



INVESTIGAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

LUANNA D'LUCK FERREIRA GOMES; EDLENE RIBEIRO PRUDENCIO DE SOUZA

RESUMO

Doenças associadas ao envelhecimento, como as neurodegenerativas, estão ganhando cada vez mais relevância no contexto da saúde pública, destacando-se a doença de Parkinson (DP). Apesar de ser conhecida pelos sintomas motores, como tremores em repouso e rigidez muscular, uma variedade de sintomas não motores também caracterizam essa condição, tais como depressão, ansiedade e constipação, os quais podem surgir até 20 anos antes dos sintomas motores. Estudos recentes têm evidenciado o papel das bactérias intestinais na regulação das sinucleinopatias e na disfunção motora associada à DP, sugerindo que elas poderiam ser alvos terapêuticos para mitigar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Com o intuito de compreender melhor essa relação, a presente revisão avalia o panorama das publicações relacionadas às palavras-chave "probiotic" e "Parkinson" na base de dados SCOPUS. Buscou-se investigar, detalhadamente, os estudos que analisaram a administração de probióticos em modelos animais e humanos no ano de 2023. Foram encontradas 546 publicações, datando desde o ano de 2004, sendo a maioria revisões. Dessas, 10 artigos avaliaram a administração de probióticos, sendo sete em modelos animais. Estes demonstraram benefícios significativos, especialmente na redução da neuroinflamação e na preservação neuronal. Nos três estudos envolvendo pacientes com DP, observou-se melhora nos sintomas não motores. No entanto, um dos estudos apontou a necessidade de um período de avaliação mais longo para investigar o impacto sobre os sintomas motores em humanos. O uso de suplementos probióticos emerge como uma promissora terapia coadjuvante para o tratamento dos sintomas da DP, especialmente na atenuação dos sintomas não motores.

Palavras-chave: *Lactobacillus*, intestino, neurodegenerativa

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa progressiva associada principalmente ao envelhecimento e que, até a atualidade, não tem tratamento que leve a cura. Essa doença atinge cerca de 2-3 % da população mundial acima de 65 anos de idade e 4-5 % acima de 85 anos (MILLER-FLEMING; GIORGINI; OUTEIRO, 2008; LEITE SILVA et al., 2023), sendo a segunda doença neurodegenerativa mais incidente, atrás apenas da doença de Alzheimer (MELO; COPRAY; FERRARI, 2018). Projeções apontam que a expectativa de vida deve aumentar em mais de 10 anos em diversos países, além disso, a proporção de idosos na população deve dobrar nos próximos 30 anos, evidenciando que doenças associadas ao envelhecimento terão relevância cada vez maior no âmbito da saúde pública.

No cérebro dos pacientes acometidos com a DP são encontrados agregados citoplasmáticos insolúveis conhecidos como corpos de Levy. Eles são ricos em uma proteína amiloide chamada α -sinucleína (α -sin). Estes agregados levam a uma variedade de disfunções celulares e sinápticas, que, em última instância, levam a morte celular (POEWE et al., 2017).

A α -sinucleína é uma proteína de 140 aminoácidos, (14 kDa, pKa de 4,7) expressa pelo

gene SNCA no cromossomo humano 4, sintetizada em neurônios em condições fisiológicas. As suas funções celulares ainda não estão totalmente esclarecidas, mas sabe-se que a proteína α -sin interage nos terminais sinápticos que regulam a homeostase da dopamina nos neurônios. Por razões ainda desconhecidas, esta proteína perde sua função fisiológica e forma agregados tóxicos. O defeito na função proteica causa estresse no retículo endoplasmático, contribui para uma disfunção no armazenamento vesicular da dopamina e promove seu acúmulo citoplasmático; resultando em estresse oxidativo e em alterações funcionais do metabolismo intracelular dos neurônios (INGELSSON, 2016).

Entre os vários sintomas da DP destacam-se os sintomas motores; como o tremor em repouso, a rigidez muscular, a bradicinesia (movimentos mais lentos e limitados), a instabilidade postural e a acinesia (dificuldade na iniciação dos movimentos). Embora seja conhecida pelos sintomas motores, uma sequência de sintomas não motores também são característicos da doença, como depressão, ansiedade, sonolência diurna excessiva, anosmia (perda de capacidade olfativa), movimento rápido dos olhos, distúrbios do sono, constipação, dificuldade em engolir e dispepsia (desconforto digestivo); que se apresentam até 20 anos antes dos sintomas motores (PARIHAR et al., 2018; LEITE SILVA et al., 2023).

Embora a doença de Parkinson tenha sido historicamente estudada como uma patologia do sistema nervoso central, há uma crescente valorização dos papéis da função gastrointestinal e de seus microrganismos residentes nesse estado patológico. Após estudos patológicos avaliando a progressão clínica da DP, com sintomas não-motores precedendo os motores, Braak et al. (2003) levantaram a hipótese de que o acúmulo aberrante de α -sin começaria no intestino e progrediria através do nervo vago para o cérebro, de maneira semelhante a um príon após a ingestão de um patógeno neurotrópico, levando à DP.

Estudos demonstraram que metabólitos microbianos, contendo proteínas amiloides chamadas curli, promovem a agregação da α -sin, neuroinflamação e déficits motores em modelos animais. (SAMPSON; MAZMANIAN, 2015; CHEN et al., 2016; SAMPSON et al., 2020). Estes estudos fornecem fortes evidências de que as bactérias intestinais regulam a sinucleinopatia e a disfunção motora da DP. Entretanto, há uma linha tênue entre aceleração e inibição da formação de agregados de α -sin, enquanto alguns microrganismos intestinais podem desempenhar um papel patogênico na DP outros tem ação preventiva na agregação (WERNER; HORVATH; WITTUNG-STAFSHEDE, 2020). É de grande importância expandir as investigações de mecanismos subjacentes a doenças humanas e os metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, como caminho para o desenvolvimento de novos tratamentos baseado na promoção de microbiota saudável.

2 METODOLOGIA

Utilizando a base de dados SCOPUS e as palavras-chave “probiotic” e “Parkinson”, combinadas pelo operador booleano “and”, realizou-se inicialmente uma análise das publicações sobre o tema, considerando os documentos por ano, países de origem das publicações, área temática e tipo de publicação.

Em seguida, foram avaliados apenas os artigos publicados no ano de 2023, em língua inglesa, que investigaram a administração de probióticos, isoladamente ou em consórcio, em parâmetros relacionados à doença de Parkinson.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa com as palavras-chave “probiotic” e “Parkinson” retornou 546 publicações, sendo a primeira em 2004. As publicações dentro desses parâmetros apresentaram um aumento progressivo ao longo do período, com maiores quantidades em 2022 e 2023 (134 e 129, respectivamente). O aumento nas publicações indica que o uso de probióticos em doenças neurodegenerativas é promissor como estratégia de tratamento.

Os Estados Unidos lideram em quantidade de publicações, com 119 artigos, seguidos pela China com 107 e Índia com 64. Do total de publicações, 53,3% são revisões, 31,7% são artigos de resultados e 4,9% são capítulos de livros.

A maioria das publicações está em revistas de medicina (278 publicações), seguidas por neurociências (172 publicações) e bioquímica, genética e biologia molecular (150 publicações).

No ano de 2023, foram publicados 10 artigos que avaliaram a administração de probióticos em diferentes modelos.

Sete desses artigos utilizaram modelos de ratos para avaliar parâmetros relacionados à doença de Parkinson (CHU et al., 2023; FAN et al., 2023; NÁPOLES-MEDINA et al., 2023; PARK et al., 2023; PARRA et al., 2023; SANCANDI et al., 2023; ZHOU et al., 2023). Os modelos parkinsonianos foram obtidos por a indução com as neurotoxinas 6-hidroxipropamina ou rotenona.

Entre os estudos em modelos animais, três trabalhos avaliaram sintomas motores (CHU et al., 2023; LEE et al., 2023; PARRA et al., 2023), observando melhora com o tratamento com probióticos. Os demais avaliaram parâmetros histológicos e bioquímicos para investigar a ação neuroprotetora, sendo a redução da neuroinflamação a ação mais frequentemente relatada (CHU et al., 2023; FAN et al., 2023; LEE et al., 2023; PARRA et al., 2023; SANCANDI et al., 2023; ZHOU et al., 2023), seguida de redução de perda neuronal (CHU et al., 2023; FAN et al., 2023; LEE et al., 2023; NÁPOLES-MEDINA et al., 2023; ZHOU et al., 2023); também foi relatado um aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta (SANCANDI et al., 2023).

Em modelos animais, a administração de probióticos mostrou-se promissora como estratégia para mitigar danos relacionados à DP. Três trabalhos utilizaram cepas isoladas para avaliar a eficácia, sendo elas *Lactobacillus murinus* (FAN et al., 2023), *Lactobacillus plantarum* PS128 (LEE et al., 2023) e *L. plantarum* CCFM405 (Chu et al., 2023). O microrganismo probiótico mais recorrente nos estudos isolados e em misturas foi o *L. plantarum*, e apenas um trabalho utilizou cepas lisadas, ou seja, pós-bióticos (FAN et al., 2023). Os estudos que envolveram pacientes humanos (GHALANDARI et al., 2023; NÁPOLES-MEDINA et al., 2023; YANG et al., 2023) observaram melhorias no tratamento com probióticos em sintomas não motores, como constipação e depressão. No entanto, o estudo que avaliou sintomas motores não obteve resultados durante o período do estudo (GHALANDARI et al., 2023). Apenas (YANG et al., 2023) utilizou uma única cepa nos testes, enquanto os demais utilizaram um consórcio microbiano nos testes com pacientes.

4 CONCLUSÃO

A revisão das publicações sobre o uso de probióticos para mitigar as consequências deletérias da progressão da doença de Parkinson mostra que eles são promissores como terapia adjuvante, na forma de suplementação, devido à sua ação na redução de sintomas não motores em estudos com pacientes e significativa ação na redução da neuroinflamação em modelos animais. No entanto, são necessários estudos mais longos em humanos para avaliar os benefícios em sintomas motores.

REFERÊNCIAS

BRAAK, H. et al. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*, v. 110, n. 5, p. 517–536, 2003.

CHEN, S. G. et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*. *Scientific reports*, v. 6, 6 out. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708338/>>.

Acesso em: 7 maio. 2023.

CHU, C. et al. Lactobacillus plantarum CCFM405 against Rotenone-Induced Parkinson's Disease Mice via Regulating Gut Microbiota and Branched-Chain Amino Acids Biosynthesis. *Nutrients*, v. 15, n. 7, 2023.

FAN, H.-X. et al. Heat-killed Lactobacillus murinus confers neuroprotection against dopamine neuronal loss by targeting NLRP3 inflammasome. *Bioengineering and Translational Medicine*, v. 8, n. 2, 2023.

GHALANDARI, N. et al. Efficacy of Probiotics in Improving Motor Function and Alleviating Constipation in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 22, n. 1, 2023.

INGELSSON, M. Alpha-synuclein oligomers-neurotoxic molecules in Parkinson's disease and other lewy body disorders. *Frontiers in Neuroscience*, v. 10, n. SEP, p. 1–10, 2016.

LEE, Y. Z. et al. Neuroprotective Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in a Mouse Model of Parkinson's Disease: The Role of Gut Microbiota and MicroRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, 2023.

LEITE SILVA, A. B. R. et al. *Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art* *Ageing Research Reviews* Elsevier Ireland Ltd, , 1 fev. 2023. .

MELO, T. Q.; COPRAY, S. J. C. V. M.; FERRARI, M. F. R. Alpha-Synuclein Toxicity on Protein Quality Control, Mitochondria and Endoplasmic Reticulum. *Neurochemical Research*, v. 43, n. 12, p. 2212–2223, 2018.

MILLER-FLEMING, L.; GIORGINI, F.; OUTEIRO, T. F. Yeast as a model for studying human neurodegenerative disorders. *Biotechnology Journal*, v. 3, n. 3, p. 325–338, 2008.

NÁPOLES-MEDINA, A. Y. et al. Oral Administration of Lactobacillus Inhibits the Permeability of Blood-Brain and Gut Barriers in a Parkinsonism Model. *Behavioural Neurology*, v. 2023, 2023.

PARIHAR, A. et al. Alpha synuclein and parkinson's disease. *Pathology, Prevention and Therapeutics of Neurodegenerative Disease*, p. 1–14, 2018.

PARK, J. M. et al. Effect of probiotic supplementation on gastrointestinal motility, inflammation, motor, non-motor symptoms and mental health in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gut Pathogens*, v. 15, n. 1, 2023.

PARRA, I. et al. Neuroprotective and Immunomodulatory Effects of Probiotics in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurotoxicity Research*, v. 41, n. 2, p. 187–200, 2023.

POEWE, W. et al. Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, p. 1–21, 2017.

SAMPSON, T. R. et al. A gut bacterial amyloid promotes a-synuclein aggregation and motor impairment in mice. *eLife*, v. 9, 1 fev. 2020. . Acesso em: 30 abr. 2023.

SAMPSON, T. R.; MAZMANIAN, S. K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host and Microbe*, v. 17, n. 5, p. 565–576, 2015.

SANCANDI, M. et al. Effects of a probiotic suspension SymproveTM on a rat early-stage Parkinson's disease model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, 2023.

WERNER, T.; HORVATH, I.; WITTUNG-STAFSHEDE, P. Crosstalk Between Alpha-Synuclein and Other Human and Non-Human Amyloidogenic Proteins: Consequences for Amyloid Formation in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, v. 10, n. 3, p. 819–830, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32538869/>>. Acesso em: 7 maio. 2023.

YANG, X. et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* strain Shirota supplementation on clinical responses and gut microbiome in Parkinson's disease. *Food and Function*, v. 14, n. 15, p. 6828–6839, 2023.

ZHOU, L. et al. Probiotic Formulation VSL#3 Interacts with Mesenchymal Stromal Cells To Protect Dopaminergic Neurons via Centrally and Peripherally Suppressing NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome-Mediated Inflammation in Parkinson's Disease Mice. *Microbiology Spectrum*, v. 11, n. 2, 2023.