

SEGUNDO CÉREBRO: A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Gustavo Azevedo Pontes
gustavo.pontes@aluno.fpp.edu.br

José Victor Wanderloff

Matheus Demétrio Naberisney Rocha

Beatriz Essenfelder
biaessenfelder@gmail.com

RESUMO: INTRODUÇÃO AO TEMA: Hodiernamente, por conta de inúmeras neuromodulações e neurotransmissões, com o auxílio de sua microbiota, o intestino é considerado o segundo cérebro. A disbiose, por sua vez, está sendo avaliada como um fator de risco importante para o desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP), uma vez que a prevalência dessa relação é elevada. O objetivo é expor a importância de avaliar e entender tal relação para o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico precoce e terapias inovadoras que inibam a evolução dessa doença. **PERCURSO TEÓRICO:** Para a realização desse trabalho foi feita a busca de artigos científicos em bancos de revistas como Scielo, BVS e PubMed, utilizando como palavras-chave disbiose, Parkinson e microbiota intestinal. Dessa maneira, a microbiota intestinal é formada por determinados seres microscópicos, tais quais, os vírus, fungos, protozoários e bactérias, comensais e patológicos, que estão localizados no intestino. Todos esses microrganismos são responsáveis pela regulação da inflamação local e sistêmica por meio do eixo cérebro-intestino. As bactérias presentes nesse microbioma estabelecem uma relação de mutualismo com o ser humano, ou seja, além de essenciais, também são obrigatórias. Sendo, portanto, responsáveis pela manutenção da homeostase corporal, sintetizando neurotransmissores e neuromoduladores. Logo, envolve diretamente mecanismos imunológicos, neuroendócrinos e neurais, e uma desregulação na microbiota intestinal (disbiose) pode causar uma inflamação sistêmica ou no sistema nervoso central, podendo preceder algumas doenças, como: obesidade, diabetes, depressão e a doença de Parkinson. A última, por sua vez, é uma doença neurológica crônica e progressiva, atualmente sem cura, a qual afeta o sistema nervoso central e pode ocorrer por multifatores, incluindo disbiose e fatores genéticos, e comumente ocorre a partir dos 60 anos de idade. Com isso, a desregulação da barreira epitelial intestinal, que resulta da disfunção do eixo cérebro-intestino-microbiota, pode influenciar na invasão de substâncias neuroativas que podem induzir a liberação da proteína α -sinucleína. Ademais, essa enfermidade ocorre por conta da agregação anormal de fibras de α -sinucleína, denominada corpos de Lewy, no sistema nervoso central, acarretando a diminuição de neurotransmissores dopaminérgicos, responsáveis pelo auxílio do devido deslocamento do impulso nervoso. Assim, os movimentos que antes eram voluntários, passam a ser realizados de forma autônoma. Dessa forma, essa doença causa alguns sintomas característicos, sendo os mais popularmente conhecidos: tremores, rigidez muscular, lentidão nos movimentos e alterações na

fala, que são causados por um funcionamento ineficaz do tônus muscular. Curiosamente, o cérebro não é o único órgão envolvido com a Doença de Parkinson (DP), outros órgãos dividem o fardo dessa patologia, entre eles, o intestino. Disfunções gastrointestinais estão presentes em aproximadamente 80% dos portadores de DP. Ademais, é evidente que, em muitos casos, constipações intestinais precedem sintomas motores nesses pacientes e ajuda a intensificá-los. Tal constipação está envolvida com o acúmulo de agregados de α -sinucleína, proteína presente em pré-sinapses que regula a liberação sináptica de dopamina, ou seja, agregação do mal dobramento dessas proteínas no sistema nervoso entérico (SNE), com a intensificação da inflamação a nível local e do estresse oxidativo, e aumento da permeabilidade intestinal. As alterações fisiopatológicas citadas estão presentes desde o quadro inicial da doença, podendo aparecer antes mesmo do diagnóstico por disfunção motora, sugerindo que a DP começa a agir, principalmente, a nível entérico. Além disso, sabe-se que o *Helicobacter pylori* (H-pylori), com alta prevalência nos portadores de DP, intimida a ação de um importante fármaco para a disfunção motora provocada pela doença – a levodopa. Recentemente, a microbiota entérica tem recebido o reconhecimento de um importante papel na regulação do eixo cérebro-intestino, pois ela atua a níveis imunológicos e neuroendócrinos, uma vez que, devido a lipopolissacarídeos de bactérias ali presentes, é possível controlar a inflamação local. Além disso, a produção de neuroquímicos, como serotonina e dopamina, estimulada pelas bactérias, permite comunicações intracelulares entre os membros da microbiota, levantando a hipótese de um “sistema nervoso microbiano órgão-específico”. A fim de comprovar a relação da microbiota intestinal com a DP, um estudo com 98 portadores foi realizado para correlacionar sintomas como constipação e disfunção defecatória com idade, sexo, tratamento farmacológico e ingestão de fibra alimentar. Nenhuma correlação foi encontrada com os parâmetros supracitados, apenas com a atividade e a duração da própria DP. Evidenciando essa grande relação desta doença com a microbiota entérica. Estudos recentes mostram que as proteínas bacterianas podem induzir dobras cruzadas incorretas, influenciando no desenvolvimento ou início de doenças neurodegenerativas, incluindo a DP. Uma evidência clínica analisada em vários pacientes é a importante diminuição de bactérias da família *Prevotellaceae*. Esses microrganismos comensais atuam na síntese de mucina e essa diminuição colabora para o aumento da permeabilidade intestinal, provocando uma exposição a nível local e, conseqüentemente, sistêmico, uma vez que a expressão excessiva de α -sinucleína é iniciada, aumentando o risco de um dobramento incorreto, agravando ou iniciando um quadro de DP. Essa relação foi descoberta ao analisar uma intensa coloração de *Escherichia coli* na mucosa intestinal, evidenciando um acúmulo anormal de α -sinucleína nos neurônios entéricos e, conseqüentemente, a forte compatibilidade de disbiose intestinal, permeabilidade intestinal e disfunção neurológica. Outrossim, ao se analisar camundongos portadores de DP com disbiose e outros sem a descompensação entérica, as diferenças mais marcantes são os déficits motores relacionados com a α -sinucleína. Assim, após tantas evidências, fica nítido que a microbiota intestinal é um grande, se não o maior, fator de risco para a DP. **CONCLUSÃO:** Para concluir, embora seja sabido que a formação de agregados proteicos de α -sinucleína é uma importante causa da DP, é necessário que haja um melhor entendimento sobre os mecanismos biológicos que favorecem a formação desses agregados para auxiliar na formulação de novos métodos de diagnóstico precoce e terapias inovadoras, uma vez que a disbiose intestinal começa a atuar nesse sentido com até 20 anos de antecedência aos sintomas motores dos portadores de DP.

PALAVRAS-CHAVE: disbiose, Parkinson, microbiota intestinal.

REFERÊNCIAS:

1. CÓPPOLA SEGOVIA, V. Agregação de alfa-sinucleína na doença de Parkinson: importância do estresse de retículo endoplasmático. **acervodigital.ufpr.br**, 2018.
2. MULAK, A. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 37, p. 10609, 2015.
3. PARASHAR, A.; UDAYABANU, M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 38, p. 1–7, 2017.
4. SHEN, T. et al. The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 12 fev. 2021.
5. SILVA, C.I.A., FERREIRA, C.B.A., FACUNDES, J.M.M., EVANGELISTA, L. C.C., LIMA, L.C.A., MORAES, M.C.M., MARTINS, S.M., REIS, L.F.A. Associação entre a microbiota intestinal e a doença de parkinson. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 11, p. 503–513, 2021.