



BACHARELADO EM MEDICINA

**GABRIEL HOLANDA CAVALCANTI
GIOVANA CECÍLIA PEREIRA CALDAS
MARIA EDUARDA CATUNDA DO NASCIMENTO**

**DISBIOSE INTESTINAL E A PATOGÊNESE DA DOENÇA DE
ALZHEIMER: Uma revisão sistemática**

Jaboatão dos Guararapes

2025

**GABRIEL HOLANDA CAVALCANTI
GIOVANA CECÍLIA PEREIRA CALDAS
MARIA EDUARDA CATUNDA DO NASCIMENTO**

**DISBIOSE INTESTINAL E A PATOGÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: Uma
revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para o
cumprimento da disciplina de TCC II,
para obtenção de título em Bacharel em
Medicina.

Orientadora:
Prof. Dra. Ana Paula Fernandes da Silva

Jaboatão dos Guararapes

2025

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser a força vital que nos preenche, nos faz viver e ser quem somos;

A meus pais, Ivan e Gleide, que, sob muito sol, me fizeram chegar aqui, na sombra e com água fresca;

Ao meu irmão, Ismael, por desde sempre ser companhia, refúgio e parceria;

A toda minha família por sempre serem suporte e casa;

Aos meus também irmãos e pessoas especiais que a vida me trouxe, minha segunda família: Vitor, Wilma, Tais e Alina. E a todos os meus amigos que, de alguma forma, estiveram comigo nessa caminhada;

A minhas amigas, Giovanna e Eduarda, por toda parceria, amizade e por esse presente trabalho;

A minha orientadora, professora e amiga, Paulinha, por toda nossa caminhada, da primeira aula de farmacologia até todos os momentos que culminaram neste texto, você foi uma das grandes responsáveis por eu ter me tornado quem sou;

Aos meus professores: Ricardo, Pedro, Andrea, Jairo, Roberta, José Roberto. Por me fazerem querer ser um profissional melhor;

E, finalmente, aos meus professores que me ajudaram a construir a base que me fez chegar até aqui: Elisangela, Dailton, Julliermy, Fábio Jr, Janaína e, especialmente, Gleys, minha primeira professora de biologia que, com sua paixão, me fez descobrir a minha.

Gabriel Holanda

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, resiliência e amparo concedidos ao longo desta jornada, por ter me tornado uma pessoa mais empática, ter me dado força para concluir cada período do curso, e o principal, por ter ouvido todas as minhas orações e pedidos e ter ficado ao meu lado sempre. A fé e a oportunidade de seguir este caminho foram o alicerce fundamental para a concretização deste trabalho, sem ele eu jamais teria conseguido concluir essa etapa tão importante da minha vida, e hoje graças a Ele eu tenho a certeza do meu caminho e propósito nessa vida.

Aos meus pais, Maurício e Rosana, dedico meu mais profundo e sincero agradecimento, não tenho palavras para expressar o quão grata eu sou por confiarem e apostarem em mim e no meu sonho. O amor incondicional, o suporte diário e os sacrifícios feitos em prol de minha educação e formação são a verdadeira inspiração para que eu alcance meus objetivos. Este trabalho é o resultado direto do apoio inabalável que vocês me proporcionaram, sem vocês nada disso seria possível.

À minha querida Orientadora, Ana Paula Fernandes, estendo minha gratidão pela confiança depositada, pela paciência, pela dedicação incansável e, principalmente, por compartilhar seu conhecimento e direcionamento crítico. Sua orientação foi essencial para a qualidade e o rigor metodológico desta revisão, sei que não foi fácil mas sou imensamente grata por tudo que a senhora fez por nós, não só agora na orientação mas ao longo dos anos.

Aos professores do curso de medicina, que, ao longo dos anos, transmitiram com excelência não apenas o conhecimento técnico, mas também a paixão pela ciência e pela busca constante do saber. A vocês, sou grato pelas lições valiosas que moldaram meu pensamento crítico e minha trajetória profissional.

Giovanna Cecília Caldas Pereira

AGRADECIMENTOS

Concluir este trabalho é um marco que reflete não apenas o meu esforço, mas também o apoio de pessoas essenciais na minha vida. Em primeiro lugar, agradeço a Deus e Nossa Senhora, pois por meio da fé e devoção, encontrei neles forças, consolo e direção para continuar a jornada até o fim.

À minha família, minha estrutura mais sólida nesta jornada. Obrigada por me amarem incondicionalmente e por acreditarem em mim nos momentos que eu não consegui. Vocês são as raízes que sustentam minha caminhada.

À família Catunda, deixo um agradecimento que nasce do lugar mais profundo do meu coração, vocês são a minha base e meu abrigo, de vocês recebi um amor que acolhe, apoio que fortalece e presença que sustenta. cada passo dessa caminhada só foi possível porque tive, ao meu redor, a força e a delicadeza de um amor que nunca soltou minha mão.

Aos meus pais, Pablo e Vanessa, que sob muito sol, fizeram-me chegar aqui, à sombra. A vocês, minha eterna gratidão. Obrigada por todo amor, apoio e incentivo. Sem vocês, nada disso seria possível.

À minha mãe, agradeço e dedico essa graduação, que apesar de ter suas asas cortadas, se esforçou para que ninguém pudesse cortar as minhas. tudo o que conquistei até aqui tem a sua digital: no esforço silencioso, nas noites mal dormidas, nos sonhos adiados para que eu pudesse sonhar os meus. Sempre vi você lutando por mim e por isso lutei também, esse trabalho é tão seu quanto é meu. Tudo que sou, devo a você.

Ao meu pai, exemplo de coragem e perseverança. Obrigada pela confiança depositada em mim, pelo apoio silencioso e pela presença que me trouxe segurança. Seus gestos simples e constantes me ensinaram que o esforço vale a pena e que o amor também se expressa em cuidado. Obrigada por tornar esse sonho possível, nós conseguimos, pai.

Aos meus avós, Edmundo e Myrian, meus maiores incentivadores, que mesmo de longe, foram sinônimo de casa, colo e estrutura nessa jornada. Vocês são os grandes alicerces da minha vida. Obrigada por cada oração, apoio e cuidado. Obrigada por me ensinarem a amar desde cedo. O colo de vocês sempre será o meu melhor abrigo, essa conquista é nossa.

Ao meu padrinho, Edmundo, por sempre cuidar de mim como se fosse sua. Sorte a minha de crescer tendo você como protetor e porto seguro. Sou grata a Deus pelo seu amor e presença constante. te escolheria mais mil vezes. Obrigada por sempre tornar meus sonhos possíveis e palpáveis, devo esse sonho a você.

Aos meus irmãos e primos-irmãos, meus eternos companheiros de vida, vocês são partes fundamentais da minha história, compartilhando comigo momentos de alegria, desafios, e conquistas. Nossa união é minha força, e levo cada um de vocês comigo em cada passo dessa jornada.

Aos amigos que se tornaram família na ausência da minha, minha eterna gratidão e amor.

Ao João, cuja presença constante e apoio incondicional me motivaram nos momentos mais difíceis. Seu amor e incentivo foram fundamentais para que eu pudesse seguir em frente com este trabalho.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à minha orientadora, Ana Paula, pelo apoio, orientação e dedicação ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Sua paciência, conhecimento e sugestões valiosas foram fundamentais para a realização deste projeto.

Maria Eduarda Catunda do Nascimento

DISBIOSE INTESTINAL E A PATOGÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: Uma revisão sistemática

INTESTINAL DYSBIOSIS AND THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: A systematic review

RESUMO:

A Doença de Alzheimer é a principal causa de demência global, caracterizada por um declínio cognitivo progressivo de etiologia multifatorial. Sua fisiopatologia envolve lesões centrais como as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares, exacerbadas pela neuro inflamação crônica. Apesar dos mecanismos lesivos serem conhecidos, sua etiologia permanece em elucidação, com o eixo microbiota-intestino-cérebro emergindo como um foco crucial. Este trabalho, uma revisão sistemática qualitativa guiada pelo protocolo PIO, objetivou elucidar a relação entre a disbiose intestinal e os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da neuroinflamação. A análise de 8 artigos revelou que a disfunção da barreira intestinal é um evento patogênico central. O aumento de biomarcadores como zonulina e a liberação de lipopolissacarídeos culmina em inflamação sistêmica e neuroinflamação crônica, que acelera a deposição de placas amiloides e a hiperfosforilação da tau. Em paralelo, a disbiose associa-se à depleção de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta. Intervenções experimentais indicam que a restauração de metabólitos, como o butirato, confere neuroproteção ao modular a enzima glutamina sintetase e promover a autofagia neuronal, inibindo a via inflamatória PI3K/AKT/mTOR. Adicionalmente, o gênero *Enterococcus*

demonstrou correlação negativa com os níveis séricos de vitamina D e o desempenho da memória. Conclui-se que o desequilíbrio do eixo microbiota-intestino-cérebro é um evento patogênico crucial e um alvo terapêutico promissor. A modulação da microbiota por meio de prebióticos e nutracêuticos emerge como uma estratégia viável para a prevenção e tratamento dessa doença neurodegenerativa.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Disbiose; Eixo intestino-cérebro;

ABSTRACT:

Alzheimer's Disease is the leading cause of global dementia, being a neurodegenerative disease characterized by a progressive cognitive decline with a multifactorial etiology. Its pathophysiology involves central lesions such as amyloid plaques and neurofibrillary tangles (hyperphosphorylated tau protein), exacerbated by chronic neuroinflammation. Although the harmful mechanisms are known, its etiology remains under investigation, with the microbiota-gut-brain axis emerging as a crucial focus. This work, a qualitative systematic review guided by the PIO protocol, aimed to elucidate the relationship between gut dysbiosis and the molecular mechanisms involved in Alzheimer's Disease pathogenesis. The analysis of 8 articles revealed that gut barrier dysfunction is a central pathogenic event. The increase in biomarkers like Zonulin and Lipopolysaccharide culminates in systemic inflammation and chronic neuroinflammation, which accelerates amyloid plaques deposition and tau hyperphosphorylation. In parallel, dysbiosis is associated with the depletion of short-chain fatty acids producing bacteria. Experimental interventions indicate that the restoration of metabolites, such as Butyrate, confers neuroprotection by

modulating the Glutamine Synthetase)enzyme and promoting neuronal autophagy, inhibiting the inflammatory PI3K/AKT/mTOR pathway. Additionally, the *Enterococcus* genus showed a negative correlation with serum Vitamin D levels and memory performance. It is concluded that the imbalance of the microbiota-gut-brain axis is a crucial pathogenic event and a promising therapeutic target. Microbiota modulation through prebiotics and nutraceuticals emerges as a viable strategy for the prevention and treatment of Alzheimer's Disease.

Keywords: Alzheimer's Disease; Dysbiosis; Gut-Brain Axis;

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), é uma doença neurodegenerativa, responsável por cerca de 60-80% dos casos de demência no mundo, que compromete o sistema nervoso (SN), sendo caracterizada por um declínio cognitivo progressivo, de caráter multifatorial (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2025). Ela acomete especialmente a população idosa, que em decorrência da doença sofre com as perdas de funções básicas e de atividades de vida diária. Isso ocorre devido a lesões positivas, caracterizadas por placas amilóides, que decorrem do acúmulo peptídeo beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, ativação microglial e neuroinflamação crônica. Entretanto, apesar dos seus mecanismos neurodegenerativos serem conhecidos, sua etiologia ainda não é de fato bem esclarecida, impedindo tratamentos efetivos na cura da doença (LUO *et al.*, 2025).

Essas lesões consistem principalmente em placas amiloides, resultantes do acúmulo do peptídeo beta-amilóide, e emaranhados neurofibrilares, formados pela hiperfosforilação da proteína tau. Adicionalmente, um componente central da fisiopatologia envolve a ativação microglial e a neuroinflamação crônica, um processo que, quando desregulado, contribui para a aceleração da neurodegeneração. Entretanto, apesar do conhecimento desses mecanismos neurodegenerativos, a sua etiologia ainda não é de fato bem esclarecida, o que dificulta o desenvolvimento de tratamentos efetivos (LIU; GAO; ZHU *et.al.*, 2020).

Neste contexto, pesquisas atuais têm explorado intensamente a relação do SN com o trato gastrointestinal (TGI), por meio do eixo intestino-cérebro, um sistema de comunicação bidirecional que utiliza vias imunes, endócrinas, neurais e metabólicas. Evidências sugerem que a disbiose intestinal, o desequilíbrio da microbiota, está associada à liberação de lipopolissacarídeos (LPS) e outras endotoxinas bacterianas. Estes elementos promovem uma inflamação sistêmica e ativação microglial crônica, impactando o SN e acelerando o depósito de células beta-amiloides e a hiperfosforilação da proteína tau. A disbiose também está associada a fatores etiológicos potenciais da DA, como resistência à insulina, diabetes tipo 2 e obesidade (GIOVANNINI *et.al.*, 2021).

As evidências atuais indicam que a disbiose intestinal leva ao aumento da liberação de lipopolissacarídeos (LPS) e outras endotoxinas bacterianas, desencadeando inflamação sistêmica, ativação microglial persistente e comprometimento da barreira hematoencefálica. Esse conjunto de alterações favorece a aceleração do depósito de beta-amilóide e da hiperfosforilação da proteína tau, processos centrais na neurodegeneração característica da DA. Além disso, a disbiose tem sido associada a condições como resistência à insulina,

diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão e obesidade, todas reconhecidas como potenciais fatores etiológicos ou moduladores de risco para o desenvolvimento da DA (GIOVANNINI, 2021).

Diversos estudos apontam diferenças na microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e com DA, como por exemplo, o aumento no número de bactérias pró-inflamatórias, como *Escherichia coli*, *Shigella*, além da redução de bactérias benéficas para o organismo, como, *Faecalibacterium prausnitzii* (LIU *et al.*, 2025). Ademais, fatores como dieta, uso de medicamentos, sistema imunológico e estresse oxidativo, irão afetar diretamente a microbiota e contribuir para a disbiose intestinal, sendo também considerados, fatores desencadeadores. Outrossim, na tentativa de controlar essas alterações, intervenções utilizando probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal, têm se mostrado benéficas na modulação do eixo cérebro-trato gastrointestinal, uma vez que conseguem suprimir a resposta inflamatória, modulando as redes de citocinas e células da imunidade inata, assim, controlando as respostas imunes locais (PARK *et al.*, 2025).

Portanto, esta revisão sistemática, tem o intuito de evidenciar, a relação da disbiose intestinal com a DA, esclarecendo as demais questões acerca do eixo SN-TGI, além de sua patogênese e terapias de intervenção, uma vez que se trata de um tema que vem sendo amplamente estudado, em virtude da crescente taxa de envelhecimento mundial.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida segundo diretrizes metodológicas para síntese de evidências. A pergunta de pesquisa foi

estruturada com base no acrônimo PIO (P - *population*, I - *phenomenon of interest*, O - *outcome*), considerando como população indivíduos com Doença de Alzheimer, como fenômeno de interesse a presença de disbiose intestinal ou alterações na microbiota, como resultado de interesse as alterações moleculares relacionadas à patogênese da doença — incluindo deposição de β -amilóide, hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação e comprometimento da barreira hematoencefálica. A partir desses elementos, definiu-se a seguinte pergunta norteadora: “Qual a relação entre a disbiose intestinal e os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da Doença de Alzheimer?”.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases PubMed (*National Institutes of Health*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect. Foram utilizados descritores controlados extraídos dos vocabulários MeSH e DeCS, combinados por operadores booleanos, incluindo os termos “*Neurodegeneration*”, “*Alzheimer’s Disease*” e “*Intestinal Dysbiosis*”. A busca contemplou publicações disponíveis integralmente em português ou inglês, no período de 2020 a 2025. Estudos adicionais relacionados ao metabolismo microbiano, permeabilidade intestinal, barreira hematoencefálica, inflamação microglial e alterações epigenéticas também foram considerados quando identificados durante a triagem.

Foram incluídos artigos originais, como ensaios clínicos, estudos experimentais, coortes e estudos caso-controle, que investigassem de forma direta a relação entre disbiose intestinal e Doença de Alzheimer, especialmente aqueles que analisavam mecanismos fisiopatológicos ou moleculares relevantes. Foram excluídos relatos de caso, revisões da literatura, editoriais, monografias, dissertações e trabalhos focados em outras condições neurológicas sem interface com a Doença de Alzheimer. Artigos que não investigassem mecanismos biológicos

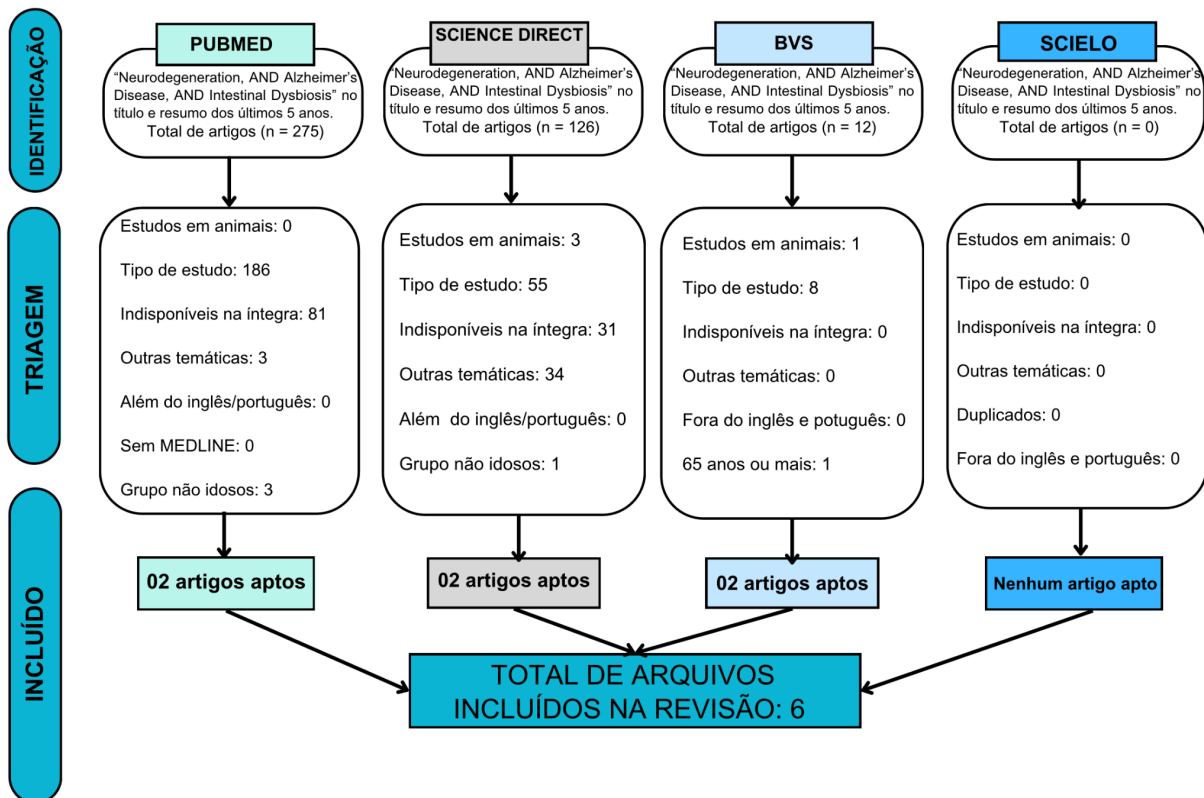
envolvidos na relação entre microbiota e neurodegeneração também foram excluídos.

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas: leitura de títulos, leitura de resumos e avaliação do texto completo, garantindo a aplicação rigorosa dos critérios previamente definidos. A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, buscando identificar padrões, convergências e discrepâncias entre os estudos selecionados. Foram consideradas as evidências referentes à modulação da inflamação sistêmica, ativação microglial, alterações da barreira hematoencefálica, metabolismo de ácidos graxos de cadeia curta, disfunções epigenéticas e demais mecanismos relacionados à neurodegeneração.

RESULTADOS

O processo de triagem inicial com aplicação dos critérios de inclusão resultou em um total bruto de 23 artigos pré-selecionados para a análise. Após a leitura dos resumos e desclassificação dos artigos que não se enquadram no tema proposto. A pesquisa resultou em 6 estudos aptos para inclusão na revisão sistemática, sendo 2 provenientes da PubMed, 2 da ScienceDirect e 2 da Scielo, totalizando 6 artigos analisados qualitativamente. Nenhum artigo da base BVS atendeu aos critérios de elegibilidade (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos identificados através das bases de dados.



Adaptado de Página MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n7110. **Fonte:** Autores (2025).

Os estudos incluídos variaram entre ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos experimentais em animais com abordagens voltadas à investigação do papel da microbiota intestinal e seus metabólitos na fisiopatologia da doença de Alzheimer, bem como às repercussões inflamatórias e neurodegenerativas associadas à disbiose.

O **Quadro 1** apresenta uma síntese dos artigos incluídos nesta revisão, contendo as informações referentes aos autores e ano de publicação, país de realização do estudo, principais biomarcadores identificados, local de expressão desses biomarcadores, número de participantes e objetivos de cada pesquisa.

Quadro 1: Síntese dos Estudos-Chave sobre Eixo Intestino-Cérebro na Neurodegeneração.

Autor, Ano e País	Desenho e Modelo de Estudo	Amostra (N) e População	Microbiota Identificada	Biomarcadores e Vias Avaliadas
Duan et al., 2021. China	Observacional Caso-Control	Humanos N = 80 (65 - 79 anos)	Menor alpha-diversidade em SCD. ↑ <i>Bacteroidetes</i> e Gram-negativas (<i>Fusicatenibacter</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Butyricicoccus</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Ruminiclostridium</i>). ↓ produtores de AGCC/SCFA <i>Roseburia</i> .	Plasma LPS, PCR. Proteínas de junção (Occludin, Claudin-1). Citocinas (PCR, IL-beta, TNF-alpha)
He et al. , 2024. China	Experimental com modelo de envelhecimento induzido por D-galactose.	Camundongos machos N=70 Intervenção com FDH-GABA.	↑ de <i>Muribaculaceae</i> <i>Lactobacillaceae</i> . Restauração da diversidade.	Neurotransmissores (GABA, 5-HT, BDNF). Estresse Oxidativo. Vias: PI3K/AKT/mTOR.
Medina-Ver a et al., 2024. Espanha	Experimental com intervenção D-Pinitol - DPIN em camundongos times FAD.	Camundongos N=63 5x FAD e Não-transgênic os.	↓ de <i>Streptococcaceae</i> e <i>Escherichia-Shigella</i> . ↑ de <i>Clostridia</i> .	A beta, Tau-P hiperfosforilada. LPS (Plasma). Proteínas de barreira (Claudina-3, Ocludina). Vias: PI3K/Akt, IDE.
Qaisar et al., 2023. Paquistão	Observacional/ Clínico Transversal, Monocêntrico.	Idosos (apenas homens). N=211 Grupos: Controles, DA leve, DA moderada.	Não focado na composição microbiana; Focado na permeabilidade intestinal.	Zonulina, LPS, PCR. 8-isoprostanos (estresse oxidativo).
Vinogradov a et al., 2025. Cazaquistã o	Observacional/ Clínico (Coorte Prospectivo). Metagenômica	Adultos (maiores de 18 anos) divididos por status de VitD. N=158	Gênero <i>Enterococcus</i> (correlação negativa com VitD e memória. Produtores de Butirato correlacionados.	VitD. Desempenho de Memória. Via metabólica OANTIGEN-PWY (relacionada ao LPS).

Zhao et al., 2025. China	Experimental com intervenção Polissacarídeos - EPs). Modelos de FMT.	Camundongos 5x FAD (Modelo de DA).	Expansão de micróbios produtores de Butirato (ex: <i>Roseburia</i> , <i>Dubosiella</i>).	Aβ. GS. Estresse Oxidativo. Autofagia (LC3I/II).
---------------------------------	--	---	---	--

Legenda: 5-HT (serotonina); Aβ (peptídeo β-amiloide); AGGCS (ácidos graxos de cadeia curta); BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*); DA (doença de Alzheimer); EPs (extratos polissacarídicos); FADS (*Fatty Acid Desaturases*); FDH-GABA (fermentado com alta concentração de GABA); GABA (ácido gama-aminobutírico); GS (glutamina sintetase); IDE (*Insulin-Degrading Enzyme*); LPS (lipopolissacarídeo); MCI/aMCI (comprometimento cognitivo leve/amnésico); OANTIGEN-PWY (via metabólica relacionada ao antígeno O); PCR (proteína C-reativa); PI3K/AKT/mTOR (via de sinalização fosfatidilinositol-3-quinase/Akt/mTOR); SCD (declínio cognitivo subjetivo); VitD (vitamina D).
Fonte: Autores (2025).

Os estudos incluídos nesta revisão foram conduzidos em diferentes regiões do mundo, refletindo o crescente interesse científico global acerca da relação entre disbiose intestinal e doença de Alzheimer. Observou-se uma predominância de pesquisas realizadas na China (três estudos), seguida de contribuições relevantes do Paquistão e de colaborações envolvendo pesquisadores dos Emirados Árabes Unidos, Arábia Saudita, Cazaquistão (em parceria com os Estados Unidos e a Finlândia), além da Espanha, que contou com coautores da Argentina, Finlândia e EUA em um modelo experimental animal. Essa distribuição internacional evidencia a amplitude e a importância do tema, revelando diferentes abordagens e perspectivas sobre os biomarcadores associados à disfunção do eixo intestino-cérebro na doença de Alzheimer. O delineamento metodológico dos trabalhos combinou estudos observacionais em humanos e ensaios experimentais em modelos animais, proporcionando uma visão integrada entre achados clínicos e mecanismos fisiopatológicos.

Entre os estudos realizados em humanos, a amostra foi composta por idosos distribuídos em distintos estágios cognitivos, abrangendo indivíduos com Declínio

Cognitivo Subjetivo (SCD), Comprometimento Cognitivo Leve Amnésico (aMCI) e doença de Alzheimer em fases leve a moderada.

Nos estudos experimentais com modelos animais, incluindo linhagens 5xFAD e camundongos com envelhecimento induzido por D-galactose, foram fundamentais para a confirmação de vias fisiopatológicas e avaliação de intervenções terapêuticas, como o uso de D-Pinitol, polissacarídeos e soro de leite fermentado rico em GABA. Em conjunto, tais modelos contribuíram para esclarecer o papel dos biomarcadores de permeabilidade intestinal e inflamação sistêmica, reconhecidos como pontos de interseção entre a disbiose e a neurodegeneração. Entre eles, destacaram-se a zonulina plasmática, cuja elevação se correlacionou à disfunção postural em idosos com Alzheimer, e os níveis aumentados de lipopolissacarídeos (LPS) e proteína C reativa (PCR), que sugerem translocação bacteriana decorrente da perda da integridade da barreira intestinal. A repetida investigação desses marcadores, bem como das proteínas de junção oclusiva (*Ocludina* e *Claudina-3*), reforça sua relevância como possíveis indicadores precoces da ruptura da homeostase intestinal nos estágios iniciais da doença, independentemente do fenótipo clínico predominante.

Por outro lado, a análise da composição microbiana e de seus metabólitos reforçou o envolvimento direto da disbiose intestinal na modulação de processos neurodegenerativos. Diversos estudos relataram redução da diversidade bacteriana em indivíduos com declínio cognitivo, associada à diminuição de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), especialmente os gêneros *Roseburia* e *Dubosiella*. Em modelos animais, a suplementação com polissacarídeos favoreceu a restauração dessas bactérias, resultando em melhora do metabolismo cerebral da glutamina, redução do estresse oxidativo e aprimoramento da autofagia

neuronal. O gênero *Enterococcus* apresentou correlação negativa com os níveis séricos de vitamina D e com o desempenho de memória. De modo geral, os achados apontam que a modulação da microbiota intestinal — seja pela promoção de bactérias produtoras de AGCCs, seja pela inibição da via PI3K/AKT/mTOR mediada por compostos como o D-Pinitol e o FDH-GABA — pode exercer efeito neuroprotetor ao equilibrar a resposta inflamatória e o estresse oxidativo, sustentando o papel funcional do eixo intestino-cérebro na patogênese da doença de Alzheimer.

Quadro 2: Síntese Qualitativa dos Achados Chave, Conclusões e Implicações Terapêuticas dos Estudos Incluídos na Revisão.

Autor, Ano e País	Principais Resultados	Relação com Alzheimer e implicações clínicas	Limitações do Estudo
Duan et al., 2021. China	SCD apresentou menor alpha-diversidade e maior abundância de bactérias Gram-negativas. Vias funcionais de AGCCs e junções aderentes reduzidas em SCD. Níveis plasmáticos de LPS e PCR foram elevados em SCD. Occludin plasmática maior em aMCI.	Pacientes com DA prodrômica (SCD e aMCI) exibiram disbiose e disfunção da barreira intestinal. A depleção de AGCCs pode ser um potencial biomarcador dos estágios iniciais do comprometimento cognitivo.	Não investigaram AGCCs fecais. O pequeno número de amostras pode ter sido afetado por diferenças individuais na microbiota.
He et al., 2024. China	O FDH-GABA melhorou a capacidade antioxidante e restaurou neurotransmissores (GABA, 5-HT, BDNF). Promoveu a autofagia e inibiu a via PI3K/AKT/mTOR. Restaurou a diversidade da microbiota intestinal (↑ de <i>Muribaculaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i>)	O FDH-GABA demonstrou um efeito neuroprotetor pela inibição da via PI3K/AKT/mTOR, ativação da autofagia e modulação da microbiota (eixo intestino-cérebro).	Resultados baseados em modelo de envelhecimento induzido por D-galactose em camundongos. Sugerida a detecção futura da concentração de AGCCs.

Medina-Vera et al., 2024. Espanha	O DPIN melhorou a função cognitiva e reduziu os níveis hipocampais de A β e tau hiperfosforilada. Aumentou a expressão de IDE e normalizou a via PI3K/Akt. Reduziu o LPS plasmático e restaurou proteínas da barreira intestinal. Modular a microbiota, reduzindo bactérias pró-inflamatórias.	O DPIN é um modificador potencial da DA, atuando em múltiplas frentes: resistência cerebral à insulina, acúmulo de proteína tau e beta, disbiose intestinal e inflamação sistêmica.	O modelo 5 times FAD não replica completamente a heterogeneidade da DA humana esporádica. O foco em mutações específicas limita a generalização.
Qaisar et al., 2023. Paquistão	Pacientes com DA exibiram menores escores de equilíbrio e maior zonulina plasmática vs. controles. Aumento da zonulina associado a maior inflamação (PCR), estresse oxidativo e dano muscular. Zonulina eficaz no diagnóstico de mau equilíbrio	A elevada permeabilidade intestinal contribui para a disfunção postural em pacientes com DA. O reparo do "vazamento intestinal" (<i>intestinal leak</i>) é uma via terapêutica potencial.	Recrutamento apenas da população masculina. Não foram incluídos pacientes com DA avançada. Possível viés de seleção (pacientes deambulantes).
Vinogradova et al., 2025. Cazaquistão	Níveis de VitD correlacionaram-se positivamente com o desempenho da memória. O gênero <i>Enterococcus</i> demonstrou correlação negativa com os níveis de VitD e com os comprometimentos de memória. A via metabólica OANTIGEN-PWY (relacionada ao LPS) prevaleceu em grupos com declínio de memória.	A disbiose por <i>Enterococcus</i> , associada à deficiência de VitD e comprometimento da memória, é um fator crítico na desregulação do ecossistema intestinal, contribuindo para déficits cognitivos.	Tamanho da amostra e capacidade de estabelecer relações causais são limitantes. A dependência de uma única medição sérica de VitD e a localização do estudo afetam a generalização.
Zhao et al., 2025. China	EPs aliviaram o comprometimento cognitivo e inibiram a formação/deposição de A β . Promoveram micróbios produtores de butirato(ex: <i>Roseburia</i> , <i>Dubosiella</i>). Corrigiram distúrbios metabólicos (regulação da glutamina sintetase - GS). Aliviaram o estresse	EPs aliviam os comprometimentos cognitivos de maneira dependente da microbiota e dos AGCCs/butirato. O butirato atua na regulação do metabolismo da glutamina cerebral, promovendo o equilíbrio redox e a autofagia, e impedindo a formação de text{A}beta.	Achados em modelo de camundongo 5xFAD. Sugerida a transferência de uma única bactéria em vez de FMT (Transplante de Microbiota Fecal) para estudos futuros.

	oxidativo e a disfunção da autofagia.		
--	---------------------------------------	--	--

Legenda: 5-HT (serotonina); A β (peptídeo beta-amiloide); AGGCS (ácidos graxos de cadeia curta); aMCI/MCI (comprometimento cognitivo leve amnésico); BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro); DA (doença de Alzheimer); EPs (extratos polissacarídicos); FADS (dessaturases de ácidos graxos); FDH-GABA (fermentado rico em GABA); GABA (ácido gama-aminobutírico); GS (glutamina sintetase); IDE (enzima degradadora de insulina); LPS (lipopolissacarídeo); OANTIGEN-PWY (via metabólica relacionada ao antígeno O); PI3K/AKT/mTOR (via de sinalização PI3K/Akt/mTOR); SCD (declínio cognitivo subjetivo); VitD (vitamina D).

Fonte: Autores (2025).

DISCUSSÃO

A análise dos estudos sugere uma progressão em duas frentes principais que convergem para a neurodegeneração: a falha estrutural da barreira intestinal, que desencadeia a neuroinflamação sistêmica, e a falha metabólica, caracterizada pela depleção de metabólitos neuroprotetores (Qaisar *et al.*, 2023). Este processo é exacerbado pelo "*inflammaging*", um estado de inflamação crônica de baixo grau associado ao envelhecimento, que pode ser iniciado e perpetuado pela inflamação da mucosa intestinal decorrente da disbiose (He *et al.*, 2024).

A disfunção da barreira intestinal é consistentemente sublinhada como um evento crucial. Segundo a análise de (Qaisar *et al.*, 2023), o aumento da zonulina plasmática reflete a desorganização das junções oclusivas. A consequência mais direta dessa "síndrome do intestino permeável" é a translocação de componentes bacterianos e suas toxinas.

O LPS, uma endotoxina de bactérias Gram-negativas, é um protagonista nesse processo. A sua presença sistêmica, elevada em pacientes com DA (Duan *et al.*, 2021) e no plasma, ativa os receptores *Toll-like* (TLR4) na micróglia e astrócitos. Isso leva à produção de citocinas pró-inflamatórias (PCR, IL-beta, TNF- α) e à neuroinflamação. Esta cascata não é apenas teórica, Varese *et al.* (2022), em estudo

post-mortem detectou LPS diretamente em lisados cerebrais do hipocampo e neocórtex de pacientes com DA, muitas vezes localizados com placas A-beta.

Além do LPS, outros metabólitos microbianos exacerbam a disfunção da barreira. O Trimetilamina N-óxido (TMAO), um metabólito microbiano, está implicado no aumento da formação de A-beta, estresse oxidativo e permeabilidade da BHE. Paralelamente, a microbiota intestinal é uma fonte significativa de amiloides bacterianos, como a 'curli' produzida por *E. coli*. Embora estruturalmente diferentes, esses amiloides bacterianos compartilham uma estrutura terciária similar aos amiloides humanos. Isso permite um fenômeno de "mimetismo molecular", onde os amiloides bacterianos podem atuar como "sementes" (*cross-seeding*), acelerando a agregação patológica do A-beta endógeno. A exposição crônica a esses amiloides pode "preparar" a micróglia, exacerbando a resposta inflamatória ao A-beta cerebral (Inan; Wilson; Tükel, 2025).

Essa dupla agressão redefine a visão sobre o próprio A-beta. A sua análise aponta que a inflamação estimula a gamma-secretase (Medina-Vera *et al.*, 2024). Contudo, uma perspectiva emergente, apoiada por Kowalski & Mulak em 2019, sugere que o A-beta é, em si, um peptídeo antimicrobiano (AMP). Neste modelo, a indução de A-beta não seria apenas um subproduto patológico, mas uma resposta imune inata (embora disfuncional) à invasão de patógenos ou à presença de LPS no cérebro.

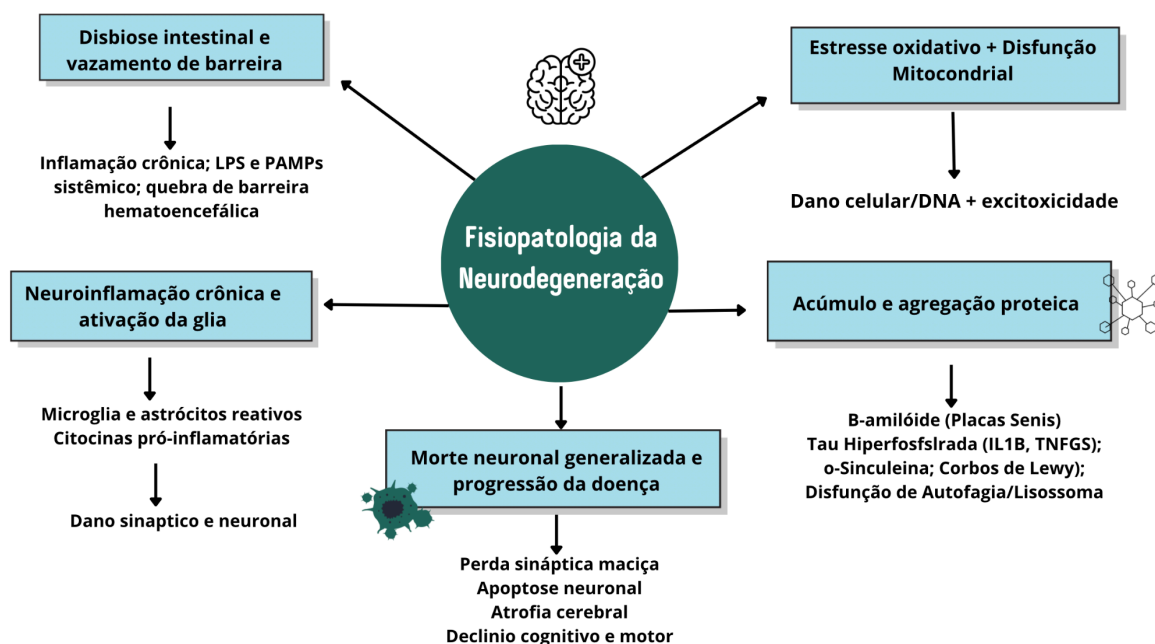
Em contraponto direto à toxicidade do LPS e dos amilóides bacterianos, a disbiose na DA também se manifesta pela depleção de metabólitos neuroprotetores, principalmente os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs). A observação da redução nas vias funcionais de AGCCs por Duan e colaboradores (2021) é central.

Pacientes com DA frequentemente apresentam uma diminuição da diversidade microbiana, com uma queda em bactérias produtoras de butirato, como *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* e *Roseburia* (ZHAO *et al.*, 2025) e um aumento de táxons pró-inflamatórios, como *Escherichia/Shigella*.

O butirato, em particular, emerge como um mediador crítico. Além de seu papel na regulação do metabolismo da glutamina e da função sináptica, Zhao *et al.* (2025) mostra que, os AGCCs são essenciais para a manutenção da homeostase da barreira epitelial e para a modulação da maturação e função microglial.

Na sua discussão sobre a autofagia, He e colaboradores (2024) juntamente com Zhao e colaboradores (2025), destacaram que o butirato promove a "limpeza" neuronal de proteínas mal-enoveladas via inibição da via PI3K/AKT/mTOR. A ação do D-Pinitol, demonstrada por Medina-Vera (2024), restaura a via PI3K/Akt e aumenta a Enzima Degradora de Insulina (IDE), reforçam a convergência entre a falha metabólica intestinal e o estado de resistência à insulina cerebral na patogênese da A-beta/Tau. A complexidade é ampliada por fatores externos, como a correlação negativa entre *Enterococcus* e os níveis de Vitamina D demonstrada por Vinogradova e colaboradores (2025), sugerindo que a disbiose cria uma vulnerabilidade multifatorial, como elucidado na **Figura 2**.

Figura 2 - Fluxograma esquemático da rede fisiopatológica da neurodegeneração da Doença de Alzheimer baseada no eixo intestino-cérebro e disbiose intestinal.



Fonte: Autores (2025).

A identificação dessas vias posiciona o eixo intestino-cérebro como um alvo terapêutico promissor. As intervenções analisadas (prebióticos, pós-bióticos, nutracêuticos) são validadas pelas revisões de Varese *et al.* (2022) e Kowalski & Mulak (2019). Os prebióticos, como os polissacarídeos (EPs) (Zhao *et al.*, 2025), estimulam a produção endógena de AGCCs. A administração de prebióticos, como o manano oligossacarídeo, demonstrou em modelos 5xFAD a capacidade de reduzir a acumulação de A-beta e aumentar os níveis de butirato.

A sua sugestão de probióticos para o reparo da barreira é apoiada (He *et al.*, 2024). Cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* podem modular a homeostase intestinal, produzir AGCCs e apoiar a função de barreira. Alguns são até chamados de "psicobióticos". No entanto, uma reflexão crítica baseada em (Varese *et al.*, 2022) é necessária: embora alguns ensaios clínicos tenham mostrado melhora na pontuação MMSE (*Mini-Mental State Examination*), outros não relataram alterações significativas na cognição.

Uma abordagem terapêutica que merece destaque é a dieta, um modulador rápido da microbiota. Segundo, Varese *et al.*, 2022, a Dieta Mediterrânea (Medi) é promissora. Estudos mostram que a adesão à dieta Medi impacta benéficamente a microbiota em idosos, aumentando táxons neuroprotetores como *Faecalibacterium*. Inversamente, a Dieta Cetogênica (KD) apresenta resultados mistos, com alguns modelos de DA sugerindo que ela pode exacerbar a disbiose.

Finalmente, o Transplante de Microbiota Fecal (FMT) surge como uma intervenção potente. Em modelos animais, o transplante de microbiota de doadores saudáveis para camundongos AD reduziu a deposição de A-beta/Tau e melhorou a cognição (Zhao *et al.*, 2025). Inversamente, o transplante de microbiota de pacientes com DA para camundongos "livres de germes" acelerou o declínio cognitivo. Embora os dados em humanos sejam limitados a relatos de caso, eles mostraram melhora na função cognitiva e memória após o FMT.

As lacunas identificadas em sua discussão (ensaios clínicos, causalidade, biomarcadores) são pertinentes e ecoadas pelas revisões. É urgente o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados focados em metabólitos como butirato e o uso de FMT para confirmar a causalidade (Zhao *et al.*, 2025).

A proposta de Varese *et al.* (2022) de integrar biomarcadores periféricos como zonulina e LPS é um primeiro passo. Pesquisas futuras devem expandir isso para incluir metabólitos derivados da microbiota, como o TMAO, que já se mostrou elevado no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DA e MCI, e assinaturas microbianas específicas, como por exemplo, a proporção de *Faecalibacterium* para *Bifidobacterium*.

Finalmente, duas lacunas críticas, apontadas por Kowalski & Mulak (2019) e Varesi *et al.* (2022), devem ser adicionadas. Primeiro, a pesquisa atual está quase inteiramente focada no bacterioma. Futuros estudos devem investigar o papel dos outros componentes do microbioma, especificamente o microbioma fúngico e o viroma. Segundo, o foco no intestino ignora outras vias. O microbioma oral e nasal também deve ser explorado como potenciais reservatórios de patógenos e fontes de inflamação que podem acessar o cérebro.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática de literatura alcançou integralmente seu objetivo ao analisar as crescentes evidências do papel da disbiose da microbiota intestinal na fisiopatologia e nas implicações terapêuticas da Doença de Alzheimer (DA). Os resultados dos estudos selecionados demonstram, de forma consistente, que o desequilíbrio do eixo microbiota-intestino-cérebro não é apenas um epifenômeno, mas sim um evento precoce e crucialmente patogênico na neurodegeneração.

Achados em humanos confirmam que a disfunção da barreira intestinal é nitidamente marcada pelo aumento de biomarcadores periféricos como a Zonulina plasmática e o Lipopolissacarídeo (LPS), culminando em inflamação sistêmica (mensurada por PCR). Esta inflamação periférica crônica serve como um gatilho persistente, promovendo a neuroinflamação central e estando diretamente ligada à aceleração da deposição de proteína A β (amiloide) e tau no cérebro.

Em contraponto, os achados enfatizam o papel neuroprotetor essencial dos metabólitos microbianos. A disbiose está invariavelmente associada à redução de vias produtoras de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs), como o Butirato, em

pacientes com declínio cognitivo. Intervenções experimentais revelaram que a restauração desses metabólitos exerce um potente efeito neuroprotetor ao induzir a autofagia neuronal e regular o metabolismo da glutamina (via Glutamina Sintetase - GS), o que mitiga a formação de A β . Essa ação protetora também envolve a inibição da via inflamatória PI3K/AKT/mTOR, contribuindo para o restabelecimento do equilíbrio redox e a mitigação da resistência à insulina cerebral.

Conclui-se, portanto, que o eixo microbiota-intestino-cérebro constitui um alvo terapêutico de alta prioridade e validação translacional para a DA. A modulação da microbiota por meio de prebióticos e nutracêuticos emerge como uma estratégia viável e de baixo risco para a prevenção e o tratamento, atuando simultaneamente no reparo da barreira e na ativação das vias de limpeza neuronal. O avanço no desenvolvimento e uso clínico de biomarcadores periféricos acessíveis (LPS e Zonulina) e de intervenções baseadas em metabólitos (Butirato) tem o potencial de oferecer novas e promissoras abordagens para a neuroproteção, complementando as terapias atuais e redefinindo o manejo da DA.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, New York, v. 21, n. 5, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12040760/>. Acesso em: 22 nov. 2025.

DUAN, Mei et al. Preoperative Microbiomes and Intestinal Barrier Function Can Differentiate Prodromal Alzheimer's Disease From Normal Neurocognition in Elderly Patients Scheduled to Undergo Orthopedic Surgery. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, [S. l.], v. 11, n. 592842, p. 1–3, 2021. DOI: [10.3389/fcimb.2021.592842](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.592842). Acesso em: 13 nov. 2025.

GIOVANNINI, Maria Grazia; LANA, Daniele; TRAINI, Chiara; VANNUCCHI, Maria Giuliana. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer disease: from dysbiosis to neurodegeneration: focus on the central nervous system glial cells. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 11, art. 2358, 2021. DOI: [10.3390/jcm10112358](https://doi.org/10.3390/jcm10112358).

HE, Wei et al. Beneficial effect of GABA-rich fermented milk whey on nervous system

and intestinal microenvironment of aging mice induced by D-galactose. *Microbiological Research*, [S. I.], v. 278, n. 127547, p. 1–3, 2024. Disponível em:

HELIYON. Alzheimer's disease., [S. I.], v. 9, n. 9, e19485, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19485>. Acesso em: 13 nov. 2025.

INAN, Saadet; WILSON, R. Paul; TÜKEL, Çagla. IUPHAR review: from gut to brain: the role of gut dysbiosis, bacterial amyloids, and metabolic disease in Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, v. 215, art. 107693, 2025. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.107693.

KOWALSKI, Karol; MULAK, Agata. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, [S. I.], v. 25, n. 1, p. 48-60, jan. 2019. DOI: [10.5056/jnm18087](https://doi.org/10.5056/jnm18087). Acesso em: 13 nov. 2025.

LIU, Feng et al. Gut microbiota-driven neuroinflammation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 683068, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12241022/>. Acesso em: 22 nov. 2025

LIU, Shan; GAO, Jiguo; ZHU, Mingqin; LIU, Kangding; ZHANG, Hong-Liang. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment. *Molecular Neurobiology*, v. 57, p. 5026-5043, 2020. DOI: 10.1007/s12035-020-02073-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>.

LUO, Yu-Chen et al. Refining the interactions between microglia and astrocytes in Alzheimer's disease pathology. *Neuroscience Letters*, Amsterdam, v. 801, p. 137160, 7 maio 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40120713/>. Acesso em: 22 nov. 2025.

MEDINA-VERA, Dina et al. Therapeutic Efficacy of the Inositol D-Pinitol as a Multi-Faceted Disease Modifier in the 5×FAD Humanized Mouse Model of Alzheimer's Amyloidosis. *Nutrients*, [S. I.], v. 16, n. 4186, p. 2–26, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16234186>. Acesso em: 13 nov. 2025.

PARK, Ju-Hee et al. The intricate microbial–gut–brain axis in Alzheimer's disease: a review of microbiota-targeted strategies. *RSC Food & Science*, 2025. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2025/fo/d5fo03139g>. Acesso em: 22 nov. 2025.

QAISAR, Rizwan et al. A leaky gut contributes to postural dysfunction in patients with Alzheimer's disease. *Heliyon*, [S. I.], v. 9, n. 9, e19485, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19485>. Acesso em: 13 nov. 2025.

VARESI, Angelica et al. The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*, Basel, v. 14, n. 3, p. 668, 2022. DOI: [10.3390/nu14030668](https://doi.org/10.3390/nu14030668). Acesso em: 13 nov. 2025.

VINOGRADOVA, Elizaveta et al. Enterococcus dysbiosis as a mediator of vitamin D deficiency-associated memory impairments. *Heliyon*, [S. I.], v. 11, n. 41969, p. 1–4, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41969>. Acesso em: 13 nov. 2025.

ZHAO, Yongkang et al. Reshaping the gut microbiota: A novel oppinion of Eucommiae cortex polysaccharide alleviate learning and memory impairments in Alzheimer's disease. Journal of Advanced Research, [S. l.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.04.025>. Acesso em: 13 nov. 2025.