).

Já em 1965, os cientistas Lilly e Stillwell relataram que os probióticos são microrganismos que induzem o desenvolvimento de distintos microrganismos. Em 1992, o cientista Fuller reformulou o significado e descreveu que os probióticos consistiam num “*suplemento alimentar que afeta beneficemente o animal hospedeiro, melhorando o equilíbrio microbiano intestinal*” (Gasbarrini *et al.*, 2016).

A definição atualmente aceita e formulada em 2002 pela Food and Agriculture Organization (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), estabelece que os probióticos são “*microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro*” (FAO/WHO, 2002).

Os microrganismos probióticos, na sua grande parte, são oriundos da microbiota intestinal comensal e, podem incluir bactérias ou leveduras. Nos dias de hoje inúmeros microrganismos são utilizados como probióticos, conforme descrito na tabela 2.

Bifidobacterium, as bactérias ácido lácticas (BAL), as *Bacillus* e as leveduras, estão entre os microrganismos mais utilizados (Sanders *et al.*, 2019).

Tabela 2 Principais microrganismos utilizados como probióticos. Adaptado de (Markowiak *et al.*, 2017).

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Outros microrganismos	Nova geração
<i>L. acidófilos</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli Nissle</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>L. helveticus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>L. reuteri</i>			<i>Bacteroides xyloxydans</i>
<i>L. rhamnosus</i>			

5.1.1 Mecanismo de Ação

Os probióticos exercem a sua atividade através de inúmeros mecanismos, que são conhecidos através de ensaios executados em animais, culturas *in vitro*, culturas celulares e modelos humanos *ex vivo*. Contudo, os ensaios realizados não foram todos confirmados em humanos e nem foram reconhecidos os mecanismos de ação de todas as gerações de probióticos (Sanders *et al.*, 2019)

Assim, de uma maneira geral os probióticos executam os seus benefícios através dos seguintes mecanismos de ação: i) modulação do sistema imunitário; ii) interação com a microbiota intestinal; iii) reforço da barreira epitelial intestinal; iv) influência noutros órgãos do organismo através do sistema imunológico e da produção de neurotransmissores (Sánchez *et al.*, 2017; Sanders *et al.*, 2019), conforme descrito e sumariado na figura 5.

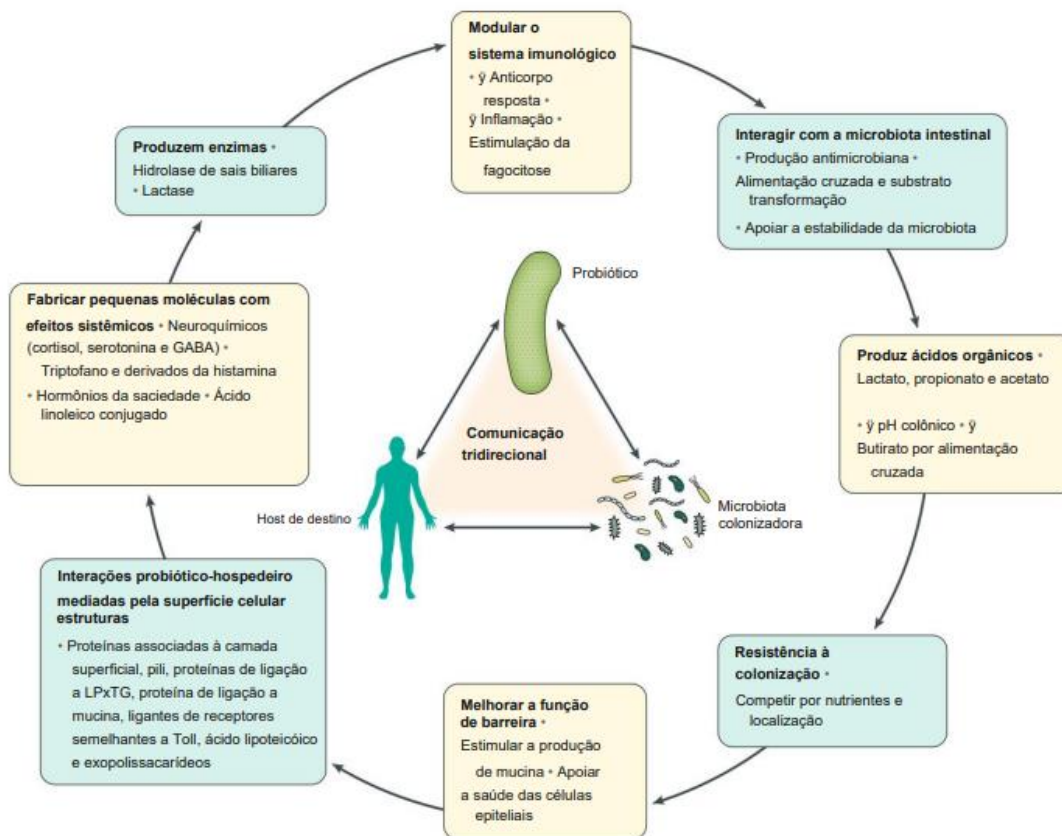


Figura 5 Mecanismos de ação dos probióticos. Adaptado de (Sanders *et al.*, 2019).

i) Modulação do Sistema Imunitário

Os probióticos exercem ação sobre o sistema imunitário através de diferentes formas, o que por consequência pode influenciar a imunidade adquirida ou inata. Sendo assim alguns são capazes de induzir o desenvolvimento de anticorpos que leva ao favorecimento da resposta a vacinas e ainda melhoria na capacidade de defesa contra agentes patogênicos. Outros conseguem ainda incrementar o número de citocinas anti-inflamatórias, tais como fatores de necrose tumoral e desta maneira diminuir o progresso de cancro (Markowiak *et al.*, 2017; Rowland *et al.*, 2018; Sanders *et al.*, 2019).

Algumas espécies de probióticos manifestam à superfície da sua parede celular, organizações como cápsula, parede celular rica em peptidoglicano e integrantes proteicos que lhes permite realizar as ações descritas no parágrafo anterior. Também os seus metabolitos e o seu ácido desoxirribonucleico (ADN) são reconhecidos por células especializadas do hospedeiro. Como por exemplo, as leveduras probióticas que devido

aos glucanos da parede celular estimulam o sistema reticuloendotelial, ou seja, possuem atividade imunológica (Sanders *et al.*, 2019).

Deste modo, o sistema imunológico pode ser favorecido pela junção de inúmeros probióticos, emergindo num efeito sinérgico, que é comumente notado quando se agregam *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* (Ghasemian *et al.*, 2018).

ii) Interação com a Microbiota Intestinal

Os probióticos produzem inúmeros compostos antimicrobianos e é através destes compostos que conseguem interagir com a microbiota intestinal. As bactérias probióticas *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* metabolizam os hidratos de carbono consumidos pelo hospedeiro e geram ácido acético e lático com capacidade de reduzir o pH luminal e diminuir o crescimento de agentes patogénicos (Sanders *et al.*, 2019).

As bacteriocinas produzidas pelo género *Lactobacillus* são compostos que têm a capacidade de diminuir a multiplicação de outras bactérias probióticas do mesmo género e também de outras bactérias de Gram-positivo e negativo e de determinados fungos e vírus (Patel *et al.*, 2015).

Outra forma de interação advém da concorrência pelos nutrientes, de alimentação cruzada, de episódios de antagonismo e da promoção da estabilidade da microbiota. Os episódios de antagonismo devem-se ao desenvolvimento de bacteriocinas, conforme relatado no parágrafo anterior, por outro lado algumas bactérias probióticas como o género *Bifidobacterium* geram acetato, que é utilizado como fonte de energia para outros microrganismos que fazem parte da microbiota intestinal, amparando a alimentação cruzada (Sanders *et al.*, 2019).

Esta interação está ainda relacionada com o facto de os probióticos se ligarem às células epiteliais e desta forma não permitem que os microrganismos patogénicos adiram. Para além disso, esta capacidade por parte das estirpes probióticas pode levar a uma cascata de sinalização que por sua vez desencadeia uma resposta imunológica reguladora (Markowiak *et al.*, 2017).

iii) Reforço da Barreira Epitelial Intestinal

A barreira epitelial intestinal é composta por muitos componentes que desempenham um papel importante na manutenção da permeabilidade intestinal. Componentes humorais (defensinas, IgA), componentes mecânicos (muco e camada epitelial), componentes musculares, componentes celulares (linfócitos e células da imunidade inata) e componentes neurológicos. Além disso, as células da camada epitelial intestinal apresentam uma estrutura própria, detalhadamente a presença de ligações apertadas entre os enterócitos, que também são importantes na permeabilidade intestinal. De destacar que, transformações na barreira intestinal estão relacionadas com a evolução de distintas doenças (Cerdó *et al.*, 2019).

Os probióticos são fundamentais para manter a plenitude da barreira epitelial intestinal uma vez que previne a disbiose pela indução da expressão de genes que codificam as proteínas de junção, da indução do estímulo do desenvolvimento de defensinas, muco e IgA's e inibindo procedimentos inflamatórios. Além disso conseguem-se co-aglomerar, tornado a barreira mais forte o que dificulta a colonização do epitélio por microrganismos patogénicos (Markowiak *et al.*, 2017; Cerdó *et al.*, 2019; Plaza-Diaz *et al.*, 2019).

De destacar, que conforme foi relatado certos probióticos têm aptidão para beneficiar a barreira epitelial intestinal, no entanto este detalhe não foi observado em todos os estudos por motivos desconhecidos (Sanders *et al.*, 2019).

iv) Influência noutros órgãos do organismo através do sistema imunológico e da produção de neurotransmissores

Os probióticos têm capacidade de gerar moléculas de pequenas dimensões com consequências distintas no ser humano e na sua microbiota. A título de exemplo destas moléculas pode mencionar-se a génese de neurotransmissores como oxitocina, GABA, serotonina, noradrenalina e a dopamina (Sanders *et al.*, 2019).

Um exemplo óbvio desta influência são certas bactérias probióticas do género *Lactobacillus* que possuem capacidade de transformar nitrato em óxido nítrico que é um estabilizador do sistema nervoso e imunológico. Além disso, aumentam a atividade da IDO, uma enzima fortemente envolvida no metabolismo do triptofano e na génese de elementos neuroactivos (Bermúdez-Humarán *et al.*, 2019).

5.1.2 Prevenção e Tratamento de Doenças Neurológicas

O EMIC assume que subsiste uma comunicação bidirecional entre o cérebro e a microbiota intestinal que permite que sinais neurológicos possam controlar as funções gastrointestinais, tal como a microbiota intestinal permite influenciar as funções cerebrais (Kane *et al.*, 2018).

Quando o equilíbrio do EMIC é afetado negativamente pode desencadear o aparecimento ou o progresso de sintomas articulados a perturbações neurológicas como ansiedade, DP ou DA (Fung *et al.*, 2017).

Os probióticos têm sido objeto de inúmeros estudos para o tratamento destas patologias neurológicas uma vez que as terapêuticas convencionais têm se revelado pouco eficientes para além de provocarem vários efeitos secundários indesejáveis (Kioussi *et al.*, 2019).

Muitos estudos já demonstraram que os probióticos são eficazes na diminuição da ansiedade uma vez que têm capacidade de inibir o efeito dos distúrbios intestinais na saúde mental. Exemplo disso, foi um estudo em que se observou que *L. brevis* DPC108 e *B. dentium* metabolizam elevadas quantidades de GABA (neurotransmissor inibitório do SNC com efeito tranquilizante) (Barrett *et al.*, 2012).

No que diz respeito à doença de Parkinson, um ensaio clínico publicado e que teve duração de 12 semanas recorreu à utilização de bactérias probióticas que levaram à redução da pontuação na escala de classificação da doença quando comparado com o grupo a que foi administrado o placebo (Tamtaji *et al.*, 2019).

Um outro estudo efetuado em ratos com DA mostrou que depois da suplementação com bactérias probióticas estes revelaram uma melhoria na memória e aprendizagem quando comparados com o grupo a quem foi administrado o suplemento placebo (Athari Nik Azm *et al.*, 2018).

5.2 Prebióticos

Determinados alimentos dietéticos apresentam a aptidão de induzir o desenvolvimento de específicas estirpes de bactérias que habitam no intestino. Em 1980, apurou-se que essas bactérias estão fortemente ligadas a benefícios para a saúde do ser humano (Tsai *et al.*, 2019).

Ao contrário dos probióticos, apenas em 1995 é que se falou pela primeira vez em prebiótico, através dos cientistas Gleen Gibson e Marcel Roberfroid, que os definiram como “*ingredientes alimentares não digeríveis, capazes de estimular, seletivamente, o crescimento e/ou atividade de microrganismos, existentes no trato gastrointestinal, melhorando o estado de saúde do hospedeiro*” (Markowiak *et al.*, 2017).

A definição atualmente aceita e formulada em 2008, no 6º encontro da ISAPP, estabelece que um prebiótico é um “*ingrediente fermentado seletivamente que resulta em alterações específicas na composição e/ou atividade microbiota gastrointestinal, conferindo benefício(s) na saúde do hospedeiro*” (Davani-Davari *et al.*, 2019).

Nos dias de hoje, a maior parte dos prebióticos reconhecidos são os hidratos de carbono que se encontram nos alimentos e que o hospedeiro não consegue hidrolisar por falta de determinadas enzimas, também os ácidos gordos essenciais e ainda os polifenóis são matérias que podem ter efeitos prebióticos (Markowiak *et al.*, 2017; Sanders *et al.*, 2019).

Assim sendo, e generalizando, os prebióticos incumbem nas seguintes categorias: polióis (lactulose, xilitol, sorbitol e manitol); oligossacarídeos (fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos (GOS) e xilo-oligossacarídeos (XOS)); fibras (pectinas, β -glucanos, dextrinas, linhina, celulose e hemicelulose). As origens características de prebióticos são os vegetais, as frutas e os cereais, tipicamente, peras, bananas, aveia, espargos, alho-francês (oligossacarídeos), chicórias e trigo (Mohanty *et al.*, 2018).

5.2.1 Mecanismo de Ação

Os prebióticos executam os seus benefícios através dos seguintes mecanismos de ação: i) defesa contra agentes patogénicos; ii) modulação do sistema imunológico; iii) melhoria da função intestinal; iv) atividade metabólica.

i) Defesa contra agentes patogénicos

Os prebióticos são eficazes na proteção contra agentes bacterianos patogénicos através da génese de componentes antagonistas como as bacteriocinas e os AGCC além disso também bloqueiam a colonização de micróbios patogénicos (Sanders *et al.*, 2019).

Posto isto, alguns prebióticos têm a capacidade de inibir a adesão de microrganismos prejudiciais às células intestinais epiteliais através da competição pelos mesmos locais de

ligação. A título de exemplo, são os oligossacáridos, GOS, que possuem uma estrutura idêntica aos hidratos de carbono das glicoproteínas da superfície das células intestinais epiteliais, às quais muitos microrganismos nocivos se ligam. Desta forma os prebióticos conseguem impedir uma infecção pois o microrganismo nocivo liga-se ao oligossacárido em vez de se ligar aos recetores da célula do hospedeiro, ou seja, operam como análogos dos recetores da célula do hospedeiro (Mohanty *et al.*, 2018).

Depois da metabolização dos prebióticos por bactérias intestinais resultam os AGCC's, com capacidade de diminuir o pH do TGI, que por consequência vai diminuir o crescimento de microrganismos nocivos, o risco de modificações intestinais e ainda vão induzir o desenvolvimento de células nas criptas do cólon e a síntese de proteínas (Valcheva *et al.*, 2016).

ii) Modulação do Sistema Imunológico

Apesar de estar provado que os prebióticos são fundamentais para a modulação do sistema imunológico como também para potenciar as defesas contra microrganismos nocivos ao homem, os mecanismos pelos quais eles conseguem executar estas funções não são totalmente conhecidos (Mohanty *et al.*, 2018; Sanders *et al.*, 2019).

No entanto verificou-se através de ensaios clínicos que depois da administração de prebióticos, como os GOS e FOS, houve um aumento da síntese de citocinas anti-inflamatórias e diminuição de citocinas pró-inflamatórias que por consequência reduzem a inflamação intestinal, comprovando assim que os prebióticos apresentam um efeito imunomodulador (Sanders *et al.*, 2019).

Para além disso em ensaios clínicos realizados em bebés, analisou-se que inclusão de prebióticos oligossacarídeos, como GOS e FOS, nos suplementos de leite diminui a ocorrência de episódios de urticária e dermatite atópica (Sanders *et al.*, 2019).

iii) Melhoria da Função Intestinal

Os prebióticos apresentam uma elevada capacidade de chamar água para a área intestinal uma vez que são hidratos de carbono humectantes. Esta capacidade é relevante e benéfica para o hospedeiro uma vez que melhora a consistência das fezes e diminui episódios de obstipação (Sanders *et al.*, 2019).

Como forma de comprovar a afirmação do parágrafo anterior, segue o exemplo de um estudo elaborado por Passariello et al em que foi avaliada a eficácia de soluções de reidratação oral com zinco e prebióticos, FOS e GOS, no tratamento de diarreias com duração superior a 72h, em crianças. Foi apurado que além de diminuir o tempo de diarreia também induziram a reabsorção de água e eletrólitos pela mucosa intestinal (Passariello *et al.*, 2011).

Assim sendo, os prebióticos, nomeadamente os FOS, auxiliam na proliferação de bactérias comensais, contribuindo para a manutenção da função intestinal, também os AGCC contribuem para a regulação de hormonas intestinais que por consequência traz benefícios a nível da motilidade intestinal (Sanders *et al.*, 2019).

iv) Atividade Metabólica

Como já referido, os AGCC têm a capacidade de melhorar a função da barreira intestinal. Quando ocorre uma modificação desta função barreira pode levar à transferência de mediadores inflamatórios do intestino para a corrente sanguínea que por sua vez aumenta a predisposição para o hospedeiro ser afetado por inúmeras patologias. No entanto, após a metabolização de distintos prebióticos resultam também distintas quantidades e composições de AGCC, que contribuem para a prevenção e tratamento dessas patologias, sendo então necessário ter o cuidado de escolher os prebióticos adaptados ao efeito pretendido (Valcheva *et al.*, 2016).

De uma maneira generalizada, os ensaios clínicos desenvolvidos, demonstraram que os prebióticos têm uma papel relevante na manutenção da homeostasia da glucose, na inflamação e no perfil lipídico. Além disso, foi também demonstrado que os GOS, podem induzir a expressão de genes codificadores das proteínas de união nas células intestinais epiteliais (Sanders *et al.*, 2019).

De destacar ainda que, o reconhecimento de processos metabólicos decorrentes de estudos efetuados em humanos é ainda relativamente desconhecido (Sanders *et al.*, 2019).

5.2.2 Prevenção e Tratamento de Doenças Neurológicas

Uma das fontes características dos prebióticos são as fibras alimentares e é conhecido que uma dieta rica em fibras alimentares para além de aumentar a variedade da microbiota

intestinal e aumentar a resistência da barreira intestinal também promove um bom funcionamento do EMIC (Liang *et al.*, 2018).

Um estudo elaborado em ratos com DA, demonstrou que após a administração de FOS, estes melhoraram os défices de memória uma vez que os FOS auxiliaram na redução do stress oxidativo, na inflamação e regulam a sínteses e excreção de neurotransmissores e apoptose neuronal (Chen *et al.*, 2017).

Segundo o que uma revisão clínica atual divulgou, se for administrado 5-10g/dia de FOS, isso pode melhorar a discência, memória e conduta emocional de adultos. O que permite epilogar que os prébióticos podem diligenciar melhorias na memória em pessoas de meia-idade (Serra *et al.*, 2019).

E ainda, um ensaio clínico realizado em indivíduos do sexo feminino e masculino saudáveis, indicou que após a administração de GOS, isso levou à diminuição dos níveis de cortisol (biomarcador de distúrbios emocionais) na corrente sanguínea o que insinua que a ingestão de GOS pode levar a alterações benéficas na conduta emocional humana, como diminuição da depressão e ansiedade (Schmidt *et al.*, 2015).

VI. IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As doenças neurodegenerativas têm vindo a afetar cada vez mais a população mundial, particularmente os idosos, estimando-se que aproximadamente 50 milhões de indivíduos padeçam de demência. Esta elevada ocorrência deve-se ao crescente envelhecimento da população mundial e a OMS estima que em 2050 este número triplique e afete cerca de 152 milhões de indivíduos (Spielman *et al.*, 2018).

Esta área da investigação científica é amplamente explorada, no entanto e segundo a revisão da literatura, fica a impressão de que o facto de estas doenças estarem relacionadas a indícios gastrointestinais tem ficado quase esquecido. De acrescentar que, indivíduos que padecem de doenças neurodegenerativas sofrem com elevada frequência de distensão abdominal, redução dos movimentos intestinais e obstipação, o que sugere que os sinais gastrointestinais poderão estar associados à fisiopatologia destas doenças (Pellegrini *et al.*, 2018; Vendrik *et al.*, 2020)

Além disso é conhecido que os doentes que sofrem de doenças neurodegenerativas detêm uma microbiota intestinal com uma composição bacteriana diferente da dos indivíduos saudáveis. O que sugere que a disbiose intestinal está fortemente relacionada com inúmeras doenças cerebrais, nomeadamente a DA e a DP, o que mais uma vez evidencia a existência de uma correspondência indireta e/ou direta entre o cérebro e a microbiota intestinal (Spielman *et al.*, 2018; Vendrik *et al.*, 2020).

6.1 Doença de Alzheimer (DA)

6.1.1 Fisiopatologia

A DA trata-se de uma doença neurodegenerativa, com elevada prevalência nos idosos, sendo até a causa mais comum de demência nessa faixa etária. Caracterizada por provocar perda irreversível e gradual de inúmeras funções cognitivas como atenção, memória, concentração, mobilidade e linguagem, o que se traduz em modificações no comportamento, na falta de capacidade para realizar tarefas do quotidiano diário, na personalidade e ainda na capacidade funcional (Giau *et al.*, 2018; Morris *et al.*, 2019).

Tal como outras doenças, existem fatores de risco que podem potenciar o desenvolvimento da DA, tais como, doenças cerebrovasculares, diabetes, traumatismos

cranianos, tabaco e genética, por outro lado o exercício físico, uma alimentação equilibrada e uma elevada reserva cognitiva correspondem a fatores que beneficiam o não desenvolvimento desta patologia. Assim sendo a dieta e o estilo de vida são fatores críticos que podem desencadear o desenvolvimento ou a prevenção da doença de acordo como a forma que são praticados (Erkkinen *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2020).

A causa da enfermidade ainda não é relativamente sabida, entretanto existem vários pressupostos, sendo o mais aceite o modelo da “*Cascata de Amilóide*”. Este insinua que a DA se assoma da consequente génese de péptido β -amilóide em excesso e posterior deposição nas fibras das células nevosas do SNC, principiando assim um modo neuroinflamatório próprio desta doença (Giau *et al.*, 2018).

Apesar deste modelo ser o mais aceite para explicar a patogénese desta doença, este apresenta falhas não conseguindo explicar a génese da doença na sua totalidade, portanto estudos mais recentes insinuem que esta pode estar fortemente associada com ativação da resposta inflamatória. O que por isso sugere que modificações na microbiota intestinal ou nos seus produtos metabólicos podem ser essenciais na evolução da doença exercendo a sua ação pelas várias vias do EMIC, como relatado previamente (Morris *et al.*, 2019).

6.1.2 Microbiota Intestinal em indivíduos com DA

Como já mencionado existe uma conexão entre o estado inflamatório intestinal crónico e uma maior probabilidade de desenvolver DA, pelo que estudos recentes apontam que a disbiose é o elo essencial entre a microbiota intestinal e a evolução da patologia (Angelucci *et al.*, 2019).

Doentes que sofrem desta enfermidade apresentam uma microbiota intestinal diferente da dos indivíduos saudáveis quer na composição como na diversidade dos microrganismos comensais. Nomeadamente, menor abundância em bactérias com atividade anti-inflamatória e produtores de AGCC, e maior abundância em bactérias com ação pró-inflamatória articuladas com a génese de citocinas pró-inflamatórias (Mancuso *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2020).

Num estudo caso-controlo realizado por Vogt *et al.*, observou-se uma diminuição de bactérias do filo Firmicutes e um aumento de bactérias do filo Bacteroidetes em indivíduos afetados com DA em comparação com indivíduos sãos. Contudo, em ensaios

mais recentes realizados em doentes afetados com esta patologia, averiguou-se um incremento de bactérias do filo Firmicutes e Proteobacteria, mas por outro lado verificou-se uma redução do número de bactérias do filo Bacteroidetes com ação anti-inflamatória. Temos por isso resultados científicos não consensuais acerca desta relação, o que aumenta a importância da realização de muitos mais estudos científicos (Vogt *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2021).

Estas mudanças da microbiota intestinal em doentes de Alzheimer podem resultar no aumento da porosidade da barreira do intestino e tal como já mencionado o aumento do estado inflamatório provoca, por consequência, aumento da transferência bacteriana e seus metabolitos do intestino para o cérebro (Zhang *et al.*, 2020).

Já os AGCC sintetizados por microrganismo anaeróbios anti-inflamatórios afetam a integridade da BHE, e como já foi mencionado é comum doentes de alzheimer apresentarem valores reduzidos deste produto metabólico, que por sua vez cooperam para a aglomeração da proteína β -amilóide, promovendo o declínio cognitivo (Varesi *et al.*, 2022).

Alguns microrganismos comensais da microbiota intestinal sintetizam alguns neurotransmissores, particularmente o GABA e a serotonina, como já mencionado anteriormente nesta dissertação. Alterações da sinalização do GABA estão associados à DA já que este neurotransmissor apresenta um papel importante no desenvolvimento cerebral. Relativamente à serotonina, que apresenta capacidade de regular a função cognitiva e inúmeros processos fisiológicos, existem evidências que insinuam que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina apresentam efeitos benéficos na acumulação da proteína β -amilóide, podendo retardar o desenvolvimento da patologia em estudo (Gomaa, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

A microbiota intestinal apresenta capacidade de libertar a componente tóxica dos lipopolissacarídeos e quando o sistema imunológico se encontra funcional consegue inativá-los, mas por outro lado quando ocorre falhas nesses mecanismos leva à ocorrência de uma produção excessiva e sucessiva de citocinas pró-inflamatórias associadas com a patogénese da DA que por sua vez são transportadas para o cérebro através do EMIC (Liu *et al.*, 2019).

Perante tudo isto, considera-se, então, a necessidade de elaborar mais estudos concentrados na avaliação de todas as questões anteriormente mencionadas para se estabelecer uma relação causa-efeito entre estes fatores, bem como, para melhorar a compreensão acerca da relação desta patologia com a microbiota intestinal.

6.2 Doença de Parkinson (DP)

6.2.1 Fisiopatologia

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva com sintomatologia motora característica, como tremor, inflexibilidade de movimentos, mobilidade reduzida e grande dificuldade em manter o equilíbrio, o que faz com que o indivíduo passe a ter uma postura curvada. Por outro lado, provoca também sintomatologia não motora, como hiperosmia, hipotensão ortostática, alterações cognitivas, perturbações do sono e gastrointestinais (Pringsheim *et al.*, 2014).

Além disso, a DP é a doença neurodegenerativa com maior prevalência no mundo a seguir à DA, afetando especialmente a coordenação motora, como já mencionado. Afeta cerca de 1% da população idosa e ainda cerca de 0,3% das restantes faixas etárias. O predomínio e a ocorrência da doença é 1,5 a 2 vezes superior nos homens em relação às mulheres (Erkkinen *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2020).

Etiologicamente caracteriza-se pela perda precoce de neurónios dopaminérgicos situados na matéria *nigra pars compacta* do cérebro, que consequentemente afetam a produção de dopamina, e pela distribuição difundida de proteína intracelular α -sinucleína, originando grumos compondo os corpos de Lewy (Radhakrishnan *et al.*, 2018; Gazerani, 2019).

Desta forma, a presença de corpos de Lewy que abrangem a α -sinucleína são o biomarcador desta patologia. A α -sinucleína está presente também nas células oligodendrogliais e nos astrócitos. Alguns estudos indicaram também a presença desta proteína nos neurónios do sistema nervoso periférico (SNP), abrangendo também os neurónios do SNE que se encontram no intestino (Erkkinen *et al.*, 2018; Spielman *et al.*, 2018).

Subsistem inúmeros fatores epidemiológicos que são relevantes para o aparecimento desta doença como fatores genéticos e fatores ambientais (pesticidas e toxinas) mas as grandes prevalências dos casos são casuais e sem histórico familiar (Zhu *et al.*, 2020).

Estudos mais recentes insinuam que o TGI, o SNE, a microbiota intestinal e o EMIC têm papel crucial no desenvolvimento da DP uma vez que como já foi mencionado, as perturbações intestinais são um dos sintomas não motores mais prevalentes o que fundamenta que a microbiota intestinal tem ligação no progresso desta patologia (Gazerani, 2019).

6.2.2 Microbiota Intestinal em indivíduos com DP

Geralmente os indivíduos portadores desta patologia apresentam uma microbiota intestinal alterada, ou seja, verifica-se um estado de disbiose. Este estado de disbiose diminui a impermeabilidade do intestino devido ao rompimento da barreira intestinal e está relacionado com a aglomeração da proteína α -sinucleína. Posteriormente esta proteína pode ativar a microglia no cérebro dos doentes o que corresponde com o aumento dos marcadores de neuroinflamação (Spielman *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2020).

Através da análise de alguns estudos, Westfall et al, averiguou que quando os indivíduos sofrem desta doença ocorrem modificações na composição da flora intestinal, nomeadamente diminuição da porção de bactérias da família Prevotellaceae, que são cruciais para a defesa do organismo, uma vez que impedem a entrada de microrganismos patogénicos através da barreira epitelial e também averiguou um aumento da porção de bactérias da família Enterobacteriaceae, que estão associadas á inconstância postural (Westfall *et al.*, 2017).

Um outro estudo, concretizado por Sampson et al, averiguou que a microbiota intestinal é relevante para o desenvolvimento e progressão da doença, sendo responsável pela promoção da neuroinflamação pela ativação da microglia em zonas do cérebro afetadas induzindo agravamento da doença, além disso também verificaram que a microbiota intestinal pode ser responsável pela manifestação da sintomatologia motora. Através da análise deste estudo é possível deduzir que modificações na microbiota representam um fator de risco para sofrer desta patologia (Sampson *et al.*, 2016).

De acordo com os estudos aqui analisados, os indivíduos com DP apresentam uma microbiota intestinal com uma constituição alterada, com uma barreira intestinal fragilizada que origina uma inflamação entérica devido à entrada de microrganismos patogénicos e à acumulação da proteína α -sinucleína que cooperam para a neurodegeneração e neuroinflamação do SNC.

Perante tudo isto, considera-se, então, a necessidade de elaborar mais estudos concentrados no EMIC e pesquisar como os microrganismo praticam efeitos danosos ou benéficos na função cerebral e como colaboram para o aparecimento e progresso da doença de Parkinson.

VII. CONCLUSÃO

Através da revisão da literatura realizada neste estudo, foi possível entender que nos últimos anos tem havido um crescimento exponencial no interesse sobre a microbiota intestinal e na sua relação com o cérebro. Têm sido realizados cada vez mais estudos com o propósito, de entender o funcionamento do EMIC e de que forma é que a comunicação bidirecional entre o cérebro e a microbiota intestinal pode ter impacto no desenvolvimento e na prevenção de doenças neurodegenerativas como a DA e a DP.

O EMIC consiste num sistema entre o sistema nervoso e o TGI, em que estes se influenciam e afetam mutuamente através de uma comunicação bidirecional. Atualmente, ainda não é completamente conhecido a forma como ocorre esta comunicação, no entanto, surgiram evidências que esta interação mútua ocorre através de quatro vias de comunicação: endócrina, imunológica, metabólica e neuronal.

A microbiota intestinal apresenta capacidade em sintetizar uma elevada quantidade de neurotransmissores, permitindo-lhe regular a função neurológica, tal como a manter a homeostase. Esta capacidade representa um dos principais mecanismos de ação da microbiota intestinal sobre o sistema nervoso, sendo então por esse motivo, que quando ocorrem alterações a nível da sua diversidade (disbiose), estas encontram-se associadas, ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (DA e DP).

Ainda assim, considera-se indispensável que sejam realizados mais estudos que comprovem com maior grau de certeza o papel fundamental que a microbiota intestinal tem vindo a exibir no desenvolvimento e prevenção das normais funções cerebrais que por consequência estão ligadas ao aparecimento de doenças neurodegenerativas.

Podemos também referir que os estudos científicos aumentaram, com objetivo de entender se as intervenções terapêuticas, principalmente o uso de probióticos e prebióticos, apresentam potencial para retardar a evolução de doenças neurodegenerativas, tal como os sintomas típicos associados ou quiçá para encontrar a auspiciosa cura para estas patologias que, infelizmente, são cada vez mais prevalentes.

Em suma, as perspetivas futuras são bastantes esperançosas, no entanto é indispensável o seguimento da investigação científica sobre esta área de tão grande importância para o bom estado da saúde humana.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- Adak, A. e Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 76(3), pp. 473-493.
- Allaire, J. M. *et al.* (2018). The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. *Trends Immunol*, 39(9), pp. 677-696.
- Angelucci, F. *et al.* (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 16(1), pp. 108.
- Athari Nik Azm, S. *et al.* (2018). Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1-42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab*, 43(7), pp. 718-726.
- Barka, E. A. *et al.* (2016). Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 80(1), pp. 1-43.
- Barrett, E. *et al.* (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*, 113(2), pp. 411-417.
- Bermúdez-Humarán, L. G. *et al.* (2019). From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*, 11(4), pp.
- Bienenstock, J., Kunze, W. e Forsythe, P. (2015). Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev*, 73 Suppl 1, pp. 28-31.
- Bonaz, B., Bazin, T. e Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*, 12, pp. 49.
- Capuco, A. *et al.* (2020). Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Adv Ther*, 37(4), pp. 1328-1346.
- Carabotti, M. *et al.* (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 28(2), pp. 203-209.
- Cerdó, T. *et al.* (2019). The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*, 11(3), pp.
- Chen, D. *et al.* (2017). Prebiotic Effect of Fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's Disease in Rodent Models by Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Aging Neurosci*, 9, pp. 403.
- Chong-Neto, H. J. *et al.* (2019). A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*, 3(4), pp.

- Clarke, G. *et al.* (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 18(6), pp. 666-673.
- Collins, S. M., Surette, M. e Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*, 10(11), pp. 735-742.
- Cryan, J. F. *et al.* (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*, 99(4), pp. 1877-2013.
- Cui, L., Morris, A. e Ghedin, E. (2013). The human mycobiome in health and disease. *Genome Med*, 5(7), pp. 63.
- D'Argenio, V. e Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta*, 451(Pt A), pp. 97-102.
- Davani-Davari, D. *et al.* (2019). Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*, 8(3), pp.
- De Filippis, F. *et al.* (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), pp. 1812-1821.
- Dinan, T. G. e Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 46(1), pp. 77-89.
- Donaldson, G. P., Lee, S. M. e Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*, 14(1), pp. 20-32.
- Erkkinen, M. G., Kim, M. O. e Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 10(4), pp.
- FAO/WHO (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics. *Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting*, pp. 1-11.
- Forsythe, P. (2013). Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system. *PharmaNutrition*, 1(4), pp. 115-122.
- Fu, X. *et al.* (2019). Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 59(sup1), pp. S130-S152.
- Fung, T. C., Olson, C. A. e Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*, 20(2), pp. 145-155.
- Gasbarrini, G., Bonvicini, F. e Gramenzi, A. (2016). Probiotics History. *J Clin Gastroenterol*, 50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New

- Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015, pp. S116-s119.
- Gazerani, P. (2019). Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 20(17), pp.
- Generoso, J. S. *et al.* (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry*, 43(3), pp. 293-305.
- Ghasemian, A. *et al.* (2018). Probiotics and their increasing importance in human health and infection control. *Reviews in Medical Microbiology*, 29(4), pp. 153-158.
- Giau, V. V. *et al.* (2018). Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 10(11), pp.
- Gilbert, J. A. *et al.* (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*, 24(4), pp. 392-400.
- Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113(12), pp. 2019-2040.
- Gomez-Eguilaz, M. *et al.* (2019). [The microbiota-gut-brain axis and its great projections]. *Rev Neurol*, 68(3), pp. 111-117.
- Jameson, K. G. e Hsiao, E. Y. (2018). Linking the Gut Microbiota to a Brain Neurotransmitter. *Trends Neurosci*, 41(7), pp. 413-414.
- Jandhyala, S. M. *et al.* (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*, 21(29), pp. 8787-8803.
- Jose, P. A., Maharshi, A. e Jha, B. (2021). Actinobacteria in natural products research: Progress and prospects. *Microbiol Res*, 246, pp. 126708.
- Kaelberer, M. M. *et al.* (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*, 361(6408), pp.
- Kane, L. e Kinzel, J. (2018). The effects of probiotics on mood and emotion. *Jaapa*, 31(5), pp. 1-3.
- Karl, J. P. *et al.* (2017). Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 312(6), pp. G559-g571.
- Kennedy, P. J. *et al.* (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), pp. 399-412.
- Kim, S. e Jazwinski, S. M. (2018). The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 64(6), pp. 513-520.

- Kiousi, D. E. *et al.* (2019). Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*, 11(4), pp.
- Lepage, P. (2017). [The human gut microbiota: Interactions with the host and dysfunctions]. *Rev Mal Respir*, 34(10), pp. 1085-1090.
- Li, Q. *et al.* (2017). The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*, 11, pp. 120.
- Liang, S., Wu, X. e Jin, F. (2018). Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Integr Neurosci*, 12, pp. 33.
- Liu, P. *et al.* (2019). Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun*, 80, pp. 633-643.
- Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*, 33(8), pp. 574-581.
- Mancuso, C. e Santangelo, R. (2018). Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res*, 129, pp. 329-336.
- Markowiak, P. e Śliżewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), pp.
- Matijašić, B. B. *et al.* (2014). Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr*, 53(4), pp. 1051-1064.
- Milani, C. *et al.* (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*, 81(4), pp.
- Mohanty, D. *et al.* (2018). Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience*, 26, pp. 152-160.
- Moraes, A. C. *et al.* (2014). [Intestinal microbiota and cardiometabolic risk: mechanisms and diet modulation]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58(4), pp. 317-327.
- Morris, G. *et al.* (2019). Could Alzheimer's Disease Originate in the Periphery and If So How So? *Mol Neurobiol*, 56(1), pp. 406-434.
- Nkamga, V. D., Henrissat, B. e Drancourt, M. (2017). Archaea: Essential inhabitants of the human digestive microbiota. *Human Microbiome Journal*, 3, pp. 1-8.
- O'Mahony, S. M. *et al.* (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*, 277, pp. 32-48.

- Pane, M. *et al.* (2018). Gut Microbiota, Probiotics, and Sport: From Clinical Evidence to Agonistic Performance. *J Clin Gastroenterol*, 52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017, pp. S46-s49.
- Passariello, A. *et al.* (2011). Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhea: a randomized controlled trial. *J Pediatr*, 158(2), pp. 288-292.e281.
- Patel, R. e DuPont, H. L. (2015). New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*, 60 Suppl 2(Suppl 2), pp. S108-121.
- Pedersini, P., Turrone, S. e Villafañe, J. H. (2020). Gut microbiota and physical activity: Is there an evidence-based link? *Sci Total Environ*, 727, pp. 138648.
- Pellegrini, C. *et al.* (2018). Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol*, 136(3), pp. 345-361.
- Plaza-Diaz, J. *et al.* (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*, 10(suppl_1), pp. S49-s66.
- Pringsheim, T. *et al.* (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 29(13), pp. 1583-1590.
- Quigley, E. M. M. (2017). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17(12), pp. 94.
- Quigley, E. M. M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17(2), pp. 333-344.
- Radhakrishnan, D. M. e Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurol India*, 66(Supplement), pp. S26-s35.
- Reddel, S., Putignani, L. e Del Chierico, F. (2019). The Impact of Low-FODMAPs, Gluten-Free, and Ketogenic Diets on Gut Microbiota Modulation in Pathological Conditions. *Nutrients*, 11(2), pp.
- Riccio, P. e Rossano, R. (2019). Undigested Food and Gut Microbiota May Cooperate in the Pathogenesis of Neuroinflammatory Diseases: A Matter of Barriers and a Proposal on the Origin of Organ Specificity. *Nutrients*, 11(11), pp.

- Rizzardi, K. F. *et al.* (2021). Firmicutes Levels in the Mouth Reflect the Gut Condition With Respect to Obesity and Early Childhood Caries. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, pp. 593734.
- Rizzatti, G. *et al.* (2017). Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *Biomed Res Int*, 2017, pp. 9351507.
- Rocha, E. R. e Smith, C. J. (2013). Ferritin-like family proteins in the anaerobe *Bacteroides fragilis*: when an oxygen storm is coming, take your iron to the shelter. *Biometals*, 26(4), pp. 577-591.
- Román, G. C. *et al.* (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)*, 175(10), pp. 724-741.
- Rowland, I. *et al.* (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*, 57(1), pp. 1-24.
- Sampson, T. R. *et al.* (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), pp. 1469-1480.e1412.
- Sanchez-Rodriguez, E. *et al.* (2020). The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 12(3), pp.
- Sánchez, B. *et al.* (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*, 61(1), pp.
- Sanders, M. E. *et al.* (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(10), pp. 605-616.
- Sarkar, A. *et al.* (2018). The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. *Trends Cogn Sci*, 22(7), pp. 611-636.
- Schmidt, K. *et al.* (2015). Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(10), pp. 1793-1801.
- Schnorr, S. L. *et al.* (2016). Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies. *Curr Opin Genet Dev*, 41, pp. 14-26.
- Serra, M. C. *et al.* (2019). Prebiotic Intake in Older Adults: Effects on Brain Function and Behavior. *Curr Nutr Rep*, 8(2), pp. 66-73.

- Sherwin, E. *et al.* (2016). May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs*, 30(11), pp. 1019-1041.
- Shin, N. R., Whon, T. W. e Bae, J. W. (2015). Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*, 33(9), pp. 496-503.
- Shokryazdan, P. *et al.* (2017). Probiotics: From Isolation to Application. *J Am Coll Nutr*, 36(8), pp. 666-676.
- Spielman, L. J., Gibson, D. L. e Klegeris, A. (2018). Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*, 120, pp. 149-163.
- Tamtaji, O. R. *et al.* (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 38(3), pp. 1031-1035.
- Tillisch, K. (2014). The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes*, 5(3), pp. 404-410.
- Toor, D. *et al.* (2019). Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. *Int J Mol Sci*, 20(10), pp.
- Tsai, Y. L. *et al.* (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*, 26(1), pp. 3.
- Valcheva, R. e Dieleman, L. A. (2016). Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 30(1), pp. 27-37.
- Varesi, A. *et al.* (2022). The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*, 14(3), pp.
- Vendrik, K. E. W. *et al.* (2020). Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, pp. 98.
- Vogt, N. M. *et al.* (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 7(1), pp. 13537.
- Voigt, R. M. *et al.* (2016). Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. *Int Rev Neurobiol*, 131, pp. 193-205.
- Wang, C. *et al.* (2021). Roles of intestinal bacteroides in human health and diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61(21), pp. 3518-3536.
- Wang, H. X. e Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*, 129(19), pp. 2373-2380.

- Westfall, S. *et al.* (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*, 74(20), pp. 3769-3787.
- Yarandi, S. S. *et al.* (2016). Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *J Neurogastroenterol Motil*, 22(2), pp. 201-212.
- Zhang, M. *et al.* (2020). Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem*, 68(46), pp. 12800-12809.
- Zhang, X. *et al.* (2021). Diet quality, gut microbiota, and microRNAs associated with mild cognitive impairment in middle-aged and elderly Chinese population. *Am J Clin Nutr*, 114(2), pp. 429-440.
- Zhu, S. *et al.* (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*, 17(1), pp. 25.