

## ARTIGO DE REVISÃO

**Microbiota Intestinal e Esclerose Lateral Amiotrófica**  
*Intestinal Microbiota and Sclerosis Lateral Amyotrophic*Mariana Dantas de Carvalho Vilar<sup>1,2</sup> , Sancha Helena de Lima Vale<sup>1,2,3</sup> , Eliane Lopes Rosado<sup>4</sup> , Mário Emílio Teixeira Dourado Júnior<sup>1,2,5</sup> , José Brandão-Neto<sup>5</sup> , Lúcia Leite-Lais<sup>1,2,3,\*</sup> <sup>1</sup>Programa de Atenção em Doenças Neuromusculares (PANM), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal, Rio Grande do Norte (RN), Brasil.<sup>2</sup>Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (LAIS), UFRN. Natal, RN, Brasil.<sup>3</sup>Departamento de Nutrição (DENUT), UFRN. Natal, RN, Brasil.<sup>4</sup>Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna (DMI), UFRN. Natal, RN, Brasil.

Submetido em 5/10/2021, aceito em 25/2/2022, publicado em 29/3/2022

## PALAVRAS-CHAVE

Disbiose  
Doenças  
neurodegenerativas  
Esclerose lateral  
amiotrófica  
Microbiota intestinal

## RESUMO

O trato gastrointestinal humano é povoado por uma grande quantidade de microrganismos. Essa microbiota intestinal (MI) tem uma relação de mutualismo com o organismo humano e desempenha papel fundamental na regulação de funções metabólicas, endócrinas e imunológicas. A disbiose intestinal está associada a fenótipos de várias doenças crônicas e inflamatórias. Essa associação é explicada pelas funções da MI e a existente comunicação bidirecional do eixo microbiota-intestino-cérebro. Nos últimos anos, estudos têm mostrado novas evidências entre a MI e as doenças neurodegenerativas, incluindo a esclerose lateral amiotrófica (ELA). Diante disso, essa revisão narrativa discorre de forma didática sobre a MI, suas funções, sua relação com o sistema neuro-imuno-endócrino e sua associação com as doenças neurodegenerativas, com ênfase na ELA.

## KEYWORDS

Amyotrophic lateral  
sclerosis  
Dysbiosis  
Gut microbiota  
Neurodegenerative  
diseases

## ABSTRACT

The human gastrointestinal tract contains numerous microorganisms. This intestinal microbiota (IM) has a mutualistic relationship with the human organism, and it plays a fundamental role in regulating metabolic, endocrine, and immunological functions. Intestinal dysbiosis is associated with phenotypes of many chronic and inflammatory diseases. This association is explained by the functions of the IM and the existing bi-directional communication of the microbiota-intestine-brain axis. Studies have uncovered new evidence between the IM and neurodegenerative diseases recently, including amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Given this, the present narrative review discusses didactically about IM, its functions, its relationship with the neuroimmune-endocrine system, and its association with neurodegenerative diseases, with emphasis on ALS.

\*Autor de correspondência:

Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

End.: Av. Sen. Salgado Filho, 3000. Bairro: Lagoa Nova. Natal, RN, Brasil | CEP 59.078-970

Tel.: (84) 3342-2291 (ramal 337)

E-mail: [lucia.leite@ufrn.br](mailto:lucia.leite@ufrn.br) (Leite-Lais L)

Este estudo foi realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i1.1223>Como citar este artigo: Vilar MDC, Vale SHL, Rosado EL, Dourado Júnior MET, Brandão-Neto J, Leite-Lais L. Intestinal Microbiota and Sclerosis Lateral Amyotrophic. Rev Cienc Saude. 2022;12(1):3-13. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i1.1223>2236-3785/© 2022 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA ([https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt\\_BR](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR))

## INTRODUÇÃO

O termo microbiota intestinal (MI) indica o conjunto de microrganismos que habita no intestino. Quando consideramos os microrganismos e seus genes, o termo a ser usado é microbioma. Nos últimos anos, a MI tem sido alvo de diversos estudos. Apesar dessa área ainda carecer de esclarecimentos, as funções da MI e sua interação com o hospedeiro têm potencial promissor na determinação do estado de saúde ou doença de um indivíduo. Esse fato tem aberto o leque tanto para compreensão etiológica, como para novos alvos terapêuticos. Os microrganismos que povoam o intestino humano exercem uma relação de mutualismo com o hospedeiro e regulam inúmeros processos relacionados ao seu metabolismo, imunidade e sistema neuroendócrino. Dessa forma, a disbiose intestinal, condição onde há desequilíbrio entre microrganismos benéficos e patogênicos, contribui para a patogênese de inúmeras doenças que, uma vez instaladas, influenciam na composição da MI (relação causa-efeito bidirecional)<sup>1</sup>. A seguir será discorrido sobre microbiota intestinal, suas funções, seu papel no sistema neuro-imuno-endócrino e sua relação com a esclerose lateral amiotrófica (ELA), incluindo formas de modulação da microbiota intestinal nessa condição clínica.

## MICROBIOTA INTESTINAL E MICROBIOMA HUMANO

A microbiota humana é o conjunto de microrganismos (bactérias, fungos, vírus, protozoários), com predominância de bactérias (95%), que vivem simbioticamente (relação mutualística) em vários locais do corpo humano: cavidade oral, órgãos genitais, trato respiratório, trato gastrointestinal etc.<sup>2,3</sup>. Cada um desses locais é povoado por um perfil predominante de bactérias. Embora haja uma estabilidade no perfil dos filos taxonômicos em sítios específicos, há uma variância substancial entre os indivíduos<sup>2</sup>. Estima-se que o intestino humano contenha mais de 1 kg de bactérias<sup>4</sup> e que sua microbiota seja composta por aproximadamente  $10^{13}$  a  $10^{14}$  células, representando uma proporção próxima a 1:1 entre células de microrganismos e células humanas. Esse fato nos informa que somos tanto bactérias quanto somos humanos<sup>1,5,6</sup>, mas cada indivíduo com uma assinatura microbiótica única.

De acordo com a taxonomia, as bactérias podem ser classificadas em filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies (Figura 1). Um único filo pode conter várias bactérias. Os filos dominantes da MI humana são Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia. Os dois primeiros (Firmicutes e Bacteroidetes) representam 90% da MI<sup>7</sup>. A adequada razão entre Firmicutes e Bacteroidetes pode ser um parâmetro de saúde intestinal. Essa razão varia durante os diferentes estágios da vida e em certas doenças. Autores encontraram valores desta razão para crianças, adultos e idosos, de 0,4, 10,9 e 0,6, respectivamente<sup>8</sup>. A razão aumentada Firmicutes/Bacteroidetes já foi associada à disbiose intestinal, *diabetes mellitus* tipo 2, obesidade, síndrome do intestino irritável e autismo<sup>7</sup>. A razão diminuída parece estar relacionada à perda de peso<sup>8</sup>.

O trato gastrointestinal, especialmente

estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon, abriga gêneros bacterianos predominantes, com maior concentração no intestino grosso<sup>9</sup>. Quando mencionamos o termo MI, estamos nos referindo ao conjunto de microrganismos localizados no intestino. Depois do nascimento, o trato gastrointestinal do bebê é facilmente colonizado, mas ao longo da vida, vários fatores relacionados ao hospedeiro influenciam a composição da MI (Figura 2). Dessa forma a MI é dinâmica e pode ser modulada em favor de uma melhor saúde.

Evidências científicas apontam que a exposição precoce à MI nos tratos reprodutivos masculino e feminino no momento da concepção, na hora do parto e durante a gestação, desempenha grande impacto no desenvolvimento infantil durante os primeiros mil dias de vida<sup>10</sup>. Autores discutem fatores pré-natais, neonatais e pós-natais como verdadeiras janelas de oportunidade para modulação da composição da MI<sup>11</sup>. O tipo de parto, por exemplo, influencia a composição da MI. Crianças nascidas de parto vaginal apresentam maior concentração de *Lactobacillus* nos primeiros dias de vida, enquanto aquelas nascidas por cesárea têm depleção desse gênero e, em compensação, apresentam maior concentração dos gêneros *Bacteroides* e/ou *Clostridium*<sup>12</sup>.

Cada cepa bacteriana abriga milhares de genes e o coletivo genoma bacteriano contém cerca de 100 vezes mais genes que o próprio genoma humano. O termo microbioma humano se refere ao conjunto total de microrganismos e seus respectivos genes<sup>6</sup>. Projetos de sequenciamento genômico do microbioma humano, como o *Human Microbiome Project* (HMP) e o *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT), têm permitido o avanço do conhecimento nessa área<sup>1</sup>.

## FUNÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL

Pode-se dizer que o microbioma intestinal é um órgão vital que participa da fisiologia do hospedeiro mediante uma ação mutualística. O hospedeiro fornece nutrientes que os microrganismos intestinais precisam para sobreviver e se proliferar e, em contrapartida, esses microrganismos desempenham inúmeras funções no organismo. A seguir discutimos seis delas (Figura 3). A maioria dessas funções é mediada por metabólitos sintetizados pela MI, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), os quais possuem efeitos pleiotrópicos.

### *Produção de AGCC*

A MI fermenta fibras dietéticas gerando AGCC como produtos finais<sup>1</sup>. As principais fibras dietéticas para fermentação bacteriana e produção de AGCC são o amido resistente, inulina, farelo de aveia, farelo de trigo, celulose, goma guar e pectina. Os AGCC são ácidos carboxílicos com caudas alifáticas de 1 a 6 carbonos. Os mais comuns são acetato, propionato e butirato, representando cerca de 95% ou mais de todos os AGCC<sup>13</sup>. Outros AGCC menos comuns são o valérico e o caprílico. Bacteroidetes (gram-negativos) e Firmicutes (gram-positivos) são os filos mais abundantes no intestino. Bactérias desse primeiro filo produzem mais acetato e propionato, enquanto bactérias desse segundo filo

produzem mais butirato. O acetato é o AGCC mais abundante no intestino e pode ser convertido em butirato<sup>14</sup>. Os AGCC são usados localmente pelos

enterócitos ou transportados pela corrente sanguínea para outros órgãos.

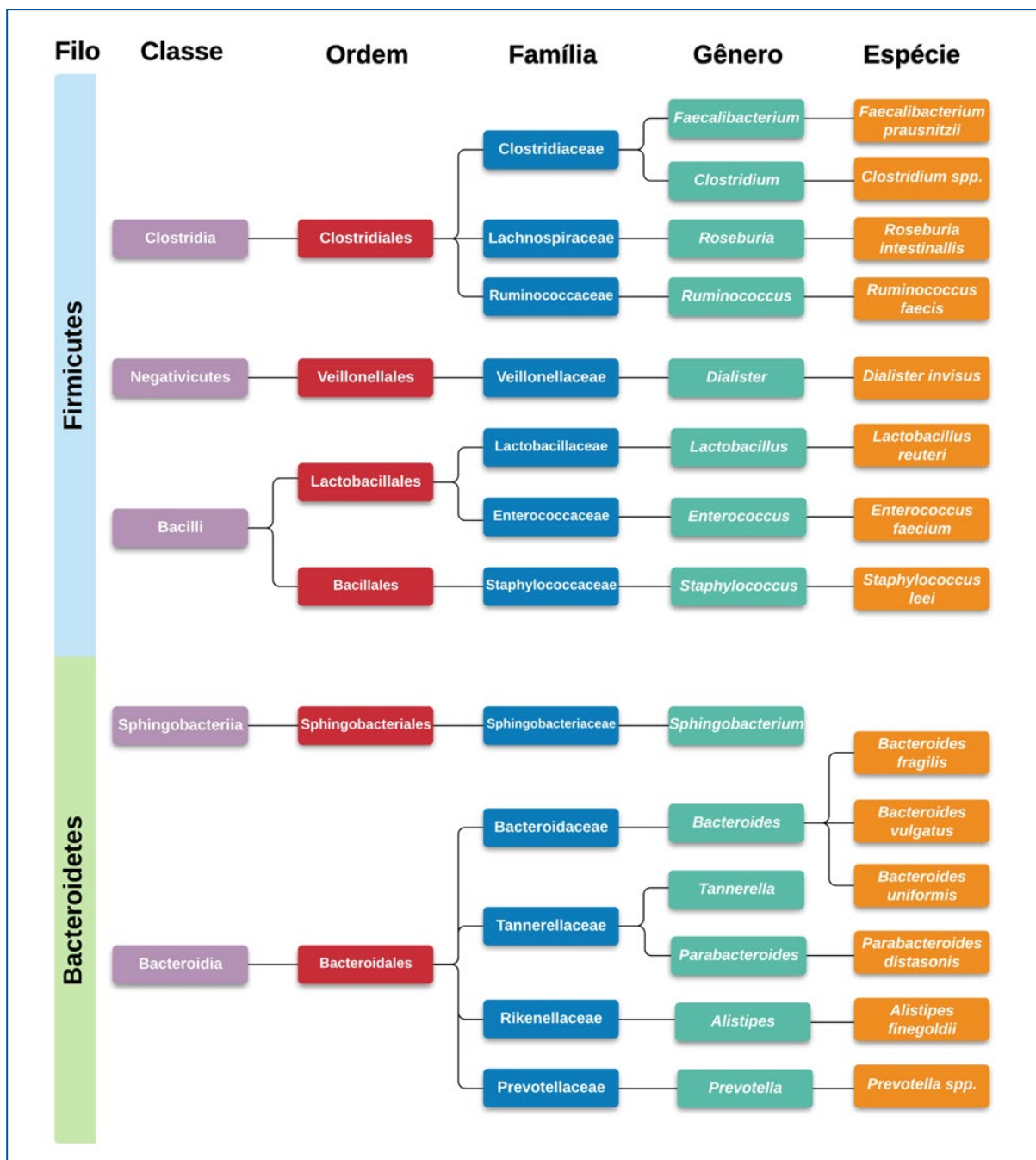


Figura 1 – Exemplos dos principais filos bacterianos da microbiota intestinal e sua classificação taxonômica. Adaptado de Rinninella et al.<sup>7</sup>.

### Fornecimento de substrato energético

Os AGCC são considerados posbióticos e exercem várias funções no organismo<sup>15</sup>. Uma das principais funções dos AGCC é atuar como substrato energético para o hospedeiro. Eles contribuem com cerca de 10% dos requerimentos energéticos diários para serem usados em processos metabólicos. Cerca de 60% a 70% da energia utilizada pelos colonócitos provém da oxidação dos AGCC, com preferência pelo butirato. Grande parte

dos AGCC são captados pelo fígado e lá podem atuar como substrato energético para gliconeogênese hepática. Além de atuar como fonte energética, o butirato também serve como regulador de processos como autofagia e respiração celular<sup>1,13</sup>.

### Síntese de vitaminas

A MI é responsável pela síntese de algumas

vitaminas, independente da ingestão dietética. Oito vitaminas são produzidas pela MI: niacina, biotina, riboflavina, tiamina, ácido pantotênico, folato, piridoxina e cobalamina. Bacteroidetes é o principal filo de bactérias que produzem vitaminas do complexo B<sup>16</sup>. A vitamina K2 (menaquinona) é produzida

anaerobicamente pelas bactérias intestinais *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia marcescens* e *Enterococcus faecium*<sup>1</sup>. Assim, a MI influencia indiretamente várias funções bioquímicas e vias metabólicas, conforme as funções desempenhadas por cada uma dessas vitaminas.

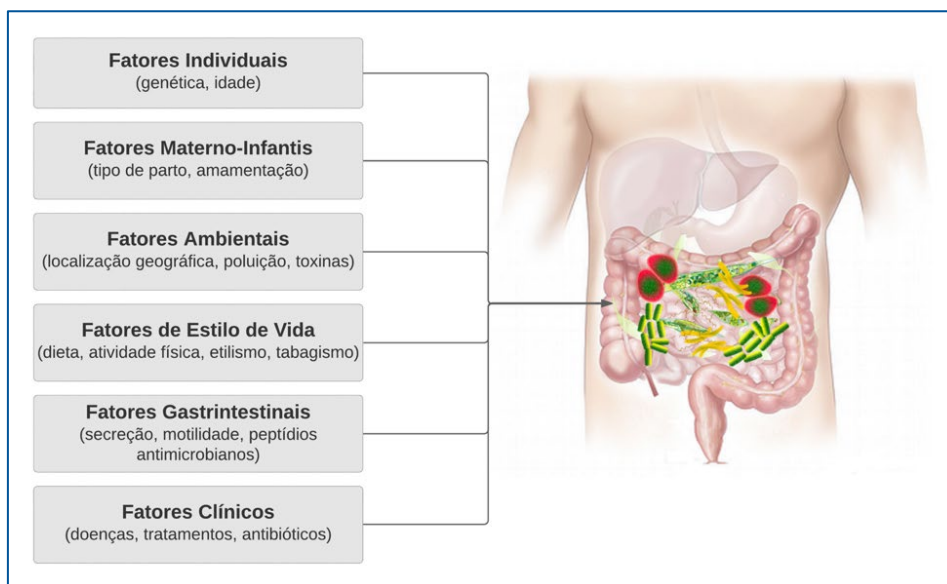


Figura 2 – Fatores influenciadores da microbiota intestinal. Adaptado de Clarke et al.<sup>9</sup>.

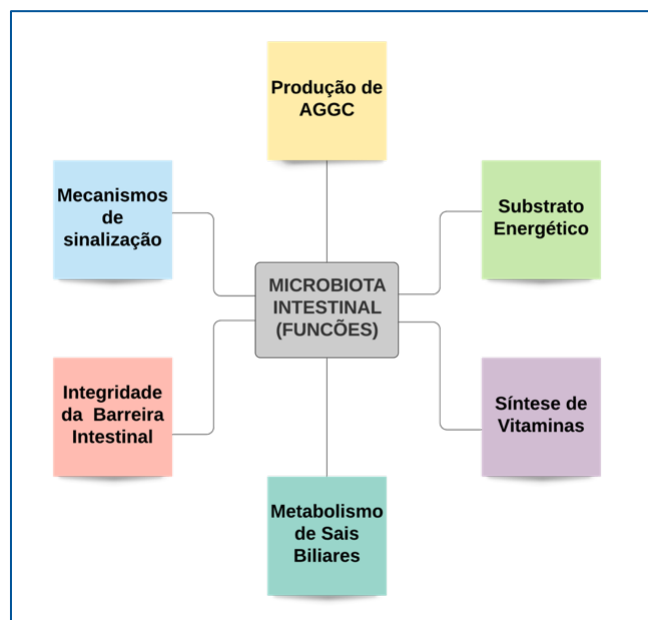


Figura 3 – Funções da microbiota intestinal em humanos. AGCC: ácidos graxos de cadeia curta. Fonte: os autores.

### Metabolismo de sais biliares

A MI participa do metabolismo dos sais biliares no hospedeiro. Em humanos, 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo distal. Os 5% não absorvidos são bioconvertidos ou desconjugados em ácidos biliares

secundários por hidrolases secretadas por bactérias colônicas como *Clostridium ssp.*, a fim de serem parcialmente reabsorvidos e transportados de volta ao fígado para o processo de conjugação. Os ácidos biliares primários e secundários são capazes de ativar a sinalização do receptor farnesóide X (FXR), que regula a produção de ácidos biliares, o metabolismo glicídico e a autofagia hepática. Além disso, os ácidos biliares secundários ativam o gene *TCR5*, que, por sua vez, ativa a via de sinalização da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (c-AMP), capaz de induzir a expressão de vários genes com grande importância fisiológica. Ademais, os ácidos biliares secundários possuem efeitos antimicrobianos que ajudam a modular a composição da MI e proteger o hospedeiro contra microrganismos infecciosos<sup>1</sup>.

### Manutenção da integridade da barreira intestinal

A MI também participa da manutenção da integridade da barreira intestinal. O sistema de defesa intestinal é formado pela camada de muco, forte junção entre as células, secreção de peptídeos antimicrobianos e pelo tecido linfóide associado ao intestino (GALT). A camada de muco no intestino é formada por glicoproteínas chamadas mucinas. A deficiência dessas proteínas gera inflamação na mucosa e aumenta a permeabilidade intestinal<sup>17</sup>. O butirato é capaz de aumentar a expressão dos genes que codificam as mucinas (ex. gene *MUC2*) e outras proteínas envolvidas



na forte junção entre as células intestinais. Ademais, o butirato estimula a produção de peptídeos antimicrobianos, contribuindo na integridade da barreira intestinal<sup>14,18</sup>. Na ocorrência de disbiose intestinal, há aumento da permeabilidade intestinal e translocação de microrganismos e metabólitos patogênicos para corrente sanguínea, gerando respostas inflamatórias e imunomediadas<sup>1</sup>.

### Sinalização e ativação de receptores

Os dois maiores mecanismos de sinalização dos AGCC compreendem a inibição das enzimas histonas desacetilases (HDACs) e ativação dos receptores acoplados a proteína G (GPCRs). AGCC, especialmente butirato e propionato, inibem a atividade das HDACs, gerando um aumento da acetilação das histonas, afrouxamento do DNA/cromatina e ativação da expressão de genes<sup>17</sup>. Esse controle epigenético está associado a um fenótipo antiinflamatório e é revisado em outros artigos<sup>17,19,20</sup>. Os GPCRs são sensores de vários nutrientes, incluindo ácidos graxos, e atuam em diversas vias de sinalização. Dentre eles, o GPR43 é o receptor primário para os AGCC e é expresso em todo trato gastrointestinal e no tecido adiposo. Acredita-se que o receptor GPR43 esteja envolvido nos mecanismos pelos quais os AGCC regulam a imunidade intestinal e a resposta inflamatória no organismo, mediante quimiotaxia de neutrófilos e expressão de citocinas<sup>21</sup>. A captação de AGCC pelos receptores GPR43 parece regular a liberação do peptídeo YY (PYY) e do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), contribuindo, indiretamente, com o efeito anorexígeno e liberação da insulina, respectivamente<sup>17</sup>. Assim, os AGCC podem ter papel importante na regulação do peso corporal. Além disso, autores afirmam que ativação dos GPCRs pelos AGCC também auxiliam funções fisiológicas como motilidade colônica, irrigação sanguínea colônica e captação de fluidos e eletrólitos<sup>22</sup>.

### MICROBIOTA INTESTINAL E SISTEMA NEURO-IMUNO-ENDÓCRINO

A MI desempenha papel importante no sistema imunológico. Esse papel tem sido demonstrado em camundongos isentos de microrganismos (*germ-free* ou GF). Esses animais apresentam redução da produção de imunoglobulina A (IgA) no GALT, redução das placas de Peyers e expressão alterada dos receptores *toll-like*, que reconhecem metabólitos da MI e estão envolvidos na resposta imunológica inata. Além disso, cerca de 45% dos genes induzidos pela MI participam na resposta imunológica<sup>23</sup>.

A MI também é importante no desenvolvimento do sistema nervoso entérico. Camundongos *germ-free* apresentam números reduzidos de neurônios entéricos, menor excitabilidade neuronal e menor motilidade intestinal. Fato também observado em camundongos com genes receptores *toll-like 2* e *4* (*TRL2* e *TRL4*) silenciados<sup>24</sup>. A expressão do gene *TLR2* nas células da glia entéricas é aumentada por certos microrganismos, indicando relação entre MI e vias metabólicas do *toll-like* com doenças associadas ao sistema nervoso<sup>24</sup>.

Bactérias intestinais são capazes de produzir e regular vários neurotransmissores. A *Bifidobacterium infantis* aumenta os níveis plasmáticos de triptofano, precursor da serotonina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus* spp podem produzir serotonina; *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp podem produzir o ácido gama-aminobutírico (GABA); *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* spp podem produzir noradrenalina; *Bacillus* podem produzir dopamina; e *Lactobacillus* podem produzir acetilcolina. Pela dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica, esses neurotransmissores produzidos pela MI atuam no sistema nervoso entérico<sup>4</sup>.

Os AGCC também influenciam diretamente as células imunológicas (células epiteliais intestinais, neutrófilos, monócitos e macrófagos, células dendríticas) e possuem grande impacto na resposta imunológica inata e adquirida. Essa influência ocorre mediante vias de sinalização, como, por exemplo, ativação de receptores GPCRs e inibição de HDACs. Isso faz com que os AGCC sejam capazes de modular vários processos celulares, como expressão de genes, quimiotaxia, fagocitose, diferenciação, proliferação e apoptose<sup>25</sup>.

Todos esses fatos demonstram uma ampla interação existente entre a MI e o sistema neuro-imuno-endócrino. O eixo intestino-cérebro tem sido estendido para eixo microbiota-intestino-cérebro<sup>24</sup>. A comunicação nesse eixo ocorre através do nervo vago e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. No entanto, essa comunicação é bastante complexa e abrange várias vias. Autores afirmam que possivelmente existem cinco vias de comunicação entre a MI e o cérebro<sup>26</sup> (Figura 4).

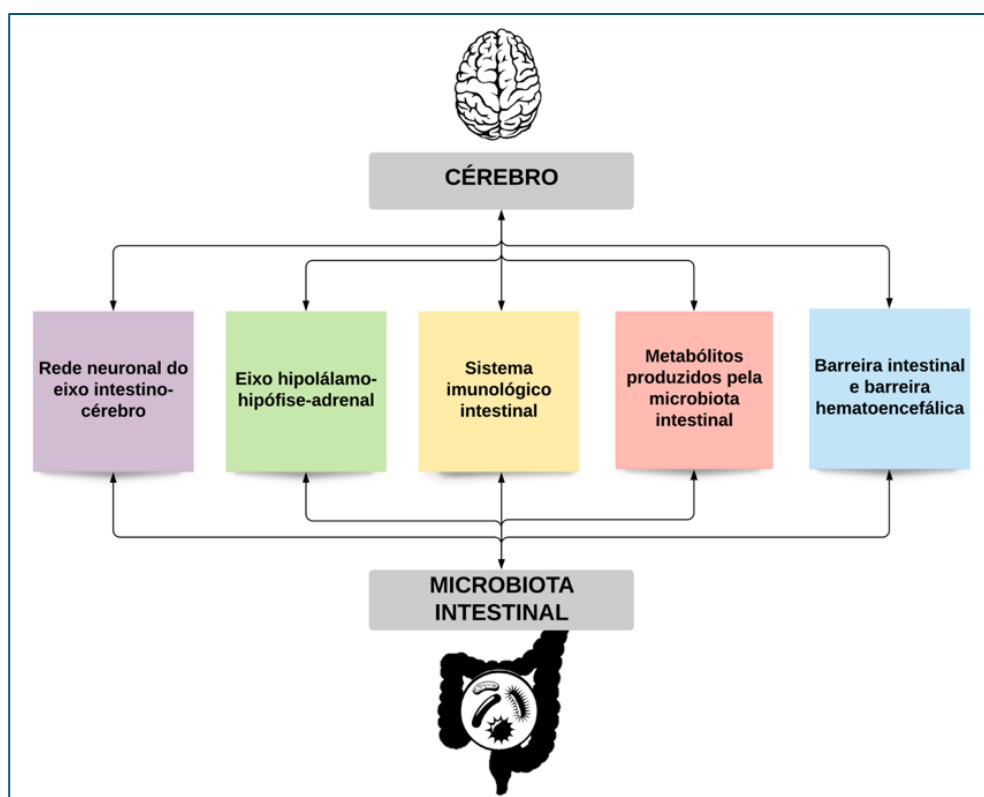
### MICROBIOTA INTESTINAL E ELA

A disbiose intestinal vem sendo associada à patogênese de várias doenças, relacionadas ao trato gastrointestinal ou não<sup>27</sup>. A composição da MI impacta não só o intestino, mas também órgãos distantes, como o cérebro. A disbiose intestinal interfere no funcionamento do sistema nervoso mediante as vias de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro e tem sido associada a várias doenças neurológicas, como transtorno do espectro autista, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e ELA<sup>24,28</sup>. De modo peculiar, modelos animais ou indivíduos com essas doenças apresentam uma MI disbiótica, comparada aos controles saudáveis, mas similar entre aqueles com a mesma doença<sup>24,29,30</sup>.

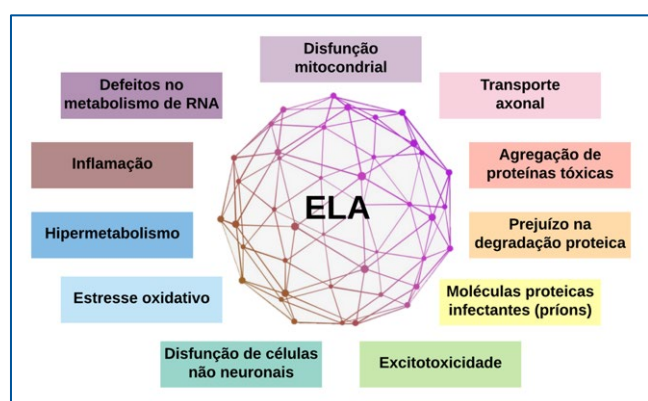
A ELA é uma doença neurodegenerativa que afeta os neurônios motores superiores e inferiores. Segundo van Es et al. (2017)<sup>31</sup>, sua prevalência varia de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes e é um pouco mais frequente em homens que em mulheres (proporção de 1,2-1,5:1). A etiologia da ELA é multifatorial e inclui fatores genéticos e ambientais. Mais de 30 genes podem estar envolvidos na patogenia da ELA. Isso reflete sua heterogeneidade clínica e fenotípica. Tradicionalmente a ELA se divide nas formas familiar (5-15% dos casos) e esporádica (85-95% dos casos). A fisiopatologia da ELA ainda não está totalmente desvendada, mas sabe-se que vários mecanismos podem estar envolvidos na neurodegeneração ocorrente (Figura 5). Essa doença

tem um prognóstico desfavorável e sua taxa de sobrevivência após o início dos sintomas é, em média, de 3 a 5 anos<sup>31</sup>. O estudo da MI na ELA tem sido valorizado nos últimos anos, embora muito ainda precise ser descortinado.

Acredita-se que a MI possa estar envolvida na fisiopatologia da ELA e possa ser um alvo terapêutico importante.



**Figura 4** – Cinco possíveis vias de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro. Adaptado de Wang e Wang<sup>26</sup>.



**Figura 5** – Possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ELA, implicados na neurodegeneração. Fonte: os autores.

Modelos animais de ELA têm sido fundamentais na investigação da fisiopatologia da ELA e seus mecanismos moleculares, celulares e fisiológicos. Dentre os vários modelos existentes, o mais explorado é o camundongo G93A com a mutação do gene *SOD1*<sup>32</sup>. Embora esta mutação pontual represente apenas 15 a 20% dos casos de ELA familiar, autores concordam que os camundongos

G93A reproduzem claramente a maioria dos mecanismos patológicos da ELA observados em pacientes<sup>33</sup>.

Wu et al.<sup>34</sup> demonstraram, pela primeira vez, a ocorrência de permeabilidade intestinal e disbiose em camundongos com ELA (G93A). Esses animais apresentaram dano na função de barreira, com redução na expressão de duas proteínas envolvidas nas junções ocludente e aderente (proteína ZO1 e Caderina-E) do epitélio intestinal. Além disso, os autores também observaram um grande aumento das células de Paneth, especializadas em secretar peptídeos antimicrobianos na presença de patógenos. Quanto a MI, foi encontrado níveis reduzidos de *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Firmicutes peptostreptococcus* e *Escherichia coli* nos camundongos com ELA<sup>34</sup>.

Objetivando comparar a MI de 6 pacientes com ELA com 5 indivíduos saudáveis, pesquisadores chineses encontraram resultados interessantes. Apesar da pequena amostra de participantes, os pesquisadores observaram que 37% das unidades taxonômicas operacionais eram diferentes entre esses grupos. Entre os indivíduos saudáveis, foi observado aumento de Firmicutes (filó), Clostridia (classe), Clostridiales (ordem), Lachnospiraceae e Family\_XIII (famílias), *Oscillibacter*, *Anaerostipes* e *Lachnospiraceae* (gêneros). Já em pacientes com ELA, foi observado

aumento de Bacteroidetes (filo), Bacteroidia (classe), Bacteroidales (ordem) e *Dorea* (gênero)<sup>35</sup>. Ademais, a MI dos pacientes com ELA apresentou baixa razão Firmicutes/Bacteroidetes e diminuição dos gêneros *Oscillibacter*, *Anaerostipes* e *Lachnospiraceae* (bactérias benéficas). Essa disbiose pode influenciar o processo de patogênese da ELA mediante mecanismos ou vias que envolvam a produção de óxido nítrico, GABA, AGCC e lipossacarídeo (LPS)<sup>35</sup>. Considerando que as bactérias dos gêneros *Anaerostipes* e *Lachnospiraceae* são produtoras de butirato, podemos assumir que a produção de butirato pelos pacientes de ELA pode ser reduzida<sup>24</sup>.

Em estudo longitudinal, Di Gioia et al.<sup>30</sup> também observaram diferenças na composição da MI entre pacientes com ELA comparado a indivíduos saudáveis. O filo Cyanobacteria foi mais abundante nos pacientes e parece estar envolvido na patogênese da ELA. Ademais, os autores observaram interdependência entre a abundância relativa de algumas famílias de bactérias e parâmetros clínicos de índice de massa corporal, escala funcional e capacidade vital forçada no grupo dos pacientes.

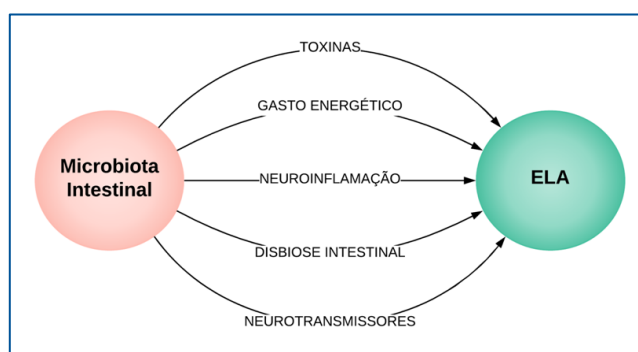
O butirato e seus derivados têm sido considerado uma molécula multifuncional com potencial terapêutico para várias doenças neurológicas. Os efeitos neuroprotetores do butirato são explicados pela sua ação na atividade mitocondrial, nos receptores GPCRs, na acetilação de histonas e na homeostase do microbioma intestinal<sup>36</sup>. Em estudo experimental com camundongos, o butirato teve ação antiinflamatória em cultura primária de células da micróglia com inflamação induzida por LPS. Sua ação antiinflamatória decorreu da inibição da via de sinalização do fator nuclear kappa beta ( $\text{NF}\kappa\beta$ ). Provavelmente, isso está relacionado à capacidade do butirato de inibir as histonas desacetilases e promover a expressão de genes relacionados a vias antiinflamatórias<sup>37</sup>.

Ryu et al.<sup>38</sup> demonstraram que a administração de fenilbutirato em camundongos com ELA (G93A) é capaz de lentificar a morte do neurônio motor por modular várias vias transcricionais e pós-traducionais. Um exemplo dessas vias perpassa pela inibição das HDAC. Em outro estudo, foi verificado que camundongos com ELA (G93A) apresentam disbiose intestinal e enfraquecimento da junção entre as células epiteliais do intestino. Os camundongos que foram tratados com butirato de sódio (concentração de 2% na água) perderam menos peso e sobreviveram mais, comparado aos do grupo controle. Ademais, houve correção da disbiose e diminuição da permeabilidade intestinal dos camundongos tratados com butirato, além do aumento na abundância de bactérias produtoras de butirato na MI desses animais<sup>39</sup>.

Em estudo clínico Fase 2 realizado com 26 pacientes com ELA, durante 20 semanas, o uso do fenilbutirato de sódio, um AGCC, se mostrou seguro e tolerado, em doses de 9 a 21g/dia. Adicionalmente, observou-se que a menor dose de 9 g/dia foi eficiente para aumentar o padrão de acetilação de histonas<sup>40</sup>. Um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, com 177 pacientes com ELA definida demonstrou que a suplementação oral de fenilbutirato de sódio em associação com o ácido tauroursodeoxicólico, por 24 semanas, contribuiu para lentificação do declínio

funcional em pacientes com ELA, avaliado pela escala funcional revisada (ALSFRS-R)<sup>41</sup>.

Apesar dos estudos em relação a MI em pacientes com ELA serem escassos<sup>42</sup>, McCombe et al.<sup>3</sup> publicaram uma revisão narrativa discorrendo sobre o possível papel da MI na patogênese da ELA (Figura 6). Nessa revisão, alguns pontos são elencados: 1) Algumas bactérias da MI podem produzir toxinas como, por exemplo, o LPS. Em caso de disbiose intestinal e aumento da permeabilidade intestinal, essas toxinas podem atravessar a barreira intestinal e entrar no organismo. Algumas delas chegam ao sistema nervoso onde desempenham ações neurotóxicas; 2) Pacientes com ELA podem apresentar alterações na homeostase energética, como o hipermetabolismo e maior perda de peso. Estudos mostram que o gasto energético de repouso tem relação positiva com a quantidade de bactérias intestinais e relação negativa com a abundância de Firmicutes<sup>3</sup>. Isso sugere que a redução de Firmicutes pode contribuir para maior gasto energético e maior perda de peso nesses pacientes; 3) Pacientes disfágicos com ELA apresentam baixa ingestão alimentar. A deficiência de energia e nutrientes essenciais pode modificar a composição da MI, como já visto em pacientes com anorexia nervosa; 4) A ativação crônica da micróglia e a neuroinflamação progressiva fazem parte da patogênese da ELA. A disbiose leva a um estado inflamatório e pode influenciar o sistema imunológico dos pacientes com ELA, contribuindo para a progressão da doença; 5) Pacientes com ELA podem apresentar alterações gastrointestinais (retardo no esvaziamento gástrico, atraso no trânsito intestinal, constipação intestinal). É possível que a disbiose intestinal tenha efeito sobre os neurônios entéricos e contribuam para o surgimento ou agravamento dessas alterações; 6) A MI produz neurotransmissores circulantes que, com o eixo microbiota-intestino-cérebro, podem contribuir para depressão, alterações cognitivas e comportamentais, as quais podem ser observadas em pacientes com ELA<sup>3</sup>.



**Figura 6** – Possíveis associações da microbiota intestinal na patogênese e na progressão da ELA. Fonte: os autores.

### MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA ELA

A ELA é uma doença multifatorial e terapias alternativas podem ser úteis no seu tratamento<sup>43</sup>. Considerando a função e a interação da MI com o hospedeiro, assim como sua possível relação na patogênese e progressão da ELA, a modulação da MI nos pacientes com ELA parece ser um alvo terapêutico

importante, podendo ser feita mediante dieta, prebióticos, probióticos, posbióticos e transplante fecal.

### Dieta

A dieta tem um impacto imediato na composição da MI. No entanto, a abordagem dietética para modulação da MI deve ser instituída em longo prazo. Isso porque modificações dietéticas de curto prazo causam mudanças rápidas na composição da MI, mas a magnitude dessas mudanças ainda é insuficiente para mudar o enterótipo do indivíduo<sup>27</sup>. No geral, fala-se que uma dieta rica em vegetais e pobre em carboidratos refinados e *fast foods* favorece uma MI equilibrada (eubiose). Paralelamente, evidências apontam que uma dieta rica em frutas e hortaliças está associada a um melhor estado funcional nos pacientes com ELA<sup>44</sup>. Entretanto, é importante lembrar que, em pacientes com ELA, a implementação de qualquer dieta que venha favorecer a MI deve, também, estar associada a um adequado aporte energético<sup>3</sup>. Dietas hipercalóricas podem beneficiar os pacientes com ELA<sup>45</sup> e a variedade da dieta contribui para um microbioma mais diverso<sup>46</sup>.

### Prebióticos

Prebióticos são compostos alimentares não digeríveis que conferem benefícios à saúde do hospedeiro mediante modulação da MI<sup>47</sup>. Esses compostos são seletivamente fermentáveis por bactérias intestinais, induzindo o crescimento de bactérias benéficas e a produção de AGCC. Os prebióticos mais comuns são oligofrutose, inulina, galactoligossacarídeos, oligossacarídeos do leite materno e lactulose. Estão presentes em trigo, cebolas, bananas, mel, alho, alho-poró, chicória e, ainda, podem ser adicionados em alimentos<sup>48</sup>. Leguminosas como ervilha e grão-de-bico também são ricas em fibras fermentáveis e melhoram a barreira e a MI<sup>49</sup>. O uso de prebióticos pode ser uma estratégia nutricional útil em pacientes com ELA, apesar da carência de ensaios clínicos sobre prebióticos nessa população<sup>3</sup>.

### Probióticos

Probióticos são linhagens vivas de microrganismos selecionados que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios de saúde ao hospedeiro. As cepas probióticas devem atender aos critérios estabelecidos de segurança, funcionalidade e utilidade tecnológica<sup>47</sup>. Embora algumas cepas tenham propriedades únicas que conferem certas atividades neurológicas, imunológicas e antimicrobianas, tem-se reconhecido que diferentes cepas podem atuar de forma semelhante e sinérgica, especialmente no que diz respeito à resistência à colonização, regulação do trânsito intestinal ou normalização da disbiose<sup>48</sup>. A suplementação com probióticos pode ser uma estratégia coadjuvante na prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas<sup>50</sup>. Na ELA, o uso de probióticos tem sido destacado com uma das terapias inovadoras<sup>51</sup>. Ainda não existem evidências de quais cepas probióticas seriam

mais indicadas para suplementação em pacientes com ELA. Ensaios clínicos precisam ser realizados, considerando fisiopatologia da doença, eficácia específica da(s) cepa(s) probiótica(s), qualidade, formulação e posologia do produto<sup>52</sup>.

### Posbióticos

Os posbióticos são subprodutos ou metabólitos gerados pela fermentação de bactérias probióticas, como as do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. São exemplos de posbióticos: AGGC, enzimas, peptídeos, ácidos teicóicos, muropeptídeos do peptidoglicano, endo e exopolissacarídeos, proteínas da superfície celular, vitaminas, plasmalogênios e ácidos orgânicos. Acredita-se que esses subprodutos também promovam a saúde do hospedeiro e sejam uma alternativa terapêutica segura<sup>15</sup>. Apesar dos mecanismos de ação dos posbióticos ainda não serem totalmente compreendidos, tem-se a hipótese de que esses subprodutos podem influenciar várias vias celulares do hospedeiro, incluindo proliferação, diferenciação, migração e morte celular<sup>53</sup>.

Juntamente com os prebióticos e probióticos, os posbióticos auxiliam no tratamento da disbiose intestinal e, por conseguinte, promovem melhor funcionamento do trato gastrointestinal, do sistema imunológico e do sistema nervoso<sup>49</sup>. O AGGC butirato, considerado um posbiótico, teve efeito benéfico na restauração da disbiose intestinal e no aumento da sobrevivência em camundongos com ELA (G93A)<sup>39</sup>. Por isso, pode ser plausível a adição de butirato à dieta de pacientes com ELA<sup>3</sup>. O posbiótico fenilbutirato, citado anteriormente, já teve efeitos benéficos demonstrados em alguns ensaios clínicos realizados com modelos animais ou pacientes com ELA<sup>38,40,41</sup>.

A MI é capaz de produzir e metabolizar sais biliares secundários. Um deles é o ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA), também considerado um posbiótico. O TUDCA melhora a função de barreira intestinal, altera a composição da MI<sup>54</sup> e tem efeitos antiapoptóticos, antiinflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores<sup>55</sup>. Em ensaio clínico randomizado duplo-cego com pacientes com ELA, observou-se que o uso do TUDCA foi bem tolerado e foi associado com menor deterioração do estado funcional dos pacientes, quando comparado ao placebo<sup>56</sup>. Esse fato também demonstra outra possibilidade terapêutica de posbiótico na ELA.

### Transplante de Microbiota Fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na transferência da microbiota fecal de doadores saudáveis para receptores afetados. Apesar da transferência fecal de um indivíduo para outro seja relatada na antiga medicina chinesa, essa prática só ressurgiu séculos depois como possibilidade terapêutica mais eficiente na enterocolite pseudomembranosa<sup>57</sup> e na infecção recorrente por *C. difficile*<sup>58</sup>. Atualmente, o TMF tem sido alvo de diversos ensaios clínicos envolvendo distúrbios neurológicos, psiquiátricos, neoplásicos, autoimunes/inflamatórias, infecciosas, gastrointestinais e cardiometabólicas<sup>59</sup>. O TMF tem surgido como uma



estratégia promissora para restaurar a disbiose intestinal envolvida com a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas<sup>60</sup>. Pesquisas envolvendo o TMF ainda enfrentam inúmeros desafios, quanto a forma de administração, resistência de colonização do receptor, efeitos adversos, custo-efetividade e padronização de protocolos<sup>59</sup>. Em revisão recente sobre TMF em distúrbios neurológicos<sup>61</sup>, autores discutem 34 estudos com humanos ou modelos animais. Segundo esses autores, vários estudos animais suportados por alguns relatos de caso sugerem efeitos positivos do TMF para esclerose múltipla e doença de Parkinson. Em relação à epilepsia, síndrome de Tourette, neuropatia diabética, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer e síndrome de Guillain-Barré ainda há limitações de estudos e evidências. Ainda não há ensaios clínicos publicados sobre o TMF em pacientes com ELA, embora esse tratamento já tenha sido proposto para essa população<sup>3</sup>. Foi publicado o protocolo do primeiro ensaio clínico (multicêntrico randomizado, duplo-cego) (*FETRALS Study Protocol*)<sup>62</sup>, utilizando o TMF como intervenção terapêutica na ELA em estágio inicial, mas com resultados ainda a serem divulgados.

## REFERÊNCIAS

- Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome - a potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol.* 2018;9:1835. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835>
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):260-70. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
- McCombe PA, Henderson RD, Lee A, Lee JD, Woodruff TM, Restuadi R, et al. Gut microbiota in ALS: possible role in pathogenesis? *Expert Rev Neurother.* 2019;19(9):785-805. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1623026>
- Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2017;46:77-89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal.* 2019;27(3):623-31. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012>
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A Changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>
- Clarke G, Sandhu KV, Griffin BT, Dinan TG, Cryan JF, Hyland NP. Gut Reactions: Breaking down xenobiotic-microbiome interactions. *Pharmacol Rev.* 2019;71(2):198-224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
- Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, Salminen S, Collado MC. Shaping microbiota during the first 1000 days of life. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:3-24. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2018\\_312](https://doi.org/10.1007/5584_2018_312)
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823-36. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325-40. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- Venegas DP, la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;20:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Amoroso C, Perillo F, Strati F, Fantini MC, Caprioli F, Facciotti F. The role of gut microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation. *Cells.* 2020;9(5):1234. <https://doi.org/10.3390/cells9051234>
- Yadav M, Verma MK, Chauhan NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol.* 2018;200(2):203-17. <https://doi.org/10.1007/s00203-017-1459-x>
- Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>
- Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, et al. Butyrate: A double-edged sword for health? *Adv Nutr.* 2018;9(1):21-9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- Lin MY, de Zoete MR, van Putten JP, Strijbis K. Redirection of epithelial immune responses by short-chain fatty acids through inhibition of histone deacetylases. *Front Immunol.* 2015;6:554. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00554>
- Li M, van Esch BCAM, Henricks PAJ, Folkerts G, Garssen J. The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor  $\alpha$ -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs. *Front Pharmacol.* 2018;9:533. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00533>
- Yang G, Chen S, Deng B, Tan C, Deng J, Zhu G, et al. Implication of G protein-coupled receptor 43 in intestinal inflammation: a mini-review. *Front Immunol.* 2018;9:1434. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01434>
- Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki SI, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 (Suppl 2):251-62. PMID: 18812643
- Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A,

- Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*. 2009;31(4):677-689. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>
24. Marietta E, Horwath I, Taneja V. Microbiome, immunomodulation, and the neuronal system. *Neurotherapeutics*. 2018;15:23-30. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0601-4>
25. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(4):e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>
26. Wang HX; Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J*. 2016;129(19):2372-2380. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667>
27. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1679. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081679>
28. Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi JP, Melton P, Liesz A, Wilmes P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Curr Opin Neurobiol*. 2020;61:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.009>
29. Sasmita AO. Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration. *Rev. Neurosci*. 2019;30:795-805. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0005>
30. Di Gioia D, Cionci NB, Baffoni L, Amoruso A, Pane M, Mogna L, et al. A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Med*. 2020;18(1):153. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01607-9>
31. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4)
32. Gois AM, Mendonça DMF, Freire MAM, Santos JR. In vitro and in vivo models of amyotrophic lateral sclerosis: an updated overview. *Brain Res Bull*. 2020;159:32-43. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.03.012>
33. Bonifacino T, Zerbo RA, Balbi M, Torazza C, Frumento G, Fedele E, et al. Nearly 30 years of animal models to study amyotrophic lateral sclerosis: a historical overview and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12236. <https://doi.org/10.3390/ijms222212236>
34. Wu S, Yi J, Zhang YG, Zhou J, Sun J. Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Physiol Rep*. 2015;3(4):e12356. <https://doi.org/10.14814/phy2.12356>
35. Fang X, Wang X, Yang S, Meng F, Wang X, Wei H, et al. Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing. *Front Microbiol*. 2016;7:1479. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01479>
36. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016;625:56-63. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009>
37. Huuskonen J, Suuronen T, Nuutinen T, Kyrylenko S, Salminen A. Regulation of microglial inflammatory response by sodium butyrate and short-chain fatty acids. *Br J Pharmacol*. 2004;141(5):874-80. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705682>
38. Ryu H, Smith K, Camelo SI, Carreras I, Lee J, Iglesias AH, et al. Sodium phenylbutyrate prolongs survival and regulates expression of anti-apoptotic genes in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *J Neurochem*. 2005;93(5):1087-98. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03077.x>
39. Zhang YG, Wu S, Yi J, Xia Y, Jin D, Zhou J, et al. Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39(2):322-36. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.12.014>
40. Cudkovic ME, Andres PL, Macdonald SA, Bedlack RS, Choudry R, Brown Jr. RH, et al. Phase 2 study of sodium phenylbutyrate in ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(2):99-106. <https://doi.org/10.1080/17482960802320487>
41. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maisei S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-tauroursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(10):919-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916945>
42. Wright ML, Fournier C, Houser MC, Tansey M, Glass J, Hertzberg VS. Potential role of the gut microbiome in ALS: a systematic review. *Biol Res Nurs*. 2018;20(5):513-21. <https://doi.org/10.1177/1099800418784202>
43. Cai M, Yang EJ. Complementary and alternative medicine for treating amyotrophic lateral sclerosis: A narrative review. *Integr Med Res*. 2019;8(4):234-9. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2019.08.003>
44. Nieves JW, Gennings C, Factor-Litvak P, Hupf J, Singleton J, Sharf V, et al. Association between dietary intake and function in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2016;73(12):1425-32. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3401>
45. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, Glass J, Tandan R, Simpson EP, et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383(9934):2065-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60222-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60222-1)
46. Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab*. 2016;5(5):317-20. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.02.005>
47. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
48. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - Probiotics and Prebiotics. *World Gastroenterology Organisation*, 2017. 35p. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182549092>
49. Maguire M, Maguire G. Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*. 2019;30(2):179-201. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0024>
50. Kuraszkiewicz B, Goszczyńska H, Podsiadły-Marczykowska T, Piotrkiewicz M, Andersen P, Gromicho M, et al. Potential Preventive Strategies for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci*. 2020;14:428. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00428>
51. Liscic RM, Alberici A, Cairns NJ, Romano M, Buratti E. From basic research to the clinic: innovative therapies for ALS and FTD in the pipeline. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00373-9>
52. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205>
53. Russo E, Giudici F, Fiorindi C, Ficari F, Scaringi S, Amedei A. Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2019;10:2754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>
54. Wang W, Zhao J, Gui W, Sun D, Dai H, Xiao L, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Pharmacol*. 2018;175(3):469-84. <https://doi.org/10.1111/bph.14095>
55. Daruich A, Picard E, Boatright JH, Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis*. 2019;25:610-24. PMID: [32817734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817734/)
56. Elia AE, Lalli S, Monsurro MR, Sagnelli A, Taiello AC, Reggiori B, et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):45-52. <https://doi.org/10.1111/ene.12664>
57. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44:854-9. PMID: [13592638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13592638/)
58. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>

59. Leshem A, Horesh N, Elinav E. Fecal Microbial Transplantation and its potential application in cardiometabolic syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1341. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01341>
60. Tilocca B, Pieroni L, Soggiu A, Britti D, Bonizzi L, Roncada P, et al. Gut-brain axis and neurodegeneration: state-of-the-art of meta-omics sciences for microbiota characterization. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4045. <https://doi.org/10.3390/ijms21114045>
61. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:98. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00098>
62. Mandrioli J, Amedei A, Cammarota G, Niccolai E, Zucchi E, D'Amico R, et al. FETR-ALS Study Protocol: A randomized clinical trial of fecal microbiota transplantation in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:1021. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01021>

---

**Conflitos de interesse:** Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

**Contribuição individual dos autores:**

Concepção e desenho do estudo: LLL, METDJr, SHLV, JBN

Coleta de dados: MCDV, LLL

Redação do manuscrito: MCDV, LLL

Revisão crítica do texto: ELR, METDJr, JBN

Aprovação final do manuscrito\*: MCDV, SHLV, ELR, METDJr, JBN, LLL

Responsabilidade geral pelo estudo: LLL

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

**Informações sobre financiamento:** não se aplica.