

PAPEL DOS PROBIÓTICOS NA COGNIÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA

Juçara da Cruz Araújo
Fernanda Leite Mendes de Sousa
Kelvia da Silva Aires
Lidiane de Sousa Ferreira
Alane Nogueira Bezerra
Camila Pinheiro Pereira

Centro Universitário Fametro - Unifametro
jucaraaraujo21@gmail.com

Título da Sessão Temática: *Alimentos, nutrição e saúde*
Evento: VII Encontro de Iniciação à Pesquisa

RESUMO

A microbiota humana é responsável por importantes processos homeostáticos relacionados a função gastrointestinal, metabolismo glicêmico e ósseo, processos inflamatórios, resposta imune, neurotransmissão periférica (entérica) e central. Fatores como alterações dietéticas, idade, genes, resposta imunológica, administração de drogas, fatores ambientais e psicológicos podem provocar desvios na sua composição ou função, conhecido por disbiose, que pode estar relacionado à fisiopatologia do diabetes mellitus, doenças inflamatórias e autoimunes e até mesmo distúrbios neuropsiquiátricos. O presente estudo tem como objetivo revisar na literatura os efeitos de probióticos na modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro e o papel terapêutico na cognição. Consiste em uma revisão bibliográfica descritiva, na qual foram selecionados artigos originais, na língua inglesa, e indexados nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO do período de 2015 a 2019. Após análise crítica, selecionou-se estudos pré-clínicos com *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e com ambos microrganismos. Os principais achados apontam que *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* possuem a capacidade de regular neurotransmissores e proteínas que desempenham papéis importantes no controle do equilíbrio excitatório-inibitório neural, humor, funções cognitivas, aprendizado e processos de memória. Portanto, os probióticos, além de serem importantes para a saúde gastrointestinal, também colaboram com a saúde neurológica.

Palavras-chave: Microbiota, Probióticos, Função cognitiva, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal humano possui uma densa população de microrganismos residentes, conhecido por microbiota, responsável por importantes processos homeostáticos relacionados a função gastrointestinal, metabolismo glicêmico e ósseo, processos inflamatórios, resposta imune, neurotransmissão periférica (entérica) e central (DE-PAULA, 2018). A composição da microbiota intestinal depende de vários fatores incluindo alterações dietéticas, idade, genes, resposta imunológica, administração de drogas, fatores ambientais e psicológicos (TOMASELLO et al., 2016). Desvios na sua composição ou função, conhecido por disbiose, pode estar relacionado à fisiopatologia do diabetes mellitus, doenças inflamatórias e autoimunes e até mesmo distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, transtorno do espectro autista, doença de Parkinson e de Alzheimer (DE-PAULA, 2018).

As evidências clínicas, embora limitadas, sugerem que o cérebro e a microbiota intestinal estão em comunicação bidirecional, formando o eixo microbiota-intestino-cérebro (MARTIN, 2017). As principais evidências relatadas são em indivíduos com transtorno depressivo maior, que possuem menores contagens de *Bifidobacterium* e/ou *Lactobacillus*, na doença de Alzheimer, na qual é observado um número reduzido de *Bifidobacterium* na microbiota intestinal, e em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), apresentando menor abundância relativa de microbiota e menor diversidade bacteriana geral (CHENG, 2019).

Em vista disso, os probióticos, “microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro” (FAO/OMS 2001), têm recebido a atenção dos pesquisadores por apresentarem potenciais efeitos terapêuticos. O uso de probióticos na saúde mental adquiriu o termo psicobiótico, pois afetam as funções e comportamentos relacionados ao sistema nervoso central mediados pelo eixo intestino-cérebro, por meio de vias imunológicas, humorais, neurais e metabólicas, para melhorar a função gastrointestinal, a capacidade antidepressiva e ansiolítica. A maioria das pesquisas psicobióticas é realizada usando estudos em animais que induzem estresse e realizam testes comportamentais em roedores para avaliar motivação, ansiedade e depressão (CHENG, 2019).

Identificar e explicar a forma específica dos mecanismos de ação dessas bactérias, assim como, definir os níveis de consumo necessários para atingir os efeitos são desafios que implicam na regulação e autorização do uso em suplementos alimentares (ANVISA, 2017). O presente estudo tem como objetivo revisar na literatura os efeitos de probióticos na modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro e seu papel terapêutico na cognição.

METODOLOGIA

Consiste em uma revisão bibliográfica descritiva, na qual foram selecionados artigos originais, na língua inglesa, e indexados nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO do período de 2015 a 2019. A seleção dos artigos foi realizada no período de agosto a setembro de 2019. Através dos descritores “*probiotics*” e “*hippocampus*”, foi possível encontrar 46 artigos, destes, foram selecionados pelo título os estudos com probióticos do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Dentro deste período, foram encontrados nove estudos com o gênero *Lactobacillus*, dois com *Bifidobacterium* e sete com ambos. Após análise crítica, selecionou-se cinco estudos com *Lactobacillus*, um com *Bifidobacterium* e três com *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os critérios de inclusão foram estudos pré-clínico relacionados a problemas neurológicos e cognitivos, sendo excluídos os estudos com revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Wang *et al.* (2015) investigaram como os probióticos protegem a microbiota das alterações fisiológicas e psicológicas induzidas por antibióticos. Testaram o desempenho de ratos tratados com ampicilina (antibiótico) na presença ou ausência de *Lactobacillus fermentum* NS9. Os resultados mostraram que o probiótico normalizou a composição da microbiota intestinal e aliviou a inflamação induzida por ampicilina no cólon. Comportamentos semelhantes a ansiedade foram reduzidos e aliviou o comprometimento de memória induzido pela ampicilina.

Guida *et al.* (2018) induziram em modelos animais a disbiose por antibióticos e, em seguida, trataram com *Lactobacillus casei*. A disbiose provocou um estado inflamatório geral no intestino, alterações comportamentais e morfológicos de células não neuronais em áreas do cérebro que controlam o comportamento emocional. O tratamento com probiótico conseguiu reverter a disbiose, o comportamento depressivo e a inflamação, melhorando a atividade social. Os achados indicam que alterações na composição de bactérias intestinais

pode provocar uma reorganização do hipocampo, responsáveis pelos comportamentos depressivos induzidos por perturbação na microbiota.

Liao *et al.* (2019) induziram estresse e depressão em roedores para investigar os efeitos antidepressivos do *Lactobacillus paracasei* PS23. Os resultados mostraram níveis séricos mais baixos de corticosterona, acompanhados por níveis séricos mais elevados de interleucina anti-inflamatória (IL-10). No hipocampo, afetou as concentrações de metabólitos dopaminérgicos, sugerindo que o probiótico pode ter melhorado os níveis de estresse por vias de neurotransmissores, como dopamina.

Li *et al.* (2019), utilizando o mesmo modelo experimental, investigaram os efeitos de *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus rhamnosus*. A intervenção beneficiou a perda de peso e a regulação do metabolismo da serotonina (5-HT), aumentando a concentração no córtex frontal e hipocampo. Os probióticos apresentaram efeitos antidepressivos, por atuar no metabolismo da serotonina e o *Lactobacillus rhamnosus* destaca-se pela eficácia.

Jeong *et al.* (2016) utilizaram modelos animais envelhecidos para avaliar os efeitos de *Lactobacillus brevis* OW38. O tratamento com o probiótico inibiu a expressão de marcadores inflamatórios, como mieloperoxidase, fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 β (IL-1 β), inibiu a ativação de NF- κ B, induziu a expressão das proteínas colônicas de junção (claudina-1 e ocludina), melhorando o comprometimento da memória.

Huang *et al.* (2018) investigaram os efeitos do *Lactobacillus paracasei* PS23 na progressão do declínio cognitivo relacionado à idade. Os animais idosos suplementados com o probiótico apresentaram escores mais baixos no comprometimento da memória e menor gravidade no comportamento semelhante a ansiedade. O probiótico possivelmente modula a comunicação do eixo intestino-cérebro, prevenindo a oxidação e a inflamação, tendo em vista, os níveis mais baixos de TNF- α e MCP-1, os níveis mais altos de IL-10, enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPx).

Ni *et al.* (2019), utilizando o mesmo modelo experimental, investigaram os efeitos de *Lactobacillus casei* LC122 ou *Bifidobacterium longum* BL986 no envelhecimento da microbiota intestinal. A suplementação com probióticos melhorou o acúmulo de lipídios hepáticos, a força e a função muscular, o estresse oxidativo atenuado, a inflamação nos tecidos periféricos, a função de barreira intestinal, melhoria da capacidade de aprendizado e memória, avaliada por testes comportamentais e regulação positiva das expressões de fatores neurodegenerativos e neurotróficos no hipocampo. A diversidade e composição da microbiota

intestinal foram alteradas. Ambos os probióticos mostraram características distintas da microbiota intestinal, podendo ser usados como agente antienvhecimento.

Kobayashi *et al.* (2017) investigaram os efeitos da administração oral de *Bifidobacterium breve* cepa A1 (*B. breve* A1) no comportamento e processos fisiológicos em camundongos com doença de Alzheimer. O consumo de *B. breve* A1 suprimiu as expressões hipocámpais de inflamação e genes imunorreativos induzidos pelo β -amilóide, atestando melhora parcial do declínio cognitivo. Athari *et al.* (2018) utilizaram o mesmo modelo experimental para investigar os efeitos dos *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *Bifidobacterium lactis* e *B. longum*. No geral, parece que os probióticos desempenham um papel na melhoria do déficit de memória e na inibição dos mecanismos patológicos da doença de Alzheimer, modificando a microbiota. Também demonstraram efeitos benéficos nos biomarcadores do estresse oxidativo, como aumento dos níveis de malondialdeído e atividade da superóxido dismutase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os probióticos possuem papel importante na modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro, as principais funções apresentadas são os efeitos antioxidante, anti-inflamatório, antidepressivo, antiansiolítico e antienvhecimento. Foram vistos que indivíduos que sofrem com disbiose apresentam déficits de atenção, memória prejudicada, comportamento depressivo e ansiedade. Com isso, o uso de probióticos representa uma importante ferramenta no tratamento de distúrbios cognitivos, além de melhorar a saúde gastrointestinal. As bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* apresentam resultados benéficos, porém, são necessários mais estudos para comprovar sua eficácia.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Probióticos: Construção da Lista de Linhagens Probióticas.** Abril/2017. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/3845226/0/An%C3%A1lise+das+Linhagens+de+Probi%C3%B3ticos__23042018.pdf/6e37da13-2151-4330-85b0-0f449dbb0e95> Acessado em: 1 set. 2019.

ATHARI NIK AZM, Somayeh et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1–42) injected rats. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 43, n. 7, p. 718-726, 2018.

CHENG, Li-Hao et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. **journal of food and drug analysis**, 2019.

DE JR DE-PAULA, Vanessa; FORLENZA, Andrea S.; FORLENZA, Orestes V. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. **Pharmacological research**, v. 136, p. 29-34, 2018.

GUIDA, Francesca et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. **Brain, behavior, and immunity**, v. 67, p. 230-245, 2018.

HUANG, Shih-Yi et al. Lactobacillus paracasei PS23 delays progression of age-related cognitive decline in senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice. **Nutrients**, v. 10, n. 7, p. 894, 2018.

JEONG, J.-J. et al. Anti-inflammaging effects of Lactobacillus brevis OW38 in aged mice. **Beneficial microbes**, v. 7, n. 5, p. 707-718, 2016.

KOBAYASHI, Yodai et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 13510, 2017.

LI, Huawei et al. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. **Neurogastroenterology & Motility**, p. e13677, 2019.

LIAO, J. F. et al. Lactobacillus paracasei PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model. **Beneficial microbes**, v. 10, n. 4, p. 425-436, 2019.

MARTIN, Clair R.; MAYER, Emeran A. Gut-brain axis and behavior. In: **Intestinal microbiome: functional aspects in health and disease**. Karger Publishers, 2017. p. 45-54.

NI, Yinhua et al. Lactobacillus and Bifidobacterium Improved Physiological Function and Cognitive Ability in Aged Mice by the Regulation of Gut Microbiota. **Molecular nutrition & food research**, p. 1900603, 2019.

WANG, T. et al. Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. **Beneficial microbes**, v. 6, n. 5, p. 707-717, 2015.