



O impacto do microbioma intestinal no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.

Stéphanie Karollyne Duarte Oliveira , Maira Celina de Mesquita Pinheiro, Maria Clara Araújo Andrade, Rafael Albuquerque Franco , João Gabriel Lustosa Fortes, Adriana Dos Santos Paula, Jêssica Domiciano Dantas de Sousa, Juliana Alves Miranda, Teresa Tainá de Moraes Paiva



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p194-203>

Artigo publicado em 03 de Fevereiro de 2025

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Introdução: As doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, representam um desafio significativo para a saúde pública global devido à sua progressão debilitante. Evidências recentes sugerem que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na regulação da homeostase cerebral e na patogênese dessas enfermidades por meio do eixo intestino-cérebro, influenciando processos neuroinflamatórios, metabólicos e imunológicos. **Metodologia:** Este estudo realizou uma revisão bibliográfica em bases científicas como PubMed, Google Scholar e SciELO, abrangendo publicações de 2015 a 2024. Os critérios de inclusão focaram em estudos sobre a relação entre microbioma e doenças neurodegenerativas, enquanto artigos irrelevantes e revisões sem dados primários foram excluídos. **Resultados e discussões:** Os achados indicam que a disbiose intestinal está associada ao aumento da inflamação sistêmica e ao comprometimento da barreira hematoencefálica, favorecendo a deposição de proteínas patológicas, como β -amiloide no Alzheimer e alfa-sinucleína no Parkinson. A produção reduzida de metabólitos neuroativos, como os ácidos graxos de cadeia curta, compromete a neuroproteção e pode acelerar a neurodegeneração. Intervenções baseadas na modulação da microbiota, como probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal, mostram potencial terapêutico na redução da neuroinflamação e na melhora dos sintomas dessas doenças. **Considerações finais:** Conclui-se que a modulação do microbioma intestinal pode representar uma estratégia promissora na prevenção e no tratamento de doenças neurodegenerativas. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar mecanismos específicos e estabelecer diretrizes clínicas baseadas em evidências.

Palavras-chave: Eixo Intestino-Cérebro, Inflamação Sistêmica, Microbioma Intestinal, Neurodegeneração, Terapias Microbiotas.

The Impact of the Gut Microbiome on the Development and Progression of Neurodegenerative Diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's.

ABSTRACT

Introduction: Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's, pose a significant challenge to global public health due to their debilitating progression. Recent evidence suggests that the gut microbiome plays a crucial role in regulating cerebral homeostasis and the pathogenesis of these disorders through the gut-brain axis, influencing neuroinflammatory, metabolic, and immunological processes. **Methodology:** This study conducted a bibliographic review in scientific databases such as PubMed, Google Scholar, and SciELO, covering publications from 2015 to 2024. The inclusion criteria focused on studies examining the relationship between the microbiome and neurodegenerative diseases, while irrelevant articles and reviews without primary data were excluded. **Results and Discussions:** Findings indicate that gut dysbiosis is associated with increased systemic inflammation and impairment of the blood-brain barrier, promoting the deposition of pathological proteins such as β -amyloid in Alzheimer's and alpha-synuclein in Parkinson's. Reduced production of neuroactive metabolites, such as short-chain fatty acids, compromises neuroprotection and may accelerate neurodegeneration. Interventions based on microbiota modulation, such as probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation, show therapeutic potential in reducing neuroinflammation and improving the symptoms of these diseases. **Final considerations:** It is concluded that modulation of the gut microbiome may represent a promising strategy for preventing and treating neurodegenerative diseases. However, further studies are needed to elucidate specific mechanisms and establish evidence-based clinical guidelines.

Keywords: Gut-Brain Axis, Systemic Inflammation, Gut Microbiome, Neurodegeneration, Microbiota Therapies.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, representam um grande desafio para a saúde pública global devido ao seu impacto progressivo e debilitante. Embora a fisiopatologia dessas doenças envolva múltiplos fatores, evidências crescentes sugerem que o microbioma intestinal desempenha um papel significativo na regulação da homeostase cerebral e na progressão desses distúrbios. O eixo intestino-cérebro, mediado por mecanismos neuroinflamatórios, metabólicos e imunológicos, tem sido amplamente estudado como um possível modulador da neurodegeneração (Park; Gao, 2024).

O microbioma intestinal é composto por trilhões de microrganismos que desempenham funções essenciais no metabolismo de nutrientes, na modulação da resposta imune e na produção de metabólitos neuroativos. A disbiose intestinal, caracterizada pelo desequilíbrio da microbiota, tem sido associada a um estado inflamatório crônico que pode afetar o sistema nervoso central (SNC) e contribuir para a patogênese de doenças neurodegenerativas. Estudos recentes apontam que alterações na microbiota podem influenciar diretamente a deposição de proteínas patológicas, como o β -amiloide no Alzheimer e a alfa-sinucleína no Parkinson, além de afetar a neurotransmissão e a integridade da barreira hematoencefálica (Caradonna *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, compreender a interação entre o microbioma intestinal e as doenças neurodegenerativas pode fornecer novas abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção. A presente pesquisa visa analisar as evidências científicas sobre a influência do microbioma intestinal no desenvolvimento e progressão do Alzheimer e do Parkinson, abordando mecanismos fisiopatológicos, impacto na inflamação sistêmica e possíveis intervenções terapêuticas baseadas na modulação da microbiota (Carapina *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

Para o estudo sobre "O Impacto do Microbioma Intestinal no Desenvolvimento e Progressão de Doenças Neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson", foram realizadas pesquisas online em bases de dados científicas reconhecidas, como PubMed, Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library



Online (SciELO). As palavras-chave utilizadas foram selecionadas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e incluíram termos como “Microbioma Intestinal”, “Eixo Intestino-Cérebro”, “Doenças Neurodegenerativas”, “Alzheimer”, “Parkinson” e “Disbiose”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos originais que abordavam diretamente a relação entre o microbioma intestinal e as doenças neurodegenerativas; artigos com acesso integral ao conteúdo; e publicações no período de 2015 a 2024. Os critérios de exclusão incluíram: artigos publicados antes de 2015; revisões literárias sem dados primários; e estudos que não se enquadraram no escopo do trabalho ou apresentaram baixa qualidade metodológica.

O processo de seleção dos artigos ocorreu em três etapas: leitura dos títulos e resumos para triagem inicial; leitura integral dos artigos selecionados para avaliar a relevância e a adequação aos objetivos do estudo; e seleção final dos estudos que atendiam aos critérios de inclusão, considerando a qualidade metodológica e a pertinência dos achados. Os artigos selecionados foram analisados criticamente para extrair as informações necessárias à elaboração do estudo.

A análise dos dados focou em três áreas principais: influência do microbioma na inflamação sistêmica e neuroinflamação, considerando a translocação de lipopolissacarídeos e a ativação da microglia; impacto dos metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta, na neuroproteção e no funcionamento do sistema nervoso central; e abordagens terapêuticas emergentes, incluindo intervenções baseadas na modulação da microbiota intestinal, como o uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal.

A análise teve como objetivo garantir a inclusão de informações relevantes e atualizadas, contribuindo para uma revisão abrangente e fundamentada. Foram destacados estudos que abordaram o impacto da disbiose na patogênese das doenças neurodegenerativas, bem como a eficácia das estratégias terapêuticas baseadas na restauração do equilíbrio do microbioma intestinal. Também foram identificadas lacunas na literatura, incluindo a necessidade de investigações adicionais sobre o papel das intervenções dietéticas na modulação da microbiota e na progressão do Alzheimer e do Parkinson.



Para a síntese dos resultados, as informações foram organizadas em seções temáticas, incluindo "Microbioma Intestinal e Inflamação Sistêmica", "Metabólitos Microbianos e Neuroproteção" e "Intervenções Terapêuticas Baseadas no Microbioma". Essas seções foram discutidas de forma comparativa, apontando as diferenças nas manifestações neurodegenerativas associadas à disbiose intestinal e enfatizando a importância de uma abordagem integrada para a prevenção e tratamento dessas doenças.

Ademais, foi realizada uma revisão crítica das diretrizes atuais e recomendações de organismos internacionais sobre microbiota e saúde neurológica, a fim de embasar a discussão e propor melhorias nas práticas assistenciais. Este procedimento foi essencial para assegurar que o estudo estivesse alinhado com as melhores práticas e diretrizes internacionais mais recentes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Pesquisas recentes indicam que o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na homeostase do sistema nervoso central (SNC) e pode influenciar significativamente o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Estudos demonstram que a composição da microbiota intestinal de pacientes com Alzheimer e Parkinson difere significativamente da de indivíduos saudáveis. Uma revisão publicada na *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* destaca que a disbiose intestinal pode levar ao aumento da permeabilidade intestinal e inflamação sistêmica, contribuindo para a patogênese do Alzheimer (Kustrimovic et al., 2024). Além disso, metanálises sugerem que a presença de bactérias pró-inflamatórias, como *Escherichia coli*, e a diminuição de microrganismos benéficos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, estão associadas à progressão dessas doenças (Solanki et al., 2023)

A desbiose intestinal está associada a um aumento na permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação sistêmica. Isso resulta em um estado de inflamação crônica de baixo grau, implicado na patogênese tanto do Alzheimer quanto do Parkinson. Estudos experimentais mostram que a ativação persistente da microglia, mediada por citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , pode acelerar a deposição de β -amiloide no cérebro, promovendo neurodegeneração

(Kalyan et al., 2022). Modelos animais demonstraram que ratos com desbiose induzida apresentam déficits cognitivos significativos, reforçando o papel do eixo intestino-cérebro na neurodegeneração (Yang et al., 2024).

Os metabólitos bacterianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), desempenham um papel significativo na neuroproteção. Os AGCC, especialmente butirato e propionato, são produzidos pela fermentação de fibras alimentares por bactérias intestinais e possuem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Estudos sugerem que indivíduos com doenças neurodegenerativas apresentam concentrações reduzidas desses metabólitos, contribuindo para um ambiente inflamatório exacerbado no SNC. Além disso, a redução dos AGCC pode afetar a integridade da barreira hematoencefálica, favorecendo a entrada de toxinas e patógenos no cérebro (Fock; Parnova, 2023). Ensaaios clínicos têm demonstrado que a administração exógena de butirato pode melhorar a função cognitiva e reduzir a progressão da neurodegeneração (Fernando et al., 2020).

A microbiota intestinal influencia a produção de neurotransmissores essenciais, como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Aproximadamente 90% da serotonina corporal é produzida no intestino, e sua regulação depende diretamente da composição da microbiota. Pacientes com Parkinson apresentam redução na produção de dopamina devido à neurodegeneração da substância negra, e evidências apontam que alterações na microbiota podem modular indiretamente essa produção (Dicks, 2022). Além disso, a presença de *Enterobacteriaceae* tem sido correlacionada com sintomas motores mais graves em pacientes parkinsonianos, sugerindo um possível impacto na progressão da doença (Chan et al., 2022).

A modulação da microbiota intestinal surge como uma estratégia terapêutica promissora para doenças neurodegenerativas. Estudos preliminares indicam que intervenções como prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal podem restaurar a homeostase do eixo intestino-cérebro e atenuar os sintomas das doenças. Por exemplo, ensaios clínicos sugerem que a suplementação com *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* pode melhorar a função cognitiva em pacientes com comprometimento cognitivo leve (Park; Gao, 2024). No Parkinson, probióticos também demonstraram efeitos positivos na redução da constipação e melhora dos sintomas motores (Alexoudi et al., 2023). Estudos adicionais indicam que a dieta cetogênica e a ingestão de fibras podem modular positivamente a microbiota, reduzindo a inflamação e potencialmente retardando



a progressão da neurodegeneração (Aytén; Bilici, 2024).

Embora as evidências sejam promissoras, ainda existem desafios na compreensão da relação causal entre o microbioma intestinal e doenças neurodegenerativas. Estudos futuros devem explorar mecanismos específicos pelos quais a microbiota influencia o SNC, além de validar intervenções terapêuticas em amostras mais amplas. A padronização das metodologias de análise da microbiota será essencial para garantir a reprodutibilidade dos achados e possibilitar aplicações clínicas mais eficazes. Além disso, a diversidade dos estudos e a variabilidade interindividual da microbiota representam desafios para a implementação de terapias personalizadas baseadas na modulação intestinal. O avanço em tecnologias ômicas, como a metagenômica e a metabolômica, poderá proporcionar uma compreensão mais profunda dessas interações e permitir abordagens terapêuticas mais eficazes no futuro (Wu *et al.*, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou a influência do microbioma intestinal no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas, com ênfase no Alzheimer e no Parkinson. As evidências demonstram que a disbiose intestinal pode desencadear processos inflamatórios sistêmicos, afetar a integridade da barreira hematoencefálica e modular a neuroinflamação, contribuindo para a neurodegeneração. Além disso, os metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta, desempenham um papel relevante na neuroproteção e na manutenção da homeostase cerebral.

A relação entre o eixo intestino-cérebro e as doenças neurodegenerativas abre novas perspectivas terapêuticas, incluindo intervenções dietéticas, suplementação com probióticos e prebióticos, e o transplante de microbiota fecal. Embora os resultados de estudos iniciais sejam promissores, ainda há lacunas na literatura quanto à eficácia e segurança a longo prazo dessas abordagens. Dessa forma, a padronização de metodologias de estudo e o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados são fundamentais para validar essas estratégias e possibilitar sua aplicação clínica.

Além disso, futuras investigações devem explorar como fatores individuais, como



genética, estilo de vida e exposições ambientais, influenciam a interação entre o microbioma e o SNC. A compreensão desses aspectos poderá contribuir para o desenvolvimento de abordagens personalizadas para a prevenção e o tratamento das doenças neurodegenerativas.

Em suma, os achados deste estudo reforçam a importância do microbioma intestinal na saúde neurológica e sugerem que a modulação da microbiota pode representar uma estratégia promissora para mitigar a progressão de doenças neurodegenerativas. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes e estabelecer diretrizes clínicas baseadas em evidências.

REFERÊNCIAS

ALEXOUDI, A. et al. **Effectiveness of the Combination of Probiotic Supplementation on Motor Symptoms and Constipation in Parkinson's Disease.** *Curêus*, 23 nov. 2023. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/201255-effectiveness-of-the-combination-of-probiotic-supplementation-on-motor-symptoms-and-constipation-in-parkinsons-disease#!/>>. Acesso em: 03/01/2025.

AYTEN, Ş.; BILICI, S. **Modulation of Gut Microbiota Through Dietary Intervention in Neuroinflammation and Alzheimer's and Parkinson's Diseases.** *Current Nutrition Reports*, 23 abr. 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s13668-024-00539-7>>. Acesso em: 03/01/2025.

CARADONNA, E. et al. **The Brain–Gut Axis, an Important Player in Alzheimer and Parkinson Disease: A Narrative Review.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 14, p. 4130–4130, 15 jul. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/14/4130>>. Acesso em: 03/01/2025.

CARAPINA, C. et al. **MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADA A DOENÇA DE PARKINSON.** *Revista Ensaios Pioneiros*, v. 5, n. 1, p. 49–60, 18 ago. 2021. Disponível em: <<https://ensaiospioneiros.usf.edu.br/ensaios/article/view/235>>. Acesso em: 03/01/2025.

CHAN, D. G. et al. **Exploring the Connection Between the Gut Microbiome and Parkinson's Disease Symptom Progression and Pathology: Implications for Supplementary Treatment Options.** *Journal of Parkinson's Disease*, v. 12, n. 8, p. 2339–2352, 16 dez. 2022. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JPD-223461>>. Acesso em: 03/01/2025.

DICKS, L. M. T. **Gut Bacteria and Neurotransmitters.** *Microorganisms*, v. 10, n. 9, p. 1838, 14 set. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-2607/10/9/1838>>. Acesso em: 03/01/2025.



em: 03/01/2025.

FERNANDO, W. M. A. D. B. et al. **Sodium Butyrate Reduces Brain Amyloid- β Levels and Improves Cognitive Memory Performance in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model at an Early Disease Stage.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 74, n. 1, p. 91–99, 10 mar. 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-190120>>. Acesso em: 03/01/2025.

FOCK, E.; PARNOVA, R. **Mechanisms of Blood–Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids.** *Cells*, v. 12, n. 4, p. 657, 18 fev. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/12/4/657>>. Acesso em: 03/01/2025.

KALYAN, M. et al. **Role of Endogenous Lipopolysaccharides in Neurological Disorders.** *Cells*, v. 11, n. 24, p. 4038, 14 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/11/24/4038>>. Acesso em: 03/01/2025.

KUSTRIMOVIC, N. et al. **Gut Microbiota and Immune System Dynamics in Parkinson's and Alzheimer's Diseases.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 22, p. 12164–12164, 13 nov. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/22/12164>>. Acesso em: 03/01/2025

PARK, K. J.; GAO, Y. **Gut-brain axis and neurodegeneration: mechanisms and therapeutic potentials.** *Frontiers in Neuroscience*, v. 18, 23 out. 2024. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1481390/full>>. Acesso em: 03/01/2025.

SOLANKI, R. et al. **Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration.** v. 14, 15 maio 2023. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1149618/full>>. Acesso em: 03/01/2025.

WU, J. et al. **Multi-omics approaches to studying gastrointestinal microbiome in the context of precision medicine and machine learning.** *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 10, 19 jan. 2024. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2023.1337373/full>>. Acesso em: 03/01/2025.

YANG, X. et al. **Alterations in gut microbiota contribute to cognitive deficits induced by chronic infection of *Toxoplasma gondii*.** *Brain, behavior, and immunity*, v. 119, p. 394–407, jul. 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159124003532?via%3Dihub>>. Acesso em: 03/01/2025.