

RELAÇÃO ENTRE PSICOBÍOTICOS E CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS

Alessandro Oliveira Silva¹;

Programa de Pós-Graduação em Ciências do Envelhecimento, Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, SP, Brasil.

Priscila Larcher Longo².

Programa de Pós-Graduação em Ciências do Envelhecimento, Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO: A microbiota intestinal está associada à saúde e em condições de disbiose pode influenciar em condições neurológicas como a Doença de Parkinson, a Doença de Alzheimer e o Transtorno do Espectro do Autismo. Este trabalho teve como objetivo discutir os mecanismos de atuação dos psicobióticos nestas condições. A suplementação com psicobióticos vem cada vez mais ganhando espaço como possível adjuvante em tratamentos devido ao seu potencial anti-inflamatório, à capacidade de produzir ácidos graxos de cadeia curta e estar relacionado à atuação de neurotransmissores favorecendo clinicamente pacientes com as condições neurológicas degenerativas.

PALAVRAS-CHAVE: Probióticos. Suplementação. Neurodegenerativo.

RELATIONSHIP BETWEEN PSYCHOBOTICS AND NEUROLOGICAL CONDITIONS

ABSTRACT: The intestinal microbiota is associated with health and in conditions of dysbiosis it can influence neurological conditions such as Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease and Autism Spectrum Disorder. This work aimed to discuss the mechanisms of action of psychobiotics in these conditions. Supplementation with psychobiotics is increasingly gaining ground as a possible adjuvant in treatments due to their anti-inflammatory potential, the ability to produce short-chain fatty acids and being related to the action of neurotransmitters, clinically favoring patients with degenerative neurological conditions.

KEY-WORDS: Probiotics. Supplementation. Neurodegenerative.

INTRODUÇÃO

O microbioma intestinal pode ser definido como um complexo ecossistema composto pela microbiota, o conjunto de bactérias, arqueobactérias, leveduras e vírus, que coexistem no ambiente intestinal. Pode ser considerada um “órgão oculto” que contribui para a

manutenção da saúde humana desempenhando diversas funções como fermentação de componentes nutricionais, produção de vitaminas, proteção contra patógenos, controle da proliferação e diferenciação de células epiteliais, modificação da resistência à insulina além de afetar sua secreção e estimular o sistema imune, afetando funções comportamentais e neurológicas do hospedeiro. Estima-se que a microbiota seja composta por 100 trilhões de microrganismos e esteja representada principalmente pelos filos bacterianos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia (HASSAN: YANG, 2019; HUO et al., 2022).

Essa composição da microbiota depende de fatores intrínsecos e extrínsecos ao hospedeiro incluindo o tempo de gestação, tipo de parto e amamentação, uso de medicamentos como antibióticos, estilo de vida, consumo de produtos de origem animal e álcool, tabagismo, local de moradia entre outros fatores (HASSAN; YANG, 2019).

No estado de homeostase “saudável”, a microbiota intestinal apresenta grande diversidade, estabilidade, resiliência e interações simbióticas com o hospedeiro auxiliando na digestão, no metabolismo energético e na modulação imunológica do hospedeiro. Porém, quando essa homeostase é quebrada, fica estabelecida a condição conhecida como disbiose com consequências potenciais e associação a diferentes condições como infecções, obesidade, diabetes mellitus, sarcopenia, depressão, doença de Parkinson e Alzheimer. Nos últimos anos, várias práticas para mitigar a disbiose tem sido apresentadas entre elas o consumo de prebióticos, probióticos, simbióticos e o transplante de microbiota fecal (BIDELL et al., 2022).

Segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), os probióticos são definidos como microrganismos vivos que ao serem administrados em doses adequadas, influenciam uma resposta benéfica no organismo do hospedeiro, sendo frequentemente utilizados em tratamentos que visam restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal (SKOWRON et al., 2022). Os psicobióticos possuem derivação dos probióticos, porém, com mecanismos de ação que contemplem benefícios neurais e psicológicos, pois estes possuem a capacidade de estimular produção de novos neurotransmissores, ácidos graxos de cadeia curta, hormônios além de possuir mecanismos anti-inflamatórios, sendo considerados suplementos adequados para o tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas (ZEPPA et al., 2023).

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo discutir a relação e os principais mecanismos de ação envolvidos na ação de psicobióticos em pacientes com doenças neurais.

METODOLOGIA

Foi realizado levantamento bibliográfico em artigos científicos relevantes sobre a temática proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Probióticos em Alimentos Fermentados

Atualmente, principalmente em grandes cidades e centros urbanos, as pessoas estão submetidas a diversos agentes estressores e grande parte dessas possui hábitos de vida incompatíveis com a manutenção da saúde. Além disso, o envelhecimento observado em grande parte da população mundial faz com que as pessoas busquem por alimentos que previnam ou diminuam as respostas sobre a deterioração da saúde. É crescente a busca por alimentos que possuam algum tipo de benefício à saúde, o que acabou popularizando o consumo de alimentos que possuem características funcionais. Esses alimentos possuem propriedades nutricionais básicas além de proporcionar algum tipo de resposta positiva no organismo, agindo de tal maneira que melhore a saúde num contexto geral e/ou reduzindo o risco para determinadas doenças. Dentre os tipos de alimentos funcionais, pode-se destacar os produtos fermentados, aqueles que em sua constituição estão presentes microrganismos probióticos, que são tidos como alimentos que proporcionam benefícios de amplo espectro (GRAJEK et al., 2022).

Vários são os fatores que devem ser levados em consideração para que os alimentos com características probióticas sejam consumidos preservando suas características funcionais. Assim, a sobrevivência das bactérias no alimento é dependente de fatores como pH, atividade de água e presença de antibióticos naturais. Também devem ser consideradas as condições de produção e armazenamento como o tempo, a temperatura, a taxa de inoculação, a concentração de oxigênio e a compatibilidade com os materiais da embalagem que influenciam na qualidade nutricional e probiótica do alimento. Dentre os tipos de alimentos, os produtos lácteos fermentados são os mais populares, levando em consideração que a sua composição favorece a atividade probiótica a longo prazo (CICHÓNKA; KOWALSKA; ZIARNO, 2023).

Mecanismo de ação dos Psicobióticos

Devido à estreita relação entre intestino e cérebro, estabeleceu-se que o eixo intestino-cérebro-microbiota consiste de um sistema de comunicação bilateral onde a microbiota intestinal interage com o cérebro influenciando comportamento e sintomas de depressão e de ansiedade. Nesse contexto os psicobióticos são definidos como probióticos que conferem benefícios à saúde mental de hospedeiros quando ingeridos em uma determinada quantidade por meio da interação com bactérias intestinais comensais (BARBOSA et al., 2020).

Os mecanismos de ação envolvidos nessa ação ainda não foram totalmente elucidados mas é possível observar melhora no sistema nervoso entérico e estimulação do sistema imune, além disso marcadores psicofisiológicos que estão ligados à depressão e a ansiedade também são alterados. Até o momento estima-se que essa ação esteja ligada à resposta ao estresse do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), havendo redução do processo inflamatório sistêmico, além disso que esteja também influenciando a resposta do sistema imunológico e que atue também na secreção de moléculas como neurotransmissores, proteínas e ácidos graxos de cadeia curta (OROOZADEH; BOSTANABAD, 2022).

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC ou *short chains fat acids*- SCFA) estão presentes de maneira abundante no cólon proximal, pois são produtos microbianos resultantes do processo de fermentação de polissacarídeos parciais e não digeríveis. Tais moléculas influenciam no bem estar emocional e em fatores cognitivos atuando por ultrapassarem a barreira hematoencefálica (BHE) e alcançar o Sistema Nervoso Central (SNC), estabelecendo conexão entre o bioma intestinal e o cérebro. Os AGCC também podem ser absorvidos na corrente sanguínea e servir como substrato para a formação de serotonina e GABA, e também pode ter relação com fatores relacionados aos mecanismos de gliconeogênese e lipogênese (TZECIAK; HERBERT, 2021).

Assim, o bioma intestinal produzindo AGCC, melhora problemas relacionados a neuroinflamação além de estar ligado ao aumento do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor*- BDNF) que está correlacionado à processos envolvidos na neuroplasticidade cerebral e é apontado como preventivo de doenças neurodegenerativas. O aumento na quantidade de AGCC livre no SNC melhora os efeitos adversos ligados ao estresse psicossocial crônico, ansiedade e depressão e sugere que atue como fator de neuroproteção da micróglia (TZECIAK; HERBERT, 2021).

Além dos AGCC, outro grupo de metabólitos produzidos na microbiota intestinal são os derivados do triptofano, relacionados com a via da quinurenina, que é a principal via de degradação do aminoácido triptofano. Certas bactérias intestinais possuem relação com o aumento da expressão gênica da enzima triptofano sintetase, estimulando a produção da monoamina neurotransmissora serotonina. Existem dois mecanismos envolvidos no metabolismo do triptofano, o primeiro consiste na conversão do triptofano em serotonina; e o segundo envolve as vias metabólicas relacionadas a quinurenina, triptamina e indol que possuem efeitos neuroendócrinos e imunomoduladores (DZIEDZIC et al., 2024).

A principal via sistêmica de resposta neuroendócrina ao estresse fisiológico e físico no corpo é o eixo HPA, este sistema é composto pelo hipotálamo, a glândula pituitária e o córtex adrenal. Através do mecanismo de ação do eixo HPA é secretado o hormônio cortisol e, um indivíduo ao ser colocado sob estresse de maneira crônica acaba estimulando a produção do cortisol de maneira contínua (BINDA et al., 2024; BARBOSA et al., 2020). Este hormônio quando produzido em excesso acaba agindo num feedback negativo de cortisol no eixo HPA, causando a hipercortisolemia, inibindo a ação antiinflamatória sistêmica,

influenciando negativamente a resposta imunológica e afetando também, de maneira indireta, a memória e as funções cognitivas. A ativação do eixo HPA pode ser ocasionada devido ao desequilíbrio do bioma intestinal observado nas condições de disbiose e a suplementação de psicobióticos poderia estimular a homeostase da microbiota intestinal trazendo respostas cognitivas favoráveis (BARBOSA et al., 2020; TREMBLAY et al., 2021).

Psicobióticos e a Doença de Alzheimer (DA)

A Doença de Alzheimer (DA) é entendida como um distúrbio neurocognitivo com declínio gradativo ou perda de habilidades cognitivas, que ocorre devido ao acúmulo da proteína beta amiloide e da Tau-fosforilada. Muitos dos casos de DA possuem predisposição genética e, por fatores hereditários, ocorre acúmulo de beta amiloide e Tau-fosforilada que influenciam na perda de neurônios, gerando problemas no funcionamento mitocondrial e causando neurodegeneração, afetando o processo de comunicação sináptica. A exacerbação do estado da DA está associada ao processo de envelhecimento, dieta e ao desequilíbrio da microbiota intestinal que, de maneira indireta, pode agravar o quadro neurológico (THANGALEELA et al., 2022).

A suplementação com psicobióticos pode promover o aumento do metabolismo sérico de triptofano em pacientes com DA. Um estudo clínico foi realizado com pacientes com DA entre 60 e 95 anos suplementados por 12 semanas com leite fermentado contendo em sua composição psicobióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum*, *L. casei* e *Bifidobacterium bifidum*, utilizando como instrumento o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) além de mensurar marcadores bioquímicos inflamatórios, de estresse oxidativo e perfil metabólico. Os resultados indicaram que os participantes com DA suplementados com os psicobióticos apresentaram melhora relevante nos níveis de malondialdeído (MDA), proteína C reativa sérica, Triglicerídeos e marcadores relacionados ao metabolismo da insulina. Através da análise dos resultados do MEEM os autores sugerem que a suplementação de probióticos na dieta podem ser importantes no tratamento de patologias neurodegenerativas (COOKE; CATCHLOVE; TOOLEY, 2022; THANGALEELA et al., 2022).

Psicobióticos no tratamento da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada como uma doença neurodegenerativa com disfunção motora. Estudos sugerem que a disbiose intestinal está relacionada a fatores que envolvem o surgimento e/ou agravamento progressivo da DP através do processo de permeabilidade intestinal que influencia como um fator inflamatório no SNC, estimulando a agregação de fibrilas α -sinucleína nos neurônios, que, em níveis elevados, aumenta o estresse oxidativo e diminui a produção de neurotransmissores. Já foi mostrado que a suplementação de psicobióticos melhora na permeabilidade intestinal, aumentando a

possibilidade de melhora no quadro de DP em pacientes já diagnosticados ou agindo de maneira profilática para o desenvolvimento da doença (ZHU et al., 2022).

Numa suplementação realizada por 12 semanas com probióticos contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium infantis*, foi possível observar diminuição de cólicas abdominais e distensão abdominal em pacientes com DP. Já a suplementação com alimentos fermentados que em sua composição continham *Lactobacillus casei*, durante 6 semanas, causou melhora da consistência das fezes, melhora na frequência de evacuação, reduziu inchaço e dor abdominal. Também foi mostrado que a suplementação com probióticos *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium animalis* está relacionada a sobrevivência de células neuronais, proliferação e síntese de dopamina (THANGALEELA et al., 2022).

Psicobióticos e Transtorno do Espectro do Autismo

Não existe um biomarcador específico que identifique o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e, para fins diagnósticos a análise clínica é muito importante. O TEA é um distúrbio neurológico, que afeta características do desenvolvimento comportamental e social, com tendências a incluir atividades repetitivas na rotina. O diagnóstico acaba sendo realizado de maneira mais facilitada em crianças mais velhas ou em adultos, pois são analisados perfis comportamentais. Vários fatores causais são discutidos como responsáveis pelo TEA, citando como exemplo: fatores genéticos, pós-natais, infecções microbianas, doenças autoimunes, exposição a toxinas e alterações na microbiota intestinal. Um dos fatores que são relevantes, é a questão da alteração do bioma intestinal em indivíduos com TEA, pois o microbioma pode agravar condições gastrointestinais, influenciar nas respostas antiinflamatórias e no eixo HPA (AGHAMOHAMMAD; HAFEZI; ROHANI, 2023; Nadeem et al., 2018).

Diferentes estudos informam que a homeostase da microbiota intestinal tem influência direta com o estado comportamental e sobre o neurodesenvolvimento em pacientes com TEA. Sintomas que englobam anormalidades gastrointestinais são comuns em pacientes com TEA e os sintomas mais comuns são: dores abdominais, constipação, diarreia e náuseas. Além destes sintomas, fatores inflamatórios e alteração na permeabilidade intestinal, são observados em pacientes com TEA e, com isso, é possível estabelecer a real necessidade de um agente que tenha atividade antiinflamatória e melhore a permeabilidade intestinal, sendo assim viável a suplementação com os psicobióticos. Já foi mostrado que a suplementação dos psicobióticos causou melhora nas anormalidades comportamentais dos indivíduos com TEA podendo ser utilizado como tratamento adjuvante (AGHAMOHAMMAD; HAFEZI; ROHANI, 2023; LIU et al., 2019; WALLACE; MILEV, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Manter a diversidade e a saúde da microbiota intestinal é de grande relevância para o funcionamento de maneira adequada do SNC, e nesse contexto, a suplementação com psicobióticos, que buscam diminuir a disbiose e favorecer a homeostase do microbioma intestinal pode apresentar-se como forma de tratamento adjuvante em indivíduos diagnosticados com neuropatologias.

REFERÊNCIAS

AGHAMOHAMMAD, S., HAFEZI, A., ROHANI, M. **Probiotics as functional foods: How probiotics can alleviate the symptoms of neurological disabilities.** In Biomedicine and Pharmacotherapy, v.162, 2023.

BARBOSA, M. DEL T., ROMERO, A. H., AMEZQUITA, L. E. G., CAYUELA, T. G. **Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products.** Nutrients, v.12, n.12, p.1–31, 2020.

BIDELL, M. R., HOBBS, A. L. V., LODISE, T. P. **Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer.** Pharmacotherapy. 2022.

BINDA, S, et al. **Psychobiotics and the microbiota-gut-brainaxis: Where do we go from here?** Microorganisms, v. 12, n.967, p.1-21, 2024.

CICHOŃSKA, P., KOWALSKA, E., ZIARNO, M. **The survival of psychobiotics in fermented food and the gastrointestinal tract: A review.** Microorganisms, v.11, n.996, p.1-26, 2023.

COOKE, M. B, CATCHLOVE, S., TOOLEY, K. L. **Examining the influence of the human gut microbiota on cognition and stress: A systematic review of the literature.** Nutrients, v.14, n.21, 2022.

DZIEDZIC, A., et al. **The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the microbiota-gut-brain axis: A Literature review.** Nutrients, v.16, 2024.

GRAJEK, M., et al. **Nutritin and mental health: A review of current knowledge about the impact of dieta on mental health.** Frontiers in Nutrition, 2022.

HASAN, N., YANG, H. **Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation.** PeerJ. 2019.

HOU, K., et al. **Microbiota in health and diseases.** Signal Transduct Target Ther. 2022.

LIU, Y. W., et al. **Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: A tandomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Nutrients, v.11, 2019.

NADEEM, I., et al. **Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A**

narrative review evaluating systematic reviews. Psychiatry and Clinical Neurosciences, v.73, p.154-162, 2019.

OROOZADEH, P., BOSTANABAD, S. Y., LOTFI, H. **Psychobiotics: the influence of gut microbiota on the gut-brain axis in neurological disorders.** Journal of Molecular Neuroscience, v.72, p.1952-1964, 2022.

SKOWRON, K., et al. **The role of psychobiotics in supporting the treatment of disturbances in the functioning of the nervous system – A systematic review.** International Journal of Molecular Sciences, v.23, 2022.

THANGALEELA, S., et al. **Role of probiotics and diet in the management of neurological diseases and mood states: A review.** Microorganisms, v.10, p.1-28, 2022.

TREMBLAY, A., et al. **The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders.** Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, v.105, 2021.

TRZECIAK, P., HERBET, M. **Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression.** Nutrients, v.13, p.1-26, 2021.

WALLACE, C. J. K., MILEV, R. V. **The efficacy safety, and tolerability of probiotics on depression: Clinical results from an open-label pilot study.** Frontiers in Psychiatry, v.12, 2021.

ZEPPA, S. D., et al. **Interventions on gut microbiota for healthy aging.** Cells, v.12, n.34, 2023.

ZHU, M., et al. **Gut microbiota: A novel therapeutic target for parkinson's disease.** Frontiers in Immunology, v.13, 2022.