



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

JULIANA LIMA MARCIANO

MARIÁH AVILA SANTOS

Microbiota intestinal associada a doença de Alzheimer: Uma revisão sistemática

Trabalho de conclusão de curso apresentado
pelo curso de Nutrição da Universidade do Sul
de Santa Catarina.

Orientadora: Roberta Juliano Ramos

FLORIANÓPOLIS

2023

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, um termo geral para perda de memória e outras habilidades cognitivas graves, o suficiente para interferir com a vida diária. Acredita-se que a DA se desenvolve de múltiplos fatores, sendo assim não há uma única causa da doença. Esses fatores podem ser genéticos, de estilo de vida ou de ambiente. Dessa maneira, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na regulação das funções e do comportamento do cérebro do hospedeiro por meio do chamado eixo microbiota-intestino-cérebro. Fatores como o uso de antibióticos, a administração de probióticos, infecção por patógenos, hábitos alimentares, podem afetar a microbiota intestinal e consequentemente a função deste órgão, e têm o potencial de influenciar o comportamento cognitivo do indivíduo e aumentar o risco de desenvolver doenças, como a doença de Alzheimer. Foi realizada uma revisão bibliográfica com as bases de dados com a base de dados do PubMed e Scielo, utilizou-se artigos dos últimos cinco anos escritos em português e inglês. Foram avaliados estudos com suplementação de probióticos e a interação microbiota-cérebro. Em conclusão, a doença de Alzheimer apresenta relação com a microbiota intestinal, que desempenha um importante papel, assim como a intervenção de probióticos, pode agir de forma positiva nestes pacientes. Compreender a influência desta relação complexa pode abrir caminho para novas estratégias de tratamento na DA.

Palavras chaves: microbiota intestinal; doença de Alzheimer; probióticos; bactéria intestinal;

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, a general term for the loss of memory and other severe cognitive abilities, sufficient to interfere with daily life. AD is believed to develop from multiple factors, and thus, there isn't a single cause of the disease. These factors can be genetic, lifestyle-related, or environmental. Thus, the intestinal microbiota plays a fundamental role in regulating the functions and behavior of the host's brain through the so-called microbiota-gut-brain axis. Factors such as antibiotic use, probiotic administration, pathogen infections, and dietary habits can affect the intestinal microbiota and consequently the function of this organ, potentially influencing an individual's cognitive behavior and

increasing the risk of developing diseases such as Alzheimer's. A literature review was conducted using PubMed and Scielo databases, focusing on articles from the last five years in Portuguese and English. Studies on probiotic supplementation and the microbiota-brain interaction were evaluated. In conclusion, Alzheimer's disease is linked to the intestinal microbiota, which plays a significant role. Probiotic intervention can positively impact these patients. Understanding the influence of this complex relationship may pave the way for new treatment strategies in AD.

Keywords: gut microbiota; Alzheimer's disease; probiotics; gut bacteria.

INTRODUÇÃO

Alzheimer é um tipo de demência que afeta a memória, pensamento e comportamento. A doença é a causa mais comum de demência, um termo geral para perda de memória e outras habilidades cognitivas graves, o suficiente para interferir com a vida diária. O Alzheimer é responsável por 60-80% dos casos de demência (Alzheimer 's association ,2019).

Retratado pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer quando descreveu o caso de Auguste Deter, uma mulher de 51 anos que desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, desorientação e distúrbio de linguagem. A avaliação neuropatológica do Alzheimer mostrou atrofia cerebral difusa e “alterações específicas nos aglomerados de células corticais”. (Moller e Graeber, 1998). E estima-se que existam no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas com a Doença de Alzheimer. No Brasil, há cerca de 1,2 milhão de casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico. (ABRAZ, 2023)

Acredita-se que a doença de Alzheimer (DA) não possui causa única, sendo uma doença multifatorial. Alguns dos fatores que podem levar ao Alzheimer são fatores genéticos, estilo de vida e ambiente. O maior fator de risco para a doença ter 65 anos ou mais, mas embora aumente o risco, o envelhecimento não é uma causa direta do Alzheimer. O histórico familiar e hereditariedade do indivíduo também são fatores de risco para o Alzheimer (Alzheimer 's association, 2019).

No que tange ao diagnóstico da doença, foram encontrados marcadores biológicos que podem contribuir para aprimorar estes diagnósticos da Doença de Alzheimer (DA). Estes marcadores que agora fazem parte da investigação clínica são as proteínas beta-amiloide e a fosfo-tau. A proteína beta-amiloide representa um dos elementos patológicos distintivos dessa enfermidade, normalmente produzida no cérebro. Existem evidências que indicam que quantidades ínfimas dessa proteína são essenciais para a manutenção da viabilidade dos neurônios. Em circunstâncias usuais, a beta-amiloide é depurada pelo líquido, entretanto, na DA, sua acumulação no cérebro resulta na diminuição de sua concentração no líquido. Paralelamente, ocorre a fosforilação da proteína tau, culminando na formação de emaranhados neuro fibrilares intraneuronais, uma característica patológica bem documentada na Doença de Alzheimer. Com a morte neuronal, a fosfo-tau é eliminada pelo líquido, ocasionando um aumento em sua

concentração. Portanto, na DA, ocorre uma redução na concentração de beta-amiloide e um aumento na concentração de fosfo-tau no líquido. (ABRAZ,2023).

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na regulação das funções e do comportamento do cérebro do hospedeiro, por meio do chamado eixo microbiota-intestino-cérebro. Vários fatores como o uso de antibióticos, a administração de probióticos, infecção por patógenos, hábito alimentar e outros podem afetar a microbiota intestinal e consequentemente a função deste órgão, e tem o potencial de influenciar o comportamento cognitivo do indivíduo e aumentar o risco de desenvolver doenças como a doença de Alzheimer (DA). (Minter et al., 2016).

A conexão entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central se estabelece devido à capacidade de interação entre o trato gastrointestinal e o encéfalo por meio das vias neuronais ou de compostos químicos que transpõem a barreira hematoencefálica. Notavelmente, o nervo vago estabelece uma ligação entre os neurônios entéricos e os do sistema nervoso central. A microbiota intestinal produz substâncias como monoaminas e aminoácidos que, por meio do sistema linfático e vascular, alcançam os neurônios centrais e têm a capacidade de afetar sua atividade, com possíveis implicações no comportamento. Além disso, as bactérias do intestino são suscetíveis às mensagens enviadas pelo cérebro sob a forma de neurotransmissores. Assim, os centros do tronco encefálico podem regular diversas funções intestinais e transmitir sinais para outras áreas cerebrais, como o tálamo e regiões corticais. Adicionalmente, o sistema nervoso entérico pode estabelecer comunicação com o sistema nervoso central por meio das bactérias intestinais. (Angelucci et al, 2019)

Dentro desse contexto, o objetivo desta revisão foi investigar a relação entre a microbiota intestinal e a doença de Alzheimer, examinando a influência de diferentes tipos de bactérias intestinais na fisiopatologia da doença, analisando fatores-chave, como hábitos alimentares, ambiente, idade e administração de probióticos.

METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura usando as bases de dados do PubMed e Scielo. Realizou-se buscas por artigos publicados entre 2019 e 2023, em

português e inglês, usando os seguintes termos de busca: "gut microbiota", "alzheimer 's disease", "probiotics", "gut bacteria". Não foram encontrados artigos em português.

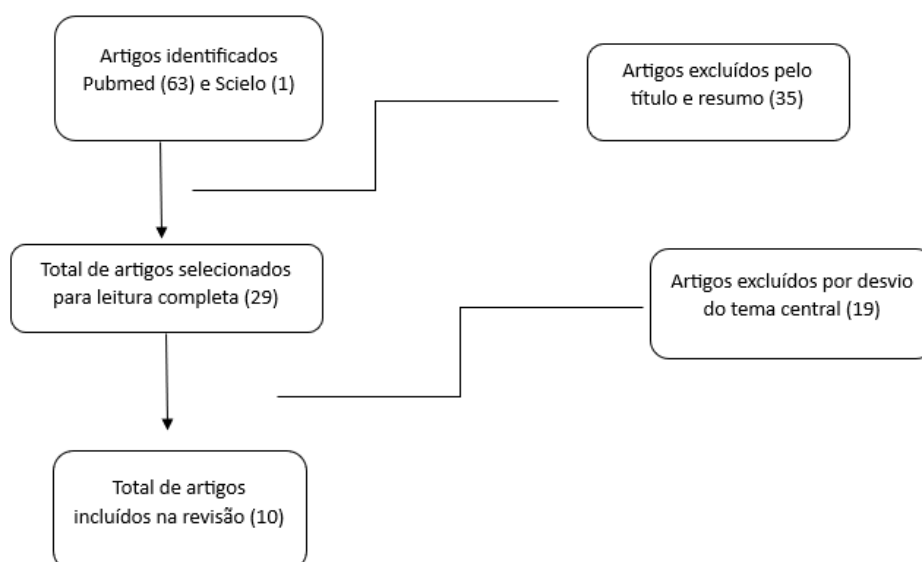
A seleção dos artigos foi realizada com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos com indivíduos com a doença de Alzheimer, estudos de intervenção que avaliam o efeito dos probióticos na doença de Alzheimer, e estudos que examinam a relação entre a microbiota intestinal e a doença de Alzheimer.

Foram excluídos os estudos que abordavam outros tipos de doenças neurodegenerativas, bem como estudos que não tenham foco na microbiota intestinal ou em probióticos, revisões sistemáticas e artigos repetidos.

RESULTADOS

Ao final da pesquisa, 10 artigos foram selecionados para compor essa revisão, conforme detalhado no quadro 1. O fluxograma dos estudos incluídos pode ser visualizado na Figura 1. Todos os artigos analisaram a relação da microbiota intestinal com a doença de Alzheimer.

Figura 1: Fluxograma da etapa de seleção dos artigos



Concluída a seleção de artigos, foi elaborada uma tabela para a revisão com os dados de Título/Autor/Ano, Metodologia, Objetivo e Resultados.

Quadro 1: Principais informações obtidas nos artigos científicos sobre microbiota intestinal associada a doença de Alzheimer.

Autor/Ano	Metodologia	Objetivo	Resultados
Nagpal et al., 2020	Estudo piloto cruzado, randomizado, duplo-cego e uni cêntrico, antes e após 6 semanas de intervenção da Dieta Cetogênica com Restrição de Carboidratos Moderada (MMKD) e da American Heart Association Diet (AHAD) e determinamos sua correlação com marcadores de Doença de Alzheimer (DA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e bactérias intestinais.	O objetivo deste estudo é investigar o microbioma fúngico intestinal em pacientes com DCL (Doença de Alzheimer), enquanto avalia o impacto da Dieta Cetogênica com Restrição de Carboidratos Moderada (MMKD) nesse microbioma, juntamente com biomarcadores de DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a rede de interações entre fungos e bactérias intestinais. O estudo busca identificar assinaturas específicas do microbioma em MCI (Comprometimento Cognitivo Leve) e entender como essas assinaturas se relacionam com bactérias intestinais e biomarcadores de DA. Além disso, pretende demonstrar como o MMKD influencia de maneira distinta o microbioma intestinal e as redes de interação fúngica-bacteriana em associação com os biomarcadores de DA no LCR, tanto em indivíduos com quanto sem MCI.	Em comparação com os congêneres NC (cognitivamente normal), os pacientes com CCL (comprometimento cognitivo leve) têm maior proporção das famílias Sclerotiniaceae, Phaffomycetaceae, Trichocomaceae, Cystofilobasidiaceae, Togniniaceae e gêneros Botrytis, Kazachstania, Phaeoacremonium e Cladosporium e menor abundância de Meyerozyma. Táxons fúngicos específicos exibem conjuntos de correlações distintos com marcadores de DA e bactérias intestinais em indivíduos com ou sem CCL. MMKD induz efeito mais amplo sobre a diversidade fúngica em indivíduos com CCL e aumenta Agaricus e Mrakia enquanto diminui Saccharomyces e Claviceps com resposta diferencial em indivíduos com ou sem CCL.
Verhaar et al., 2022	Foram incluídos 170 pacientes da Coorte de Demência de Amsterdã, compreendendo 33 com	Investigar associações entre a composição da microbiota intestinal e biomarcadores de DA	A predição de aprendizado de máquina para amiloide e p-tau a partir da composição da microbiota teve melhor

Quadro 1: Principais informações obtidas nos artigos científicos sobre microbiota intestinal associada a doença de Alzheimer. 8

	demência de DA (66 ± 8 anos, 46%F, minixame do estado mental (MEEM) 21[19-24]), 21 com DCL (64 ± 8 anos, 43%F, MEEM 27[25-29]) e 116 com DF (62 ± 8 anos, 44%F, MEEM 29[28-30]). Amostras fecais foram coletadas e a composição do microbioma intestinal foi determinada usando sequenciamento 16S rRNA	usando modelos de aprendizado de máquina em pacientes com demência da DA, comprometimento cognitivo leve (CCL) e declínio cognitivo subjetivo (DF).	desempenho com AUCs de 0,64 e 0,63. Os micróbios mais bem classificados incluíram várias espécies produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA). Maior abundância de [Clostridium] leptum e menor abundância de [Eubacterium] ventriosum group spp., Lachnospiraceae spp., Marvinbryantia spp., Monoglobus spp., [Ruminococcus] torques group spp., Roseburia hominis e Christensenellaceae R-7 spp., foi associada com maiores chances de positividade amiloide. Encontramos associações entre menor abundância de Lachnospiraceae spp., Lachnoclostridium spp., Roseburia hominis e Bilophila wadsworthia e maiores chances de p-tau positivo.
Zhou et al., 2021	As amostras fecais de 60 pacientes com DA (30 com sintomas neuropsiquiátricos (SNP) e 30 sem sintomas neuropsiquiátricos (SNP) e 32 controles saudáveis (HC) foram coletadas e analisadas por sequenciamento de RNA ribossômico 16S. As variações funcionais da microbiota intestinal foram previstas usando Investigação Filogenética de Comunidades por Reconstrução de Estados Não Observados. A correlação entre diferentes táxons bacterianos e medidas cognitivas Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Classificação	Investigar a composição da microbiota intestinal em pacientes com DA e sua associação com função cognitiva e sintomas neuropsiquiátricos (SNP).	A composição microbiana fecal dos pacientes com DA foi bastante distinta da HC. Bifidobacterium, Sphingomonas, Lactobacillus e Blautia foram enriquecidos, enquanto Odoribacter, Anaerobacterium e Papillibacter foram reduzidos. Pacientes com DA com SNP apresentaram diminuição de Chitinophagaceae, Taibaiella e Anaerobacterium em comparação com aqueles sem SNP. As vias funcionais foram diferentes entre DA e HC, e entre pacientes com DA com e sem SNP. A análise de correlação mostrou que as

Continua

Quadro 1: Principais informações obtidas nos artigos científicos sobre microbiota intestinal associada a doença de Alzheimer.

	Clínica de Demência (CDR) e SNP foi analisada		esfingomonas correlacionaram-se negativamente com o MEEM; Anaerobacterium e Papillibacter correlacionaram-se positivamente com MEEM e negativamente com CDR. Cytophagia, Rhodospirillaceae e Cellvibrio correlacionaram-se positivamente com NPS, enquanto Chitinophagaceae, Taibaiella e Anaerobacterium correlacionaram-se negativamente com SNP
Ton et al., 2020	Este estudo foi desenhado como uma investigação clínica não controlada para testar os efeitos da suplementação de leite fermentado com probiótico (2 ml/kg/dia) por 90 dias em pacientes com DA que apresentam déficit cognitivo. Avaliação cognitiva, expressão de citocinas, níveis de estresse oxidativo sistêmico e biomarcadores de danos às células sanguíneas foram avaliados antes (T0) e após (T90) suplementação com kefir simbiótico.	O presente estudo tem como objetivo abordar a hipótese de que a suplementação de kefir proporcionaria benefícios cognitivos ao atenuar a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo em pacientes com DA. Os novos dados revelaram novos insights relevantes sobre os efeitos deste simbiótico na função cognitiva através de parâmetros bioquímicos, moleculares e celulares relacionados a doenças neurodegenerativas.	Quando os pacientes foram desafiados a resolver 8 testes clássicos, a maioria apresentou uma melhora acentuada na memória, nas habilidades visuoespaciais/abstracionais e nas funções executivas/linguagem. Ao final do tratamento, a análise cito métrica mostrou diminuição absoluta/relativa em vários marcadores de citocinas de inflamação e estresse oxidativo (O_2^- , H_2O_2 e $ONOO^-$, ~30%), acompanhado por um aumento na biodisponibilidade do NO (100%). Em concordância com os achados acima, usando a mesma técnica, observamos em magnitude semelhante uma melhora da oxidação de proteínas séricas, disfunção mitocondrial, dano/reparo do DNA e apoptose.
Kim et al., 2019	A alternância espontânea no labirinto em Y é um teste comportamental para aprendizagem espacial e memória de curto	O artigo tem como objetivo examinar o impacto da microbiota intestinal na patogênese da Doença de Alzheimer.	Composição da microbiota intestinal em patologia com emaranhados amiloides e neuro fibrilares ($ADLP^{APT}$) camundongos diferiram dos camundongos selvagens

	prazo. O condicionamento contextual do medo é um teste para o aprendizado espacial de longo prazo e a função da memória. O teste de campo aberto é comumente usados para avaliar comportamentos semelhantes aos da ansiedade em camundongos.		saudáveis (WT). Além disso, a ADLPAPTO camundongos apresentaram perda da integridade da barreira epitelial e inflamação intestinal crônica e sistêmica. Transferência frequente e transplante da microbiota fecal de camundongos WT para (<i>ADLP^{APT}</i>) camundongos melhoraram a formação de placas de β amiloide e emaranhados neuro fibrilares, reatividade glial e comprometimento cognitivo. Adicionalmente, a transferência da microbiota fecal reverteu anormalidades na expressão colônia de genes relacionados à atividade de macrófagos intestinais e aos monócitos inflamatórios circulantes no sangue (<i>ADLP^{APT}</i>) camundongos receptores.
Zhuange et al., 2020	Foi conduzida uma análise de randomização mendeliana bidirecional com duas amostras, usando variantes genéticas de estudos de associação genômica como instrumentos para investigar as relações entre microbiota intestinal, metabólitos na doença de Alzheimer (DA)	O objetivo deste estudo era identificar as relações de causa e efeito entre a microbiota intestinal, metabólitos e distúrbios neuropsiquiátricos, como na doença de Alzheimer.	Associações genéticas sugestivas foram encontradas, indicando que a bactéria <i>Blautia</i> e níveis elevados de ácido γ-aminobutírico (GABA) estão associados a um menor risco de doença de Alzheimer (DA). Os distúrbios neuropsiquiátricos também afetam a composição da microbiota intestinal.

Fei et al., 2023	Estudo de um ensaio piloto randomizado controlado (ECR).	O estudo teve como propósito investigar os efeitos da suplementação de probióticos em diversos comportamentos neurais em idosos com comprometimento cognitivo leve (MCI), sendo dividido em dois grupos um consumindo probióticos e outro placebo por 12 semanas.	Foram registradas várias pontuações em escalas, medidas da microbiota intestinal e indicadores sorológicos antes e após o tratamento. Após as 12 semanas, o grupo que recebeu probióticos apresentou melhorias na função cognitiva e na qualidade do sono em comparação com o grupo controle, e essas mudanças foram associadas a alterações na microbiota intestinal.
Kim et al., 2021	Estudo ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego.	Investigar o impacto do consumo de probióticos na saúde intestinal e cerebral de idosos com mais de 65 anos que consumiram placebo ou probióticos contendo <i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 e <i>Bifidobacterium longum</i> BORI durante 12 semanas.	O grupo que consumiu probióticos demonstrou melhorias significativas na flexibilidade mental e nos níveis de estresse em comparação com o grupo que recebeu placebo. Além disso, os probióticos aumentaram significativamente os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no sangue. É importante destacar as mudanças significativas na microbiota intestinal provocadas pelos probióticos (<i>Eubacterium</i> e <i>Clostridiales</i>). Em resumo, os probióticos melhoram a flexibilidade mental e reduzem o estresse em idosos saudáveis, enquanto também causam alterações na microbiota intestinal.
Cammann et al., 2023	Estudo de análises de pontuação de risco poligênico, meta-análise, análise de regressão linear	Estudo teve como objetivo utilizar o programa PRSice-2 para calcular escores de risco poligênico (PRS) em 119 gêneros de microbiomas de uma amostra	Dos 119 gêneros mostraram associação significativa com a DA, identificando seis como potenciais gêneros de risco (<i>Alistipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Sutterella</i>) e 14

		descoberta (ADc12) em relação ao diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA), sendo realizado em 119 gêneros.	como possíveis gêneros protetores. O gênero de risco mais significativo foi bacteroide, enquanto o gênero protetor mais destacado foi Intestinibacter. Esses resultados indicam uma associação entre a composição do microbioma e a DA, destacando gêneros específicos como potenciais contribuintes ou protetores.
Bonfili et al., 2022	Este estudo investigou os efeitos da administração crônica de SLAB 51 no metabolismo lipídico de ratinhos 3xTg-AD e seus homólogos selvagens.	Teve como objetivo abordar o comprometimento do metabolismo cerebral do colesterol, presente tanto no envelhecimento quanto na doença de Alzheimer (DA). E saber se os probióticos, especialmente a formulação de múltiplas cepas (SLAB 51), surgiram como uma estratégia promissora e segura para modular a microbiota intestinal.	Após a administração de probióticos em camundongos com doença de Alzheimer (DA), houve inibição da biossíntese do colesterol, envolvendo a proteína 1c de ligação do elemento regulador do esterol e as vias mediadas pelos receptores X do fígado. A diminuição das concentrações plasmáticas e cerebrais de 27-hidroxicolessterol, juntamente com o aumento da expressão cerebral de colesterol 24S-hidroxilase, indica influência nas vias alternativas de síntese de ácidos biliares. O aumento do ácido araquidônico no plasma sugere interações dinâmicas em uma resposta inflamatória complexa, com ácidos graxos poli-insaturados competindo e cooperando simultaneamente na resolução da inflamação.

DISCUSSÃO

Esta revisão analisou 10 artigos, totalizando 365 pacientes adultos acima de 52 anos e idosos.

O estudo realizado por Nagpal et al., (2020), empregou a análise do microbioma intestinal por meio do sequenciamento genético, antes e após um período de seis semanas de intervenção com a dieta cetogênica mediterrânea modificada (MMKD) e a dieta da American Heart Association (AHAD). Não evidenciou nenhuma abordagem farmacológica eficaz adicional às orientações específicas de estilo de vida e padrão alimentar para prevenir ou melhorar MCI e DA. Ambas as dietas MMKD e AHAD registraram boa adesão e segurança. Entretanto, a avaliação por ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons (PET) indicou que somente a MMKD conseguiu aprimorar os perfis metabólicos periféricos, a perfusão cerebral e a captação cerebral de corpos cetônicos, apontando para o potencial terapêutico dessas intervenções no estilo MMKD para a prevenção de doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento.

O estudo de Zhuang et al., (2020) identificou conexões sugerindo relações causais entre certas bactérias, como *Blautia* e a família *Enterobacteriaceae* da ordem *Enterobacteriales*, e distúrbios neuropsiquiátricos, como Alzheimer (AD), esquizofrenia (SCZ) e depressão maior (MDD). Além disso, neurotransmissores como GABA e serotonina, produzidos pela microbiota intestinal, foram associados aos riscos desses distúrbios, indicando seu papel na influência da microbiota no funcionamento cerebral e comportamento.

Os resultados também sugerem que distúrbios neuropsiquiátricos, como doença de Alzheimer, podem causar alterações na composição da microbiota intestinal. Assim como no estudo Nagpal et al., (2020) ambos necessitam mais investigações para compreender os mecanismos entre a microbiota intestinal e a Doença de Alzheimer.

Já o estudo conduzido por Ton et al., (2020) teve efeitos reparadores favoráveis nos pacientes idosos com DA, na disfunção cognitiva (melhorando a memória, linguagem, funções executivas, função visual-espacial, conceituação e habilidades de abstração), inflamação sistêmica (pela redução de pró-inflamatórios).

Assim como o estudo Nagpal et al., (2020) e o estudo Zhuang et al., (2020), o estudo conduzido por Verhaar et al., (2022) apresenta várias limitações. Os intervalos de tempo entre as medições dos biomarcadores e a amostragem fecal podem ter confundido algumas associações. Embora tenha sido ajustado fatores de confusão relevantes, como idade, sexo, IMC, diabetes e uso de medicamentos. Foi demonstrado que fatores dietéticos, em particular, afetam a composição da microbiota. Como os pacientes com DA tendem a perder peso ao longo da doença, foi sugerido um declínio cognitivo poderia levar a uma menor ingestão de energia, o que também poderia afetar a composição da microbiota. É digno de nota que a maior abundância de micróbios produtores de AGCC (ácidos graxos de cadeia curta) é indicativa, mas não reflete necessariamente níveis mais elevados de SCFA no intestino ou no plasma. Para determinar esta produção é necessário sequenciamento metagenômico, o que não está presente neste estudo.

No estudo de Zhou et al., (2021) foi constatado que pacientes com doença de Alzheimer têm desequilíbrio na microbiota intestinal (disbiose). Diferentes tipos de bactérias estão ligados tanto à função cognitiva quanto aos sintomas neuropsiquiátricos. Isso sugere que certas bactérias não apenas afetam a cognição, mas também estão associadas a sintomas específicos de saúde mental. Além disso, foram encontradas diferenças nas vias metabólicas entre pacientes com Alzheimer, pessoas saudáveis e diferentes subgrupos de pacientes, indicando variações funcionais na microbiota entre os grupos.

O estudo conduzido por Bonfili et al., (2022), que investigou os impactos da administração crônica de SLAB51 (uma formulação de probióticos) no metabolismo lipídico em camundongos 3xTg-AD e seus equivalentes selvagens, evidenciou melhorias no padrão de ácidos graxos e a redução bem-sucedida da relação entre ômega 6/ômega 3. Isso confirmou de forma eficaz que a manipulação da microbiota por meio de probióticos pode positivamente modificar a composição lipídica em camundongos com DA, onde o ácido araquidônico desempenha um papel crucial nas relações entre as mudanças no perfil lipídico induzidas pelos probióticos, a sensibilidade à insulina e a inflamação.

Já o estudo de Cammann et al., (2023) identificou dois gêneros de Firmicutes como fatores de risco para DA (*Lachnospira* e *Veillonella*), sendo *Veillonella* validada na amostra de replicação. Foi relatado que pacientes com DA apresentam abundância de *Veillonella* em seu microbioma oral. No intestino, foi demonstrado que uma superabundância de espécies como

V. parvula promove inflamação intestinal ativando macrófagos através da via do receptor 4 do tipo lipopolissacarídeo.

Kim et al., (2020) analisaram que a adição de probióticos traz benefícios para aprimorar a saúde cognitiva e mental em idosos saudáveis que vivem de forma independente e apresentam mudanças na composição microbiana intestinal. Esses resultados indicam que os probióticos possuem propriedades favoráveis à saúde quando integrados a uma alimentação saudável na comunidade idosa que vive de forma independente.

Assim como o estudo Kim et al., (2020), o estudo conduzido por Fei et al., (2023) apontou resultados favoráveis a intervenção de probióticos melhorando vários comportamentos neurais, a qualidade do sono e registrou sintomas gastrointestinais. Descobriu também, que a intervenção aumentou a abundância da flora intestinal e os níveis séricos de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), o que pode ser o mecanismo subjacente aos efeitos benéficos da intervenção probiótica.

Kim, min et al., (2019) fornece novos insights sobre a relação entre o eixo intestinal, sangue e cérebro e a DA. O estudo em camundongos mostrou perda da integridade da barreira epitelial e inflamação crônica intestinal e sistêmica Além disto, a transferência e o transplante frequentes e de longo prazo da microbiota fecal de camundongos saudáveis do tipo selvagem avaliaram a deposição de beta amiloide (AB), a proteína tau, a glicose reativa e o comportamento da memória na emaranhados amilóides e neuro fibrilares (*ADLP^{APT}*).

Pode-se destacar que a diversidade microbiana de espécies e cepas entre indivíduos é bastante variável. Fatores como idade, sexo, alimentação, composição da microbiota existente, demais doenças neurodegenerativas além da Doença de Alzheimer, entre outros fatores, podem influenciar os resultados dessas investigações. O número de participantes, bem como o tempo de duração dos estudos, também é um fator de limitação importante.

A composição na integra da microbiota ainda não é totalmente conhecida, sendo que existem diversas bactérias que não foram identificadas e não se sabe qual a sua ação em humanos. Ora, a interação entre as diferentes cepas e demais microorganismos também não está totalmente clara, destacando a importância de novos estudos.

CONCLUSÃO

A análise dos artigos demonstrou que a microbiota intestinal pode ser influenciada por intervenções dietéticas e probióticas em pacientes com Doença de Alzheimer (DA). A adição de probióticos traz benefícios para aprimorar a saúde cognitiva e mental em idosos saudáveis e apresenta mudanças na composição microbiana intestinal. Além de melhorar vários comportamentos neurais e qualidade do sono. Apesar de ainda existirem limitações nos estudos, compreender a influência dessa relação complexa pode abrir caminho para novas estratégias terapêuticas e intervenções direcionadas ao tratamento e prevenção dessa doença neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

CAMMANN et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera; **Scientific reports**, volume 13, 5258, 2023. Doi: 10.1038/s41598-023-31730-5. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-023-31730-5>>. Acesso em: 20 setembro 2023.

FEI et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment; **Geriatric Nursing**, Volume 51, 2023. Doi: 10.1093/gerona/glaa090. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197457223000605?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 outubro 2023.

KIM CS et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial; **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 2021. Doi: 10.1093/gerona/glaa090. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300799/>>. Acesso em: 12 novembro 2023.

ZHUANG et al. Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder, and schizophrenia; **Journal of Neuroinflammation**, 2020. Doi: 10.1186/s12974-020-01961-8. Disponível em: <<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01961-8>>. Acesso em: 17 outubro de 2023.

BONFILI et al. Modulação da microbiota intestinal na doença de Alzheimer: foco no metabolismo lipídico; **Clinical nutrition**. Vol. 41, edição 3, P698-708, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.025> Disponível em: <[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(22\)00035-8/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(22)00035-8/fulltext)>. Acesso em: 22 setembro 2023.

ZHOU Y et al. Gut microbiota changes and their correlation with cognitive and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease; **J Alzheimers Dis**, 2021. Doi: 10.3233/JAD-201497. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33814442/>>. Acesso em: 27 de outubro de 2023.

TON et al. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: Effects of synbiotic supplementation; **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2020. Doi: 10.1155/2020/2638703. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411323/>>. Acesso em: 17 outubro 2023.

VERHAAR et al. Gut microbiota composition is related to AD pathology; **Frontiers in Immunology**, 2022. Doi: 10.3389/fimmu.2021.794519. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.794519/full>>. Acesso em: 19 outubro 2023.

KIM et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. **BMJ research fórum**. 69(2), 283–294, 2019. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-317431. Disponível em: <<https://sci-hub.se/10.1136/gutjnl-2018-317431>>. Acesso em: 5 outubro 2023.

NAGPAL et al. Gut mycobiome and its interaction with diet, gut bacteria and Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment: A pilot study; **ScienceDirect**, 2020. Doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102950. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396420303261?via%3Dihub>>. Acesso em: 9 outubro 2023.

LOPEZ et al. Alzheimer's disease. **Geriatric Neurology**, 231–255. Doi:10.1016/b978-0-12-804766-8.00013-3, 2019. Disponível em:< <https://sci-hub.se/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>>. Acesso em: 12 setembro 2022.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer's Association**. Disponível em: <<https://www.alz.org/>>. Acesso em: 12 setembro 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAz). **ABRAz - Associação Brasileira de Alzheimer**. Disponível em <<https://abraz.org.br/>>. Acesso em: 12 setembro. 2023.

ANGELUCCI F et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. **J Neuroinflammation**, 2019. Doi: 10.1186/s12974-019-1494-4. Disponível em: <<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1494-4>>. Acesso em: 12 setembro 2023.

MINTER MR et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. **Sci Rep**, 2016. Doi: 10.1038/srep30028. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep30028>>. Acesso em: 12 setembro 2023.