

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA
NEVES – UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**ANA CAROLINA STORCH OLIVEIRA
CREUZA GABRIELA CARDOSO DA SILVA**

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O
AGRAVAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

SÃO JOÃO DEL REI, AGOSTO, 2021

**ANA CAROLINA STORCH OLIVEIRA
CREUZA GABRIELA CARDOSO DA SILVA**

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O
AGRAVAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do
Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves,
UNIPTAN.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos
Co-orientador: Prof. Dr. Daniel Riani Gotardelo

SÃO JOÃO DEL REI, AGOSTO, 2021

**ANA CAROLINA STORCH OLIVEIRA
CREUZA GABRIELA CARDOSO DA SILVA**

**A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O
AGRAVAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora
para obtenção do Grau de Médico, no
Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 02 de dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos – Orientador Centro Universitário Presidente
Tancredo de Almeida Neves

Profa. Dra Suelen Perobelli - Imunologista - Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves

Prof. Dr. Daniel Riani Gotardelo – Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves

RESUMO

A microbiota intestinal é um importante elemento para a manutenção da saúde dos seres humanos. Ela é composta, principalmente, por bactérias – em sua maioria anaeróbicas –, fungos e vírus. Sua formação se inicia a partir do nascimento. A microbiota tem influência na destruição dos neurônios intestinais devido a uma alimentação desregulada, e isso pode progredir até os neurônios cerebrais. Disfunções da microbiota podem cursar com doença neurodegenerativa, como a doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença que acarreta a morte dos neurônios pelo aumento desregulado de peptídeos do tipo Tau e fragmentos - amiloides, fazendo com que o cérebro sofra uma atrofia e perca suas funções a partir do depósito de placas que inibem as sinapses neuronais – essenciais para o funcionamento cerebral. A comunicação da microbiota intestinal com o cérebro é denominada eixo-intestino-cérebro, sendo fundamental para a regulação da fisiologia de ambos os sistemas. A existência desse eixo supõe que a disbiose intestinal possa acarretar inflamação crônica, reações metabólicas e imunogênicas. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é entender como a microbiota interfere e se relaciona com o nosso cérebro; compreender de que modo o cérebro e a DA podem ser modificados por meio da microbiota intestinal; e entender as perspectivas de tratamento. Para isso, realizou-se pesquisas de revisão bibliográfica qualitativa em artigos sobre microbiota intestinal e o surgimento e agravamento da DA. Nos resultados, observou-se que a microbiota intestinal dos pacientes com Alzheimer possui maior quantidade de bactérias pró- inflamatórias e uma diminuição de bactérias anti-inflamatórias, com isso aumenta os níveis de inflamação no plasma. Os probióticos prebióticos e alguns tipos de dieta se mostram benéficos por alterarem a microbiota intestinal dos pacientes. Portanto, observou-se que as alterações na microbiota intestinal estão ligadas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Alzheimer. Disbiose. Demência.

ABSTRACT

Gut microbiota is an important element in maintaining the health of human beings. It is mainly composed of bacteria – mostly anaerobic – fungi and viruses. Its formation starts from birth. The microbiota has an influence on the destruction of intestinal neurons due to an unregulated diet, and this can progress to brain neurons. Microbiota dysfunctions can lead to neurodegenerative disease, such as Alzheimer's disease (AD). AD is a disease that causes the death of neurons by the unregulated increase of Tau-type peptides and fragments - amyloids, causing the brain to atrophy and lose its functions from the deposition of plaques that inhibit neuronal synapses - essential for brain functioning. The communication between the gut microbiota and the brain is called the gut-brain axis (GBA), and it is essential for regulating the physiology of both systems. The existence of this axis assumes that intestinal dysbiosis can lead to chronic inflammation, metabolic and immunogenic reactions. Thus, the objective of this work is to understand how the microbiota interferes and relates to our brain; understand how the brain and AD can be modified through the gut microbiota; and understand the prospects for treatment. For this, qualitative literature review research was carried out on articles on gut microbiota and the emergence and worsening of AD. In the results, it was observed that the gut microbiota of patients with Alzheimer's has a greater amount of pro-inflammatory bacteria and a decrease in anti-inflammatory bacteria, thus increasing the levels of inflammation in the plasma. Prebiotics, probiotics and some types of diet prove to be beneficial by altering the gut microbiota of patients. Therefore, it was observed that changes in the gut microbiota are linked to the development of Alzheimer's disease.

Keywords: Gut Microbiota. Alzheimer's. Dysbiosis. Dementia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fluxograma artigos selecionado15

Tabela 2 – Quadro dos resultados15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA - Doença de alzheimer

A β – Peptídeo β amiloide

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

PPA – Proteína percussora amilóide

APP – Proteína percussora de amiloide

TGI – Trato gastrointestinal

MI – Microbiota intestinal

RXR – Receptor retinoides

AGCC – Ácido gordo de cadeia curta

LPS – Lipopolissacarídeos

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

RAGE - Receptor para produtos finais de glicação avançada

NLRP3 - *Nod-like receptors Family pyrin domain containing 3*

CXCL2 - Proteína inflamatória de macrófagos 2

GLP-1 – Peptídeo 1 tipo glucagon

NC-531 - Tramiprosate

CREB – Proteína ligante do elemento responsivo ao AMPc

AMPc – Adenosina monofosfato cíclica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. OBJETIVOS	13
3.1 OBJETIVO GERAL.....	13
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4. METODOLOGIA	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5.1 Microbiota intestinal.....	18
5.2 Microbiota intestinal, cérebro e Doença de Alzheimer	20
5.3 Possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU, vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota.....	22
6. CONCLUSÕES E PROPOSTAS.....	24
7. REFERÊNCIAS	25



A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O AGRAVAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Ana Carolina Storch Oliveira¹

Creuza Gabriela Cardoso da Silva²

Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos³

Prof. Dr. Daniel Riani Gotardelo⁴

RESUMO

A microbiota intestinal é um importante elemento para a manutenção da saúde dos seres humanos. Ela é composta, principalmente, por bactérias – em sua maioria anaeróbicas –, fungos e vírus. Sua formação se inicia a partir do nascimento. A microbiota tem influência na destruição dos neurônios intestinais devido a uma alimentação desregulada, e isso pode progredir até os neurônios cerebrais. Disfunções da microbiota podem cursar com doença neurodegenerativa, como a doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença que acarreta a morte dos neurônios pelo aumento desregulado de peptídeos do tipo Tau e fragmentos - amiloides, fazendo com que o cérebro sofra uma atrofia e perca suas funções a partir do depósito de placas que inibem as sinapses neuronais – essenciais para o funcionamento cerebral. A comunicação da microbiota intestinal com o cérebro é denominada eixo-intestino-cérebro, sendo fundamental para a regulação da fisiologia de ambos os sistemas. A existência desse eixo supõe que a disbiose intestinal possa acarretar inflamação crônica, reações metabólicas e imunogênicas. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é entender como a microbiota interfere e se relaciona com o nosso cérebro; compreender de que

¹ Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – Email: anabahamed@gmail.com

² Graduanda do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – Email: cgscardoso1@gmail.com

³ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - Email

⁴ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN- Email

modo o cérebro e a DA podem ser modificados por meio da microbiota intestinal; e entender as perspectivas de tratamento. Para isso, realizou-se pesquisas de revisão bibliográfica qualitativa em artigos sobre microbiota intestinal e o surgimento e agravamento da DA. Nos resultados, observou-se que a microbiota intestinal dos pacientes com Alzheimer possui maior quantidade de bactérias pró- inflamatórias e uma diminuição de bactérias anti-inflamatórias, com isso aumenta os níveis de inflamação no plasma. Os probióticos prebióticos e alguns tipos de dieta se mostram benéficos por alterarem a microbiota intestinal dos pacientes. Portanto, observou-se que as alterações na microbiota intestinal estão ligadas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Alzheimer. Disbiose. Demência.

1. INTRODUÇÃO

A colonização microbiana humana começa no nascimento. Os bebês nascidos de parto normal são inicialmente colonizados com colônias microbianas que têm uma assinatura materna enriquecida em *Lactobacillus* e *Prevotella spp*, enquanto aqueles nascidos por cesariana abrigam colônias que se assemelham mais a microbiota da pele enriquecida em *Staphylococcus* e *Propionibacterium spp*. A microbiota intestinal humana se expande rapidamente e atinge um estágio semelhante ao de um adulto aos três anos de idade. Composta por trilhões de microrganismos simbióticos, a microbiota intestinal é um elemento essencial para a manutenção da saúde do hospedeiro. Este ecossistema microbiano consiste principalmente de bactérias, das quais a maioria são anaeróbios estritos, e também fungos e vírus. Os fatores que afetam a microbiota intestinal são parto cesáreo, ausência de amamentação, fatores dietéticos, idade gestacional, genética do hospedeiro, exposição a infecções (materna e infantil) e uso de antibióticos¹.

A microbiota intestinal tem grande influência na modulação da saúde e está relacionada à obesidade e a várias doenças mentais como distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como: autismo, doença de Alzheimer (DA) e esquizofrenia. Essa influência é realizada através do eixo microbiota-intestino-cérebro. Diferentes estudos neste campo revelam como as variações na composição da microbiota intestinal influenciam todos os aspectos da fisiologia, incluindo obesidade, função cerebral e comportamento. Embora a microbiota intestinal característica na obesidade tenha sido estudada em profundidade, em termos de neurociência e aspectos neuropsiquiátricos, há evidências acumuladas de que desempenha um papel fundamental no agravamento de doenças².

O eixo intestino-cérebro desempenha um papel fundamental na regulação da fisiologia do intestino e do cérebro por representar uma comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o intestino.³ Essa comunicação ocorre por vias como o Sistema Imunológico, nervo vago e Sistema Nervoso Entérico (SNE). O fato de que as síndromes metabólicas e a DA compartilham traços comuns, como resistência à insulina e inflamação crônica, e se correlacionam com deficiências semelhantes da anatomia e função do cérebro, confirma ainda mais o importante papel desempenhado pelo intestino-cérebro eixo na regulação do metabolismo do hospedeiro, resposta imune e fisiologia cerebral. Em condições de disbiose, a microbiota intestinal fica perturbada e, como consequência, ocorre inflamação crônica. Com isso ocorre um aumento da permeabilidade na barreira epitelial intestinal, resultando em uma maior suscetibilidade á

invasão de bactérias e vírus que desencadeiam processos inflamatórios. Então, com a comunicação que existe no eixo-intestino-cérebro, esse processo promove uma neuroinflamação que prejudica a barreira hematoencefálica, causa lesão neural e, por consequência, resulta em distúrbio neurodegenerativo juntamente com uma infinidade de reações metabólicas e imunogênicas que podem contribuir para o aparecimento de obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e DA^{2,3}.

As deficiências da microbiota intestinal aumentam a inflamação intestinal, que diminui a expressão de proteínas de junção de aderência ou oclusão nas células epiteliais do cólon. A redução das junções provoca o cruzamento dos exsudatos microbianos para o sistema circulatório, o que desencadeia a resposta inflamatória. O nível aberrante de citocinas pró-inflamatórias no plasma atinge o cérebro e desencadeia a inflamação, modificando a maturação microglial e a ativação de astrócitos. Ocorre uma resposta inflamatória local, que é iniciada por meio da ativação das principais células envolvidas no mecanismo de resposta inflamatória no sistema nervoso central os astrócitos e a micróglia. Estas células são encontradas em abundância perto de neurônios e placas danificadas, quando ativadas liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, tais como citocinas e produtos neurotóxicos que podem contribuir para a degeneração neuronal e morte celular.^{3,4}

A DA é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva. É caracterizada pelo comprometimento da memória e perda progressiva das funções cognitivas e motoras. Isso ocorre pois com o tempo o cérebro atrofia e aos poucos perde a sua função. O processo mais severo se dá no hipocampo e no lóbulo temporal, visto que são as áreas com maior deposição de placas senis e emaranhados neurofibrilares de proteína TAU^{4,6}.

A causa da DA ainda não é totalmente esclarecida. Existem duas hipóteses principais para explicar a sua etiologia. A primeira é da cascata amiloida, é caracterizada pela presença de placas senis formadas pelo peptídeo A β e emaranhados neurofibrilares compostos de proteína TAU, responsável pela formação de microtúbulos que transportam nutrientes e informações para os neurônios. Quando modificada, esta proteína leva a morte dos neurônios, ocorrendo a partir disso perdas sinápticas e degeneração neuronal. Outro fator agravante são que os peptídeos A β (beta-amiloide) tem um alto potencial tóxico ao se agregar podem formar placas amiloides insolúveis e disparam o processo da neuroinflamação. De acordo com a hipótese colinérgica, pacientes com Alzheimer apresentam uma degeneração dos neurônios colinérgicos e redução dos marcadores colinérgicos. Cérebros dos pacientes com Alzheimer mostram uma redução da redução

da atividade da colina acetiltransferase e redução da atividade da acetilcolinesterase acarreta uma redução dos níveis de acetilcolina e redução na transmissão colinérgica e isso gera o prejuízo cognitivo ^{4,5}.

Sendo assim, o presente estudo pretende compreender como alterações microbiota intestinal se relacionam com a doença de Alzheimer. Espera-se também analisar possíveis tratamentos a serem utilizados para minimizar os danos da doença. Portanto, se conseguirmos entender os fatores que interferem no desenvolvimento da DA e sua fisiologia, a microbiota intestinal, o que as bactérias da microbiota excretam e como o que elas excretam poderiam interferir na sinalização da DA, seria possível desenvolver medicamentos e tratamentos mais eficazes nessa patologia.

2. JUSTIFICATIVA

A DA é a afecção neurodegenerativa mais comum e a principal causa de demência, não podendo ser prevenida, curada e nem tratada. Observou-se que alterações na microbiota intestinal levam a inflamação sistêmica que prejudica a barreira hematoencefálica, promove neuroinflamação, lesão neural e neurodegeneração. Dessa forma, justifica-se a elaboração da presente revisão com vistas ao entendimento atual acerca da microbiota intestinal e como ela pode influenciar a DA, podendo contribuir de forma efetiva para o retardo da doença ou prevenir o seu desenvolvimento.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Entender como a microbiota interfere e se relaciona com a Doença de Alzheimer.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Conhecer as variações da microbiota intestinal e sua relação com a Doença de Alzheimer.
- b) Descrever as alterações metabólicas que levam a produção de proteína TAU.
- c) Identificar por meio de artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021 as reações metabólicas e imunológicas provocadas por alterações na microbiota e que possam estar relacionadas com a doença de Alzheimer.
- d) Associar as reações metabólicas e imunológicas á produção de proteína

TAU.

- e) Identificar possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU, vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota.

4. METODOLOGIA

A pesquisa trata de uma revisão bibliográfica, qualitativa, sobre como a microbiota intestinal pode afetar no surgimento e agravamento da doença de Alzheimer.

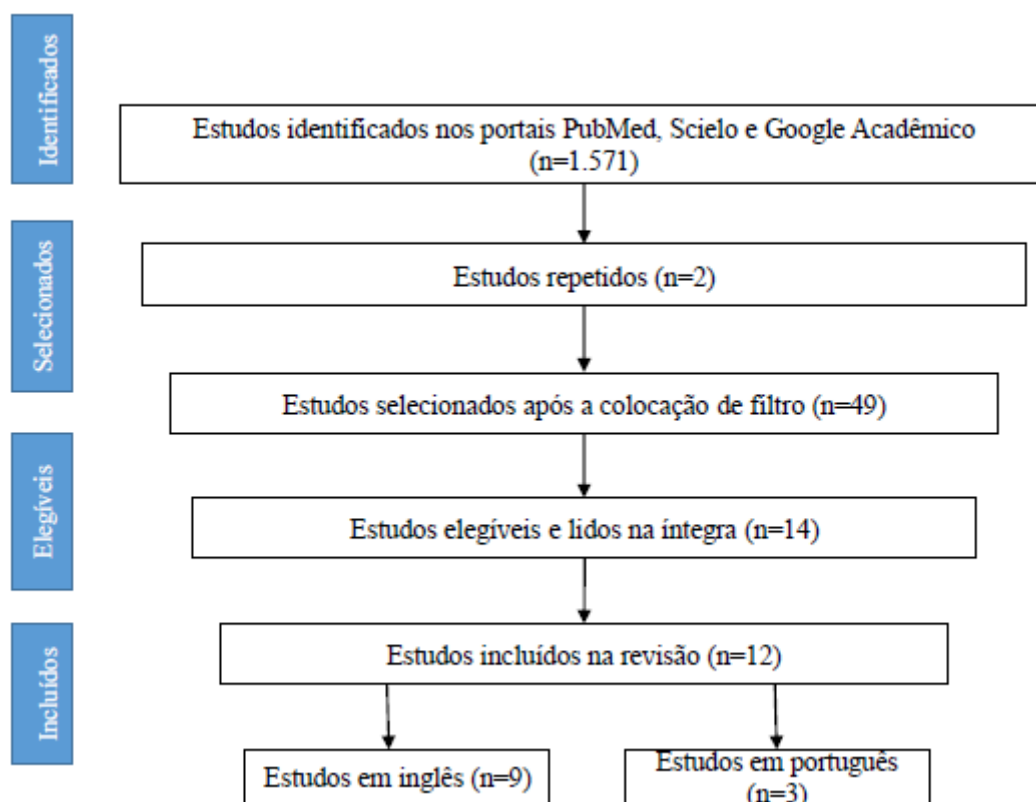
As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram: Google acadêmico, Pubmed e Scientific Eletronic Library (SciELO). Na base de dados do Pubmed o idioma utilizado para a pesquisa foi inglês e nas bases Google Acadêmico e SciELO foi o português. A pesquisa foi mediada pelos seguintes descritores em Ciência Saúde (DeCS/MeSH): Doença de Alzheimer, Microbiota e Tratamento em português e Alzheimer's disease, Microbiota e Treatment, em inglês.

Foram considerados os artigos originais publicados em estudos primários e secundário no período de 2011 a 2021. Relatos de experiência e recomendações foram excluídos do estudo, bem como estudos encontrados em duplicidade nas bases de dados consultadas. Adotaram-se como elegíveis os estudos do tipo Metanálise, Ensaio Controlado Randomizado, Revisão Sistemática e Artigos de Revisão. Os títulos e os resumos foram revisados. Os estudos selecionados segundo os critérios descritos foram obtidos integralmente e com base nesta ação, elaborou-se uma lista de artigos para análise.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi feita inicialmente com os termos Treatment, microbiota e Alzheimer's disease, o que resultou em 1.571 artigos. Após selecionados os filtros de Metanálise, Ensaio Controlado Randomizado, Revisão Sistemática e Artigos de Revisão, este número reduziu para 49. Destes 2 trabalhos foram excluídos após constatação de duplicidade e 33 após a leitura do resumo e título, perfazendo o total de 14 artigos selecionados para leitura na íntegra, sendo incluídos neste trabalho 12 artigos, sendo 9 em inglês e 3 em português.

Figura 1 – Fluxograma contendo o processo de seleção dos artigos.



Quadro 1- Autor, título segundo o idioma em que foi publicado, tipo de estudo e principais resultados.

AUTOR	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Vo Van Giau, Si Ying Wu, Angelo Jamerlan, Seong Soo A. Na, Sang Yun Kim e John Hulme.	Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease.	Revisão bibliográfica.	Os autores descreveram que a disbiose intestinal é para provocar quadros de neuroinflamação e assim contribuir para o agravamento da DA.
Isabelle Helena Lobão Bentes Souza, Letícia de Souza Galvão, Radmila Ferreira Monteiro, Raphael Helvécio Carvalho de Oliveira Diniz, Vitória Maritzzi Costa Mendonça, Rodrigo Scalante de Moura.	Aspectos fisiopatológicos relacionados ao eixo microbiota-intestino-cérebro	Revisão de literatura do tipo integrativa	O artigo aborda alterações na microbiota intestinal aumentam a permeabilidade intestinal e da barreira hematoencefálica e leva ao aumento da probabilidade de distúrbios neurodegenerativos por acarretar uma inflamação do sistema nervoso. Para reduzir a neuroinflamação abordar a restrição calórica e

			ingesta de vitamina C, E e flavonoides estão relacionados a diminuição do risco de doença neurodegenerativas. Também aborda como a serotonina é importante na regulação da microbiota.
M. Bostanciklioglu	The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's Disease.	Revisão de literatura	O artigo aborda que pacientes com DA tem uma diminuição das bactérias anti-inflamatórias e aumento das bactérias pró-inflamatórias que aumentam o nível de inflamação no plasma e no SNC.
Sofka, D. C. K.; carneiro, R. F. C.; Pietrovski, E. F.	Novas drogas em testes clínicos para o tratamento do mal de Alzheimer.	Estudo de revisão qualitativa	Os autores abordam propostas de drogas como a terapia anti-amiloide para inibir as placas senis, anti-histamínicos H3 para aumentar a liberação de neurotransmissores e o bexarotene com função de limpeza tecidual impedindo o acúmulo de beta-amiloide.
Pistollato, F., Sumalla Cano, S., Elio, I., Masias Vergara, M., Giampieri, F., & Battino, M.	Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutrition reviews, 74(10), 624–634.	Revisão de literatura.	Os autores abordam a que o intestino e o eixo-intestino-cérebro podem desempenhar uma propagação cruzada e por essa razão pode implicar no início da DA. Intervenções dietéticas baseadas em plantas podem melhorar a disbiose. Estudos descreveram os efeitos benéficos dos fenóis naturais presentes em alimentos derivados de plantas, como chá verde, frutas vermelhas, especiarias, azeite de oliva extra virgem, vinho tinto e ervas aromáticas, na redução da agregação amilóide e na incidência de amilóide relacionado doenças.
Adriana Sereniki; Maria Aparecida Barbato Frazão Vital.	A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e Farmacológicos.	Revisão de literatura	Os autores abordam a relação dos altos níveis de colesterol sanguíneo com o desenvolvimento da DA,

			tratamento com estatinas para reduzir esses níveis, terapia anti-inflamatória utilizando drogas não esteroidais. Abordam também outros tratamentos farmacológicos que objetivam tratar sintomas específicos como: cognitivos e comportamentais.
Barbosa, R., & Vieira-Coelho, M. A. (2020).	Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. <i>Nutrition reviews</i> , 78(6), 437–450.	Revisão sistemática da literatura de ensaios clínicos randomizados.	Os probióticos oferecem benefício na doença de alzheimer. Foi realizado um estudo por 12 semanas nos indivíduos diagnósticos com DA e houve uma melhora significativa.
Krüger, J. F., Hillesheim, E., Pereira, A., Camargo, C. Q., & Rabito, E. I.	Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nutrition reviews</i> , 79(2), 160–170.	Revisão sistemática e metanálise.	Foi realizado um estudo 161 indivíduos com DA recebendo cepas de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> e não mostraram efeito benéfico na função cognitiva. Em contra partida, evidencia uma melhora nos triglicerídeos plasmáticos, colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa, resistência á insulina e malondialdeído plasmático.
Temitope Cyrus Ekundayo, Tonsin Abiola Olasehinde, Kunle Okaiyeto e Anthony I. Okoh.	Microbioal Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease.	Revisão das bases de dados Web of Science (WoS) e Scopus.	Os autores abordam que infecções bacterianas, principalmente, as associadas ao trato gastrointestinal e infecções virais podem desencadear processos patológicos para o desenvolvimento da DA.
Andrea Ticinesi, Claudio Tana, Antonio Nouvenne, Beatrice Prati, Fulvio Lauretani, Tiziana Meschi.	Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review.	Revisão sistemática da literatura.	Observou uma diferença na microbiota de pessoas com DA e sem a doença e encontram uma maior quantidade de bactérias que cursam com inflamação neuronal nos pacientes com DA. Estudos também analisaram o uso de probióticos que revelou uma melhora significativa nos pacientes com DA.

Doulberis, M., Kotronis, G., Gialamprinou, D., Polyzos, S. A., Papaefthymiou, A., Katsinelos, P., & Kountouras, J.	Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of <i>Helicobacter pylori</i> infection involvement. <i>The International journal of neuroscience</i> , 131(3), 289–301.	Revisão sistemática da base de dados PubMed / MEDLINE	Os autores abordam que pacientes com infecções bacterianas, em especial a <i>H. pylori</i> , tem uma maior predisposição a desenvolver DA.
Jaqueline S. Generoso, Vijayasree V. Giridharan, Juneyoung Lee, Danielle Macedo e Tatiana Barichello.	The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders	Revisão bibliográfica	Os autores relatam que probióticos e prebióticos alteram a composição da microbiota intestinal e desempenham um papel essencial na fisiologia e fisiopatologia da DA e outros distúrbios neuropsiquiátricos.

Foram selecionados 3 tópicos para serem discutidos dentro dos 12 artigos incluídos: microbiota intestinal; microbiota, cérebro e doença de Alzheimer e possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota.

5.1 Microbiota intestinal

Sua composição consiste principalmente na presença de bactérias, fungos e vírus. Os gêneros de bactérias mais abundantes são: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. A comunidade microbiana é um elemento essencial para a manutenção da saúde, pois contribui para a regulação do metabolismo, influência na absorção e distribuição de gorduras ingeridas na dieta, auxilia na manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal, na imunidade e resistência á patógenos^{1,3}.

O desequilíbrio ou alteração da microbiota é chamado disbiose e está relacionado a diversas más condições agudas e crônicas de saúde. A colonização no momento do nascimento, mudanças dietéticas e exposição a antibióticos são exemplos de fatores que podem influenciar a microbiota intestinal tanto positiva como negativamente. Alterações na composição da microbiota intestinal, podem ser causadas por vários fatores, entre eles os mais citados foram: exposição a altas dosagens de antibióticos, infecções bacterianas, as mais comum foram a *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli* e *E. Shighella*, infecções virais, mais comum: *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus* (HSV)-1 e HSV-2. Esses processos levam a perda da homeostase, que implica em um processo inflamatório gera a neuroinflamação e desenvolve várias doenças, como o caso da Doença de Alzheimer^{9,10}. Pacientes com infecções crônicas de *H. Pylori* podem estimular a liberação de mediadores inflamatórios e deposição de peptídeos Aβ. Isso acontece pois a

bactéria altera a microbiota intestinal¹¹.

Um estudo observou que a composição da microbiota de 43 pacientes com Alzheimer. Pacientes com microbiota composta por Bactérias Gram-negativas em grande quantidade, apresentam um aumento de endotoxinas, elas induzem a inflamação, liberam grandes quantidades de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-8) estão intimamente relacionadas com a ocorrência de DA, aumentam a expressão de APP e formação de A β no hipocampo¹. Microbiota com presença de vírus (HSV-1, HIV, citomegalovírus humano e Hepatite C) desencadeiam marcadores inflamatórios que levam a neurodegeneração, isso ocorre porque eles desencadeiam uma maior produção de peptídeo beta-amilóide e formação de placas senis, resultando em uma neuroinflamação contribuindo para o desenvolvimento da DA^{1,9}. Microbiota composta por *Acetobacter* e *Lactobacillus* apresentam um aumento na quantidade ácidos graxos de cadeia curta, estes modulam a ativação da micróglia induzida por α –sinucleína e causam a neuroinflamação e assim cursa para o surgimento da DA.^{1,9} Microbiotas compostas por *Lactobacillus* e *Bacillus* mostraram atuar na degeneração da acetilcolina e reduzindo seus níveis no cérebro acarretando prejuízo cognitivo visto que ela atua como neurotransmissores no SNC e SNP na função cognitiva principalmente ligados a memória e aprendizado^{1,6}.

Estudos observacionais de modelo animal demonstrou que microbiotas compostas com *Porphyromonadacea*, *Odoribacter*, *Butyricimonas*, *Clostridium* e *Oxalobacter* tem um aumento da permeabilidade intestinal pois ocorre aumento da inflamação intestinal, resultando em sintomas cognitivos piores do que o modelo com microbiota saudável¹⁰. Modelos de animais com genética propensa para desenvolver DA que foi introduzida na sua microbiota os gêneros com atividade pró-inflamatória como *Odoribacter*, *Helicobacter* e *Sutterella* apresentaram um aumento na permeabilidade da mucosa intestinal e aumento da deposição de placas amiloides no cérebro¹⁰.

Observou que a microbiota das pessoas com DA tem uma diminuição de bactérias *Eubacterium rectale* e *Bacteroides fragilis* que possuem atividade anti-inflamatória, elas agem inibindo as interações entre os peptídeos A β e assim reduzindo produtos neurotóxicos no cérebro. Em contrapartida, percebe-se uma elevada abundância de *Escherichia* e *Shigella*, que possuem atividade pró-inflamatória e estão associadas à produção de citocinas pró- inflamatórias, tais como as interleucinas IL-6 e IL-1 β , a quimiocina 2 (CXCL2) e o inflamassoma NLRP3, e à deposição de peptídeos A β no cérebro. Estas bactérias também são responsáveis por liberar LPS que, quando associadas a um estado de disbiose, conseguem ultrapassar a BHE e chegar ao cérebro^{1,3,10}.

Evidências recentes apontam para uma ligação causal entre patógenos e mudanças na composição da microbiota intestinal, junto com mudanças inflamatórias em vários tecidos e órgãos, incluindo o tecido cerebral. Consequentemente, os micróbios intestinais podem alterar os níveis de metabólitos relacionados ao neurotransmissor, serotonina, afetando a comunicação intestino-cérebro e / ou alterando a função cerebral. Além disso, tanto o ramo aferente do nervo vago quanto a modulação do triptofano sistêmico, o precursor do neurotransmissor serotonina, estão altamente implicados na transmissão de mensagens da microbiota intestinal para o cérebro. A microbiota induz a produção de serotonina neuronal e em conjunto ela atuam na neuroproteção da mucosa. A serotonina age na formação das nas sinapses, modula a estrutura e funções do Sistema Nervoso Entérico, composição da microbiota intestinal e cria um circuito de regulação entre os dois sistemas².

5.2 Microbiota intestinal, cérebro e Doença de Alzheimer

Existem várias teorias sobre as causas da DA as principais são: a perda do neurotransmissor colinérgico, a deposição do peptídeo beta-amiloide formando as placas senis, a formação de emaranhados neurofibrilares contendo a proteína TAU, mecanismos genéticos e inflamatórios⁴.

O comprometimento colinérgico ocorre em decorrência de uma perda neuronal e resulta na diminuição da acetilcolina pois a sua degradação pela enzima acetilcolinesterase está aumentada. A acetilcolina é responsável pela formação da memória e está relacionada com funções cognitivas⁴.

Observou que os pacientes com DA frequentemente apresentam emaranhados neurofibrilares que são agregados da proteína TAU e placas senis. Quando ocorre disbiose a proteína TAU sofre uma hiperfosforilação e causa morte celular. A doença pode resultar da superprodução de peptídeo beta-amilóide ($A\beta$), após a interrupção dos mecanismos homeostáticos que regulam a clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP)³.

Observou que pessoas portadoras do alelo do gene apolipoproteína E tipo 4, localizada no cromossomo 19 possuem uma aumento de placas senis e redução da função colinérgica pois, ela promove a fibrilogênese da proteína beta-amilóide e altera a fosforilação da proteína TAU levando a formação dos emaranhados neurofibrilares quando se expressa no interior dos neurônios^{4,6}. Genes localizados no braço longo do cromossomo 21 codificam a PPA e são responsáveis pela formação de beta-amilóide em casos de mutação

desse gene ocorre um acúmulo de proteína A β que associa ao desenvolvimento da DA⁶.

A comunicação bidirecional entre o Sistema Nervoso Central e os órgãos intestinais desempenha um papel na regulação. A associação entre a microbiota intestinal e o cérebro foi comprovada devido à relação entre o intestino ou sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central. Os Sistemas Neuroendócrino e Neuroimune, além dos braços simpático e parassimpático do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e do Sistema Nervoso Entérico, são vias essenciais na comunicação intestino-cérebro. Essa comunicação leva a uma possível alteração em pacientes com DA ou agravando a inflamação, pois há uma troca de substâncias biológicas por meio desses sistemas. Esses produtos químicos são transportados pela circulação sanguínea e penetram através da mucosa intestinal e das barreiras hematoencefálicas pois ela está permeável e causa uma reação inflamatória sistêmica^{1,2,12}.

Em particular, alterações da microbiota intestinal e um aumento na permeabilidade do intestino podem levar a um aumento geral na inflamação sistêmica, neuroinflamação e disfunção de regiões cerebrais específicas, como o cerebelo e o hipocampo, através da diminuição da sinalização colinérgica^{7,8}.

Há indicações de que infecções bacterianas e virais podem desencadear a neurodegeneração associada à DA⁹. Um estudo revelou que pacientes com DA infectados por alguma bactéria apresentavam níveis séricos elevados de peptídeo beta-amilóide. Considerando que há quantidades indefinidas de LPSs (Lipopolissacarídeos) e amilóides no intestino humano, é possível que a microbiota intestinal humana possa desempenhar um papel na etiopatogênese de distúrbios neurológicos caracterizados por traços amiloidogênicos, como a DA, embora isso não tenha sido confirmado⁵. A interrupção do equilíbrio da microbiota, que pode ser desencadeada por altas concentrações de antibióticos, supressão do sistema imunológico, infecções bacterianas e alteração das barreiras gastrointestinais, podem levar a processos patológicos envolvendo disbiose que são associados as disfunções cognitivas⁸. No entanto, não existe uma síntese formal, avaliação ou mapeamento da patogênese microbiana e papéis da fisiopatologia na DA. Assim, a microbiota intestinal pode produzir substâncias neurotóxicas, como ácido D-lático e amônia, que podem induzir danos neuronais. O processo inflamatório pode ser desencadeado pela liberação de proteínas pró-inflamatórias, como citocinas e ativadores imunológicos capazes de induzir neuroinflamação⁹.

A contribuição da microbiota intestinal para a formação e disseminação da

amiloide torna-se ainda mais importante durante o envelhecimento, pois a composição da microbiota diminui a quantidade de espécies, e assim o epitélio do trato gastrointestinal e a barreira hematoencefálica se tornam mais permeáveis a pequenas moléculas^{5,10}. A influência da amiloide no cérebro é através da barreira hematoencefálica é mediado pelo receptor para produtos de glicosilação avançada (RAGE), esse receptor medeia o transporte de peptídeo Beta-amiloide através da barreira hematoencefálica, e é dependente de chaperonas, moléculas que auxiliam no enovelamento correto das proteínas, amiloides e apolipoproteínas E e J, enquanto a depuração da amiloide é controlada pela proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade. Sabe-se que esses mecanismos de transporte estão alterados em pacientes com DA⁵.

A deposição amiloide na DA e os eventos de cascatas moleculares comandando a degeneração neurofibrilar é um processo rápido. Neurônios expostos à proteína b amiloide têm mostrado aumento vulnerável de excitotoxicidade. Esta proteína possui propriedades neurotóxicas que comprometem a vida das células neuronais, e também é responsável por induzir mudanças intracelulares que resultam na formação de neurofilamentos, podendo contribuir para o processo neurodegenerativo⁴.

Sendo assim ao conhecer os mecanismos de atuação da microbiota e como ela atua na doença de Alzheimer, poderia dar indícios e alvos terapêuticos para o seu tratamento ou redução na velocidade do desenvolvimento.

5.3 Possíveis alvos terapêuticos para a redução da produção de proteína TAU, vinculados aos processos inflamatórios desencadeados pela microbiota

Probióticos são definidos como “micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam um benefício à saúde do hospedeiro¹².

Uma combinação probiótica contendo *B. longum* e *Lactobacillus* spp. demonstrou melhora da função cognitiva e do estado metabólico em pacientes com doença de Alzheimer. A co-suplementação de probióticos e selênio por 12 semanas em pacientes com Alzheimer levou à melhora da função cognitiva (ou seja, pontuações mais altas no Mini-Exame do Estado Mental) e resultados favoráveis para marcadores específicos de inflamação e estresse oxidativo em comparação com grupos de pacientes com Alzheimer apenas com selênio ou placebo⁷.

Em um estudo de intervenção exploratória usando suplementação de probióticos em pacientes com demência de Alzheimer, o tratamento com probióticos multiespécies

influenciou a composição das bactérias intestinais e o metabolismo do triptofano no soro. Após o tratamento, esses pacientes apresentaram menor permeabilidade intestinal (refletida em menores concentrações de zonulina fecal) e *Faecalibacterium prausnitzii* (um microrganismo que produz AGCCs) mais abundante do que os controles. Tomados em conjunto, esses resultados indicam a eficácia potencial dos probióticos na melhoria da função cognitiva em pacientes com Alzheimer e populações saudáveis¹².

Em um estudo com modelo de camundongos com DA administrou formulações de probióticos e investigou seus efeitos. Os camundongos que receberam mistura contendo nove cepas (bifidobactérias, lactobacilos e *Streptococcus thermophilus*) por 4 meses, apresentaram um melhor desempenho em testes cognitivos, redução do acúmulo de amiloide e aumento da expressão de vias proteolíticas neuronais. Os que receberam *Lactobacillus delbrueckii* por 2 meses, mostraram redução na degeneração neuronal, manutenção dos níveis de acetilcolina e a tarefa de aprendizagem espacial (teste do labirinto de água de Morris) aprimoradas. Os camundongos que utilizaram probióticos com *Bifidobacterium breve* strain A1 por 6 dias apresentaram reversão da mudança induzida por A β na expressão gênica do hipocampo (expressão reduzida de genes pró-inflamatórios). Os que receberam mistura com *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *B. anthracis*, *Bifidobacterium long* por 8 semanas demonstraram redução do declínio nas tarefas de aprendizagem espacial e melhora nos biomarcadores do estresse oxidativo do hipocampo (malondialdeído, superóxido dismutase). Então observa que em todos esses estudos a administração dos probióticos melhorou a degeneração da expressão cortical, na inflamação e melhorou o desempenho nos testes cognitivos¹⁰.

Prebiótico é definido como “um substrato que é utilizado seletivamente pelos microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde”. Uma dieta típica de prebióticos inclui insulina, fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, amido resistente e fibra solúvel. As propriedades dos prebióticos para a saúde incluem benefícios para o trato gastrointestinal, como inibição de patógenos e estimulação imunológica e aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), benefícios para o metabolismo cardíaco, redução dos níveis de lipídios no sangue, benefícios para a saúde mental e melhora a cognição¹².

Um estudo de intervenção analisou os efeitos de alimentos funcionais ou prebióticos nos animais com DA. O animal que recebeu Fruto-oligossacarídeos de *Morinda officinalis* por 4 semanas apresentou redução da apoptose neuronal e deposição

de amiloide, teste de aprendizagem espacial aprimoradas e estresse oxidativo aprimorado. Então o uso de fruto-oligossacarídeo se mostrou eficaz na prevenção dos avanços cognitivos e melhora na deposição de amiloide¹⁰.

A dieta também pode afetar a composição da microbiota intestinal. Dietas caracterizadas por alta ingestão de frutas e vegetais e um consumo baixo ou nulo de carne estão associadas a uma abundância maior de *Prevotella* do que de organismos *Bacteroides*. Bactérias do gênero *Prevotella* são conhecidas por expressar genes que controlam a celulose e a hidrólise da xilana, enquanto as bactérias *Bacteroides* são enriquecidas com genes necessários para quebrar os aminoácidos. Além disso, mudanças na ingestão de nutrientes específicos, como ácidos graxos, carboidratos, micronutrientes, prebióticos e probióticos, afetam a microbiota intestinal, mas também podem modular a expressão de genes e proteínas especificamente presentes no fígado, tecido adiposo, intestino, músculo e células⁵.

Por meio da dieta com a ingestão de fenóis naturais, presentes em alimentos derivados de plantas, como chá verde, especiarias, azeite de oliva extra virgem e ervas aromáticas, ocorre a redução da agregação amiloide, componentes fenólicos do azeite de oliva extra virgem, mostraram promover a depuração de A β e a autofagia, bem como a inibição da agregação de TAU e neuroinflamação. Estudos realizados *in vitro* mostrou que o componente galato de epi-galocatequina, presente principalmente no chá verde apresenta ação neuroprotetora contra a toxicidade de A β . Ele inibe a fibrilogênese de A β e α -sinucleína, bem como a maturação de fibrilas de A β e α -sinucleína em agregados tóxicos maiores. Por esse motivo, eles podem ter efeitos preventivos contra a DA. Especiarias, alimentos derivados de plantas e ervas aromáticas mostraram inibir a agregação de proteínas amilóides e a subsequente formação de placas, seus produtos metabólicos podem modular a composição da microbiota intestinal exercendo efeitos semelhantes dos prebióticos, inibindo bactérias patogênicas e estimulando o crescimento de bactérias benéficas⁵.

6. CONCLUSÕES E PROPOSTAS

Observou-se que a evolução da DA está relacionada com a redução da diversidade de microrganismos comensais que habitam a TGI e isso provoca o desequilíbrio da microbiota, denominado disbiose. Esse desequilíbrio favorece o aumento da permeabilidade da barreira intestinal, compromete as vias de comunicação do eixo-intestino-cérebro, isso acresce a neuroinflamação e contribui para o processo de neurodegeneração. Contudo, notou-se que alguns tipos de dieta, uso de probióticos e

prebióticos auxiliam a restabelecer a microbiota intestinal do paciente com Alzheimer e ajuda a retardar os sintomas da doença.

Portanto, pesquisas com intervenções nutricionais associadas ao uso de probióticos, prebióticos e diferentes tipos de dietas, mostram benefícios e podem melhorar a inflamação intestinal e disbiose, como também estimular uma modulação positiva do eixo intestino-cérebro, reduzir a neuroinflamação e retardar ou regredir deficiências cognitivas associadas à DA. Esses achados fornecem evidências de compostos e nutrientes com potencial viável para a prevenção e possíveis tratamentos da DA.

7. REFERÊNCIAS

1. Vo Van Giau, Si Ying Wu, Angelo Jamerlan, Seong Soo A. Um, SangYun Kim e John Hulme. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. 2018 November 14; 1-18.
2. Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper E. A microbiota intestinal e sua relação com as doenças mentais através do eixo microbiota-intestino-cérebro. 2017; vol. 4 , 52-58.
3. Sereniki I A; Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. 2008;30(1 Supl): 1-17.
4. Sofka, D. C. K; Carneiro, R. F. C.; Pietrovski, E. F. Novas drogas em testes clínicos para o tratamento do mal de Alzheimer.
5. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*. 2016 Oct;74(10):624-34.
6. Grinberg, L. T., Rüb, U., Ferretti, R. E., Nitrini, R., Farfel, J. M., Polichiso, L., Gierga, K., Jacob-Filho, W., Heinsen, H., & Brazilian Brain Bank Study Group (2009). The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset?. *Neuropathology and applied neurobiology*, 35(4), 406–416.
7. Barbosa, R., & Vieira-Coelho, M. A. (2020). Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. *Nutrition reviews*, 78(6), 437–450.

8. Krüger, J. F., Hillesheim, E., Pereira, A., Camargo, C. Q., & Rabito, E. I. (2021). Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*, 79(2), 160–170.
9. Ekundayo, T. C., Olasehinde, T. A., Okaiyeto, K., & Okoh, A. I. (2021). Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. *Frontiers in neuroscience*, 15, 648484.
10. Ticinesi, A., Tana, C., Nouvenne, A., Prati, B., Lauretani, F., & Meschi, T. (2018). Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clinical interventions in aging*, 13, 1497–1511.
11. Doulberis, M., Kotronis, G., Gialamprinou, D., Polyzos, S. A., Papaefthymiou, A., Katsinelos, P., & Kountouras, J. (2021). Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement. *The International journal of neuroscience*, 131(3), 289–301.
12. Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 43(3), 293–305.