

## **A influência da Microbiota intestinal na patogênese da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa**

/

## **The influence of the intestinal Microbiota on the pathogenesis of Alzheimer's disease: an integrative review**

DOI:10.34117/bjdv8n7-118

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

### **Gustavo Henrique de Oliveira Carmo Borges**

Discente do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Endereço: Rua T-37, n3236, ed. Tadeu Baptista, Apt. 1000, CEP: 74230-022

E-mail: ghborges2021@gmail.com

### **Ana Carolina Carvalho de Faria**

Discente do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Endereço: Rua i4, Quadra 6, Lote 3, Itamaraty, 4º Etapa, CEP: 75050-720

E-mail: carol.ccfaria@gmail.com

### **Bruna Campos Guimarães**

Discente do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Endereço: Rua Albertina de Pina, Quadra 25, Lote 09, Antônio Fernandes, CEP: 75060-710

E-mail: brunacguimaraes\_@hotmail.com

### **Karine Harumi de Castro Shimasaki**

Discente do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Aparecida de Goiânia, Goiás

Endereço: Rua Anhangá, Qd. 37, Lt.08, Vila Brasília, CEP: 74911-380

E-mail: karineharumis@outlook.com

### **Valentina Silva Leão**

Discente do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Endereço: Rua Dona Sandra, Quadra 9, Lote 46, Jardim Ana Paula, CEP: 75125-200

E-mail: valenleao@gmail.com

### **Yohanan Yosef Soares**

Discente do curso de Medicina

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Endereço: Rua c18, Quadra 20, Lote 14, Cidade Jardim, CEP: 75080-230

E-mail: yohanan1703@gmail.com

**Emerith Mayra Hungria Pinto**

Doutorado no Programa de Medicina Tropical e Saúde Pública

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) Anápolis - Goiás

Endereço: Av. Universitária, Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - GO

CEP: 75083-515

E-mail: emerith0706@hotmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A patogênese da Doença de Alzheimer (DA) é marcada pela perda cognitiva e de memória de curto e longo prazo. Dentre os fatores envolvidos na progressão da DA, está a microbiota intestinal (que é um biomarcador característico de doenças crônicas não-transmissíveis), através de citocinas, bactérias e agentes pró-inflamatórios. À vista disso, este estudo objetivou discutir a relação da microbiota intestinal com a DA, assim como caracterizar as substâncias e microrganismos que influenciam na patogênese da doença, descrever o processo de neuroinflamação desencadeado pela disbiose intestinal e analisar os efeitos dos métodos reguladores da microbiota. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir das bases de dados U. S. National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), a partir de 21 artigos científicos completos, publicados no período entre 2017 e 2022 nos idiomas português e inglês, que abordam a relação entre a microbiota intestinal e a DA. **Resultados:** Em grupos afetados, houve o acúmulo de placas beta amiloide ( $A\beta$ ) e proteína tau (p-tau) no córtex e hipocampo e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) diminuídos - particularmente o butirato. Os filos bacterianos estavam desregulados, sendo *Firmicutes*, *Faecalibacterium* e *Proteobacteria* diminuídos e *Bacteroidetes* aumentados. *Actinobacteria* também estava em disbiose. Essas variações geram respostas inflamatórias no eixo microbiota-intestino-cérebro com indução de citocinas e agentes pró-inflamatórios, o que acarreta comprometimento cognitivo. Ademais, foi constatada melhora significativa em testes cognitivos após procedimentos de modulação do microbioma. **Conclusão:** Em conclusão, esta revisão aponta a importância da microbiota intestinal para a patogênese da DA, bem como propor a avaliação e tratamentos relacionados, por exemplo o transplante de microbiota fecal (TMF), como forma de interferir positivamente na progressão da patogênese da doença e até reverter estados cognitivos deficitários.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer, doenças neurodegenerativas, Microbiota intestinal, pacientes, transplante de Microbiota fecal.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The pathogenesis of Alzheimer Disease (DA) is marked by cognitive impairment and short-term and long-term memory loss. In between the factors involved in the progression of DA, there is the intestinal microbiota (that is a characteristic biomarker of non transmissible chronic diseases) due to cytokines, bacteria and pro-inflammatory agents. In the view of this, the study aimed to discuss the relationship between the intestinal microbiota and DA, as well as to characterize the substances and microorganisms that influence the pathogenesis of the disease, describe the process of neuroinflammation triggered by gut dysbiosis and analyze the effects of the regulatory pathways of the microbiota. **Methods:** It is an integrative literature review, held in the U. S. National Library of Medicine (PUBMED) and Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) databases. 21 full scientific articles that approached the relation between gut microbiota and Alzheimer Disease (DA) were chosen, published from 2017 to 2022 in the languages

portuguese and/or english. Results: In the affected groups, accumulation of beta amyloid (A $\beta$ ) plaques and tau protein (p-tau) in the cortex and hippocampus was present and short chain fatty acids (AGCC) were decreased - mainly butyrate. Bacterial phyla were deregulated: *Firmicutes*, *Faecalibacterium* and *Proteobacteria* were decreased, whereas *Bacteroidetes* were increased. *Actinobacteria* was also in dysbiosis. These variations generate inflammatory responses in the microbiota-gut-brain axis by induction of cytokines and pro-inflammatory agents, which leads to cognitive impairment. In addition, significant improvement in cognitive tests was observed after microbiome modulation procedures. Conclusion: This review highlights the importance of the gut microbiota for DA's pathogenesis as well as proposing the evaluation of the microbiota and related treatments - such as the fecal microbiota transplant (TMF) - as a way of positively interfering in the progression of the disease and even reversing deficient cognitive states.

**Keywords:** Alzheimer disease, fecal Microbiota transplantation, gut Microbiota, neurodegenerative disease, patients.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pelo comprometimento cognitivo progressivo e lento, acometendo principalmente a memória de curto e longo prazo, além de afetar a linguagem, a função visuo-espacial, executiva e de raciocínio. A doença ainda é agravada por disfunções comportamentais como depressão, apatia e anedonia.<sup>1</sup>

Esta caracteriza-se especialmente pelo acúmulo de duas proteínas: beta amiloide (A $\beta$ ) e tau (p-tau) , devido a fatores relacionados à produção em excesso.<sup>2</sup> As proteínas A $\beta$  são peptídeos que, ao se agruparem no meio extracelular do Sistema Nervoso Central (SNC) formam placas que bloqueiam a sinalização entre células durante as sinapses e têm efeito pró-inflamatório.<sup>3</sup> Já as p-tau, que acumulam-se na parte intracelular de neurônios formando emaranhados neurofibrilares, são responsáveis por manter a estabilidade de microtúbulos nos axônios, sinalização celular, plasticidade sináptica e estabilidade genômica. Quando estão alteradas não estabilizam adequadamente os microtúbulos.<sup>4</sup>

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), foi constatado que, em 2021, mais de 55 milhões de pessoas no mundo viviam com demência, e há quase 10 milhões de novos casos a cada ano. A DA é a forma mais comum de demência e contribui para 60-70% dos casos. A OMS também estima que esse número quase triplique até 2050.<sup>5</sup> A DA não é uma doença homogênea e apresenta diversos estágios, como o comprometimento cognitivo leve (CCL), conseqüentemente, o tratamento é mais efetivo nessas fases iniciais, evidenciando a importância do diagnóstico precoce.<sup>6</sup>

Diversos estudos relacionam a microbiota intestinal com a progressão de doenças crônicas não-transmissíveis, incluindo doenças neurodegenerativas. A microbiota

intestinal é composta por uma pluralidade de microrganismos colonizadores do trato digestivo, com predominância dos filos bacterianos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, além de *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* e *Verrucomicrobia*. Essa microbiota está relacionada com diversas funções, incluindo as imunológicas, metabólicas e da digestão e absorção de nutrientes.<sup>7</sup>

Os métodos de modulação da microbiota têm a finalidade de reequilibrar os microrganismos residentes em suas respectivas proporções e estão sendo utilizados em estudos clínicos envolvendo formulações probióticas evidenciaram a atenuação dos sintomas de doenças após o início do tratamento, por exemplo a depressão.<sup>8</sup> O transplante de microbiota fecal (TMF) também tem significativos resultados no tratamento de algumas infecções.<sup>9</sup> Este método modulatório foi relacionado ao aprimoramento significativo na maioria dos testes cognitivos em modelos experimentais da doença de Parkinson.<sup>10</sup>

Assim sendo, propõe-se que o eixo microbiota-intestino-cérebro é de suma importância para a patogênese de várias doenças neurodegenerativas, além disso as alterações na microbiota intestinal podem ser usadas como biomarcadores para a identificação precoce destas doenças. Portanto, o objetivo desta revisão integrativa foi analisar as evidências científicas existentes na literatura sobre a relação da microbiota intestinal e a patogênese da DA, assim como a modulação da microbiota intestinal em estratégias de tratamento.

## 2 MÉTODOS

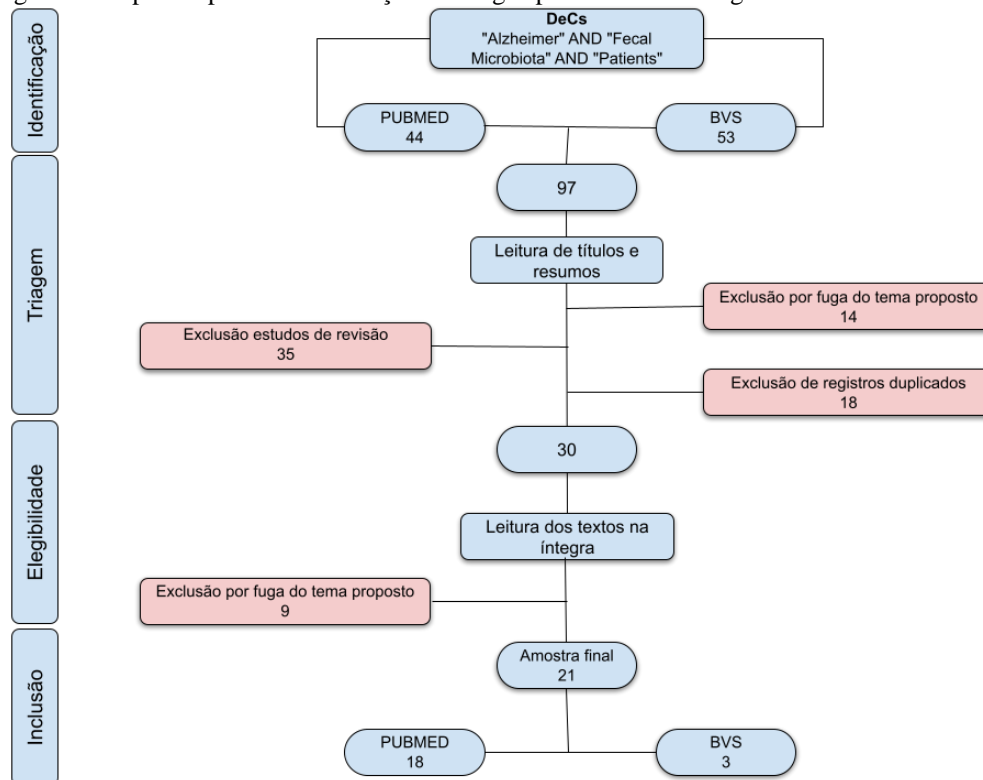
Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. Esse gênero permite sintetizar o conhecimento sobre determinado assunto, de modo a permitir a implementação dos resultados significativos dos estudos na prática assistencial. Para a formulação da questão norteadora adotou-se a estratégia PICO - que trata de acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* ou desfecho. Os termos utilizados com base nessa técnica para esta pesquisa foram: “P” portadores da Doença do Alzheimer (DA); “I” relação com a microbiota intestinal; “Co” avaliar a correlação entre Alzheimer e a microbiota intestinal. Por conseguinte, foi definida a questão norteadora: “Qual a influência da microbiota intestinal na patogênese da Doença de Alzheimer?”.

O estudo foi realizado no primeiro semestre de 2022 e foram utilizadas as bases de dados U. S. National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos selecionados para a busca foram extraídos do Descritores em Saúde

(DeCS), sendo incluídos também os descritores não controlados no intuito de ampliar os achados na literatura. O operador booleano “AND” foi combinado com os descritores Doença de Alzheimer; Microbiota Fecal; Pacientes; e seus respectivos descritores na língua inglesa. Essa combinação resultou na equação: *(alzheimer) AND (fecal microbiota) AND (patients)*.

A fim de afunilar os trabalhos para seleção final e realização deste estudo, foi definido o intervalo dos últimos 5 anos contados no dia 16 de março de 2022. Os artigos selecionados foram avaliados por meio de leitura na íntegra dos textos, que deveriam responder aos seguintes critérios de inclusão: estudos publicados nos últimos 5 anos, artigos originais e não inclusão de artigos de revisão, redigidos no idioma inglês com temáticas relacionadas à influência da microbiota intestinal na patogênese da Doença do Alzheimer. Por meio dessas estratégias de busca, 53 artigos atendiam a esses padrões na base BVS. Já na base PUBMED, foram localizados 44 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos e dos critérios de exclusão, restaram 30 artigos, dentre os quais, após a leitura dos textos, 21 foram escolhidos para responder à questão de pesquisa: 18 da base PUBMED e 3 da base BVS. O fluxograma abaixo descreve as etapas de seleção dos estudos (**Figura 1**).

Figura 1- Etapas do processo de seleção de artigos para a revisão integrativa da literatura deste estudo



Fonte: Dos Autores ...

### 3 RESULTADOS

No quadro abaixo (**Quadro 1**) foi identificado o tipo de estudo, grupo experimental e foram sumarizados os principais resultados dos 21 artigos contemplados nesta revisão integrativa.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme autor, ano, tipo de estudo, grupo experimental e principais resultados observados.

Autores	Tipo de estudo	Grupo experimental	Principais resultados
Chen <i>et al.</i> (2022)	Caso controle	Camundongos	Em camundongos livres de germes, comparativamente a camundongos afetados, houve grande redução de placas A $\beta$ cerebrais e emaranhados neurofibrilares associados a maiores abundâncias de AGCC, diminuição de <i>Bacteroides</i> pró-inflamatórios. Destacou, ainda, que a sinalização de insulina e Fator Insulina-símile (IGF) são alterados na ausência de microbiota intestinal. Concluiu destacando que camundongos afetados apresentavam declínio de bactérias anti-inflamatórias benéficas e enriquecimento de pró-inflamatórias.
Kowalski e Mulak (2022)	Caso controle retrospectivo	Humanos	Prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) em pacientes com DA, sendo que a SIBO não se relaciona com o nível de calprotectina fecal.
Sheng <i>et al.</i> (2022)	Estudo transversal	Humanos	A diminuição das placas A $\beta$ depende da razão A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 e da redução de <i>Faecalibacterium</i> e <i>Desulfovibrionaceae</i> . Os Biomarcadores (plasma A $\beta$ ), a disbiose e a performance cognitiva permitem a identificação de indivíduos doentes. Ainda destaca que, em pacientes com DA, houve redução de <i>Firmicutes</i> - também relacionados com a insulina - e <i>Faecalibacterium</i> e aumento de <i>Bacteroidetes</i> .
Verhaar <i>et al.</i> (2022)	Estudo transversal	Humanos	Constatou que, em pacientes com DA, há prevalência de <i>Clostridium leptum</i> e inferioridade de <i>Eubacterium ventriosum</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Marvinbryantia</i> , <i>Monoglobus</i> , <i>Ruminococcus</i> ., <i>Roseburia hominis</i> e <i>Christensenellaceae R-7</i> , relacionados a maiores chances de positividade A $\beta$ . Também ressaltou que as espécies produtoras de AGCC são preditores mais certos da progressão do Alzheimer.
Ling <i>et al.</i> (2021a)	Caso controle	Humanos	Redução da diversidade bacteriana em pacientes com DA, por exemplo as Unidades Taxonômicas Operacionais (OTUs) e diversidade alfa. Além disso, houve redução de gêneros produtores de butirato ( <i>Faecalibacterium</i> e <i>Firmicutes</i> ) e aumento de produtores de lactato ( <i>Actinobacteria</i> ) e de outros, como <i>Verrucomicrobia</i> , induzindo perturbação da resposta imune. Os achados podem ser utilizados como biomarcadores da DA.
Ling <i>et al.</i> (2021b)	Caso controle	Humanos	Apesar da diversidade fúngica permanecer inalterada, houve alterações na composição taxonômica fúngica. Foram aumentados na DA: <i>Ascomycota</i> , <i>Basidiomycota</i> , <i>Candida tropicalis</i> - negativamente relacionada aos níveis de Interleucina 8 (IL-8) e Interferon gama (IFN- $\gamma$ ) - e <i>Schizophyllum commune</i> . <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> [negativamente correlacionada com o nível de Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )] foram diminuídos. Isso gerou maiores níveis de citocinas inflamatórias, como IP-10 e TNF- $\alpha$ .
Wu <i>et al.</i> (2021)	Coorte	Humanos	Na DA, houve decréscimo de distúrbios do triptofano e do nível de AGCC, além de caracterizar 5 AGCC e o ácido indol-3-pirúvico como biomarcadores de sua progressão.
Kim <i>et al.</i> (2021)	Caso controle	Ratos	Comparando camundongos afetados com saudáveis, houve maior déficit cognitivo e perda de memória, decorrentes da diminuição da neurogênese hipocampal por meio de inflamação do cólon e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e aumento de p21 e das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ e Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ).
Park <i>et al.</i> (2021)	Relato de caso	Humanos	Após TMF, constatou que o nível de AGCC foi significativamente diferente e inversamente relacionado com a positividade A $\beta$ e de p-tau.
Bello-Medina <i>et al.</i> (2021)	Coorte	Ratos	Após realizar TMF característico da DA em ratos controle, encontrou menor abundância de <i>Actinobacteria</i> e <i>Saccharibacteria</i> (TM7) e aumento da área A $\beta$ , alteração quanto à memória espacial. Avaliação da microbiota como forma de encontro de biomarcadores e antecipação do declínio cognitivo para a DA.
Guo <i>et al.</i> (2021)	Coorte	Humanos	Avaliou a microbiota intestinal de pacientes recém diagnosticados com DA e constatou que apresentaram maior diversidade $\beta$ , diminuição de <i>Bacteroides</i> e <i>Firmicutes</i> (associados a melhoras cognitivas), aumento de <i>Prevotella</i> (associado ao déficit cognitivo) e maior grau de disbiose do que grupos CCL e controle.



Zhou <i>et al.</i> (2021)	Caso controle	Humanos	Ao avaliar amostras fecais de pacientes com DA, constatou o aumento de gêneros bacterianos como <i>Bifidobacterium</i> ( <i>Actinobacteria</i> ), <i>Sphingomonas</i> ( <i>Sphingobium</i> ), <i>Lactobacillus</i> ( <i>Firmicutes</i> ) e <i>Blautia</i> ( <i>Firmicutes</i> ) e diminuição de <i>Odoribacter</i> , <i>Anaerobacterium</i> e <i>Papilibacter</i> .
Nagpal <i>et al.</i> (2020)	Estudo piloto cruzado	Humanos	Ao analisar a microbiota intestinal de pacientes com CCL e controle, concluiu que para CCL há menor proporção de <i>Saccharomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Microidium</i> e <i>Pichia</i> e maior proporção de <i>Sclerotiniceae</i> , <i>Phaffomyceteceae</i> , <i>Trichomaceae</i> , <i>Cystofilobasidiaceae</i> , <i>Togniniaceae</i> . Ademais, defende que podem ser utilizados como biomarcadores e que a Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada (MMKD) é um possível tratamento para DA.
Hazan (2020)	Série / relato de caso	Humanos	Constatou após TMF, melhora na perda de memória, cognição e sociabilidade, além de diminuição de placas A $\beta$ . Ademais, concluiu que pacientes com DA apresentam menor prevalência de bactérias que sintetizam butirato ( <i>Firmicutes</i> ) e maior prevalência de gêneros com ação pró-inflamatória.
Fujii <i>et al.</i> (2019)	Caso controle	Camundongos	Após TMF de microbiota afetada para grupo controle, observou declínio cognitivo, com menor abundância de $\gamma$ -aminobutirato, taurina e valina.
Haran <i>et al.</i> (2019)	Coorte prospectivo	Humanos	Após análise, indicou que, em pacientes com DA, o nível de bactérias que sintetizam butirato e de P-glicoproteína (P-gp) é menor, enquanto o nível de bactérias pró-inflamatórias é maior.
Kim <i>et al.</i> (2019)	Caso controle	Camundongos	Foi constatado que ratos com DA apresentaram inflamação sistêmica e intestinal crônica, além de diminuição da integridade do epitélio. O TMF amenizou a formação de placas A $\beta$ , a deposição de p-tau, a reatividade da glia e o déficit cognitivo, além de reverter anomalias na expressão de genes.
Liu <i>et al.</i> (2019)	Caso controle	Humanos	Constatou que, em pacientes com DA, o filo <i>Proteobacteria</i> aumentou, o filo <i>Firmicutes</i> foi significativamente reduzido e houve diminuição de mecanismos relacionados ao sistema imune, com consequente acúmulo de placas A $\beta$ . Ainda é afirmado que os níveis da família <i>Enterobacteriaceae</i> , do filo <i>Proteobacteria</i> , são suficientes para a distinção de pacientes DA, CCL e controle.
Shen <i>et al.</i> (2019)	Caso controle	Camundongos	Após TMF característica de DA em camundongos, houve aumento da expressão do fator inflamatório NLRP3 ( <i>NLR family pyrin domain containing 3</i> ) e outros, consequentemente, houve déficit cognitivo e ativação da microglia na parte central hipocampal.
Wang <i>et al.</i> (2019)	Estudo transversal	Ratos	Destaca o método terapêutico Jatrorrhizine (JAT) para balanceamento da disbiose intestinal, já que apresentou efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, além de reduzir <i>Firmicutes</i> e aumentar <i>Bacteroidetes</i> , OTUs e a diversidade alfa.
Leblhuber <i>et al.</i> (2018)	Caso controle respectivo	Humanos	Análise de probióticos como tratamento: o probiótico influencia na composição das bactérias intestinais, não promove alterações nos níveis de BDNF e aumenta os níveis séricos de quinurenina, aumenta a expressão de receptores de vitamina D e o nível de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .

Fonte: Dos Autores...

Estudo realizado por Chen *et al.* (2022) observou redução de placas A $\beta$  cerebrais e emaranhados patológicos neurofibrilares em camundongos livres de germes em comparação com camundongos afetados. Essas placas, segundo o estudo, têm associação com a DA pela ativação da via da asparagina-endopeptidase, que está relacionada com disfunções cognitivas.<sup>11</sup> Ainda sobre esse aspecto, Sheng *et al.* (2022) relata que a diminuição de placas A $\beta$  depende da razão A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 (A $\beta$ 42 e A $\beta$ 40 são formas da proteína A $\beta$ ) e da redução do gênero *Faecalibacterium* e da família *Desulfovibrionaceae*. Nesse sentido, biomarcadores, como o plasma A $\beta$ , disbiose e performance cognitiva dos pacientes, permitem a identificação de indivíduos doentes.<sup>12</sup>

Menores níveis de AGCC são associados com maiores chances de status positivos de placa A $\beta$  e p-tau.<sup>11,13,14,15</sup> Um estudo recente avaliou amostras fecais de 170 pessoas diagnosticados com demência e identificou a prevalência de *Clostridium leptum* e menores níveis de *Eubacterium ventriosum group spp.*, *Lachnospiraceae spp.*, *Marvinbryantia spp.*, *Monoglobus spp.*, *Ruminococcus torques group spp.*, *Roseburia hominis* e *Christensenellaceae R-7 spp.*, o que foi associado a maiores chances de positividade A $\beta$ . Também foi encontrada associação entre menor abundância de *Lachnospiraceae spp.*, *Lachnoclostridium spp.*, *Roseburia hominis* e *Bilophila wadsworthia* e maiores chances de status de p-tau positivo.<sup>15</sup> As espécies produtoras de AGCC foram classificadas nesse estudo como preditores mais certos da progressão do Alzheimer e Liu *et al.* (2019) ainda indica que a menor concentração dessas bactérias induz uma maior produção de A $\beta$ . Além disso, o trabalho de Wu *et al.* (2021), realizado com 77 indivíduos (28 controles, 22 CCL e 27 DA), identificou importante decréscimo de metabólitos do triptofano e nível de AGCC em pacientes com DA, além de caracterizar cinco AGCC e o ácido indol-3-pirúvico como biomarcadores da progressão dessa doença.

A resposta inflamatória exacerbada é característica conhecida de pacientes com DA e fatores que induzem essa resposta de modo inadequado são associados com a patogênese da DA. A absorção e circulação desses fatores através do trato intestinal pode agravar ainda mais a inflamação nos tecidos cerebrais e culmina na ativação da micróglia.<sup>16</sup> Nesse sentido, o estudo de Chen *et al.* (2022), por meio da análise da composição da microbiota intestinal de um grupo de camundongos sem microbiota e um grupo com microbiota característica da DA, constatou que camundongos com microrganismos característicos da DA abrigam uma microbiota intestinal disbiótica, com declínio de bactérias anti-inflamatórias benéficas e enriquecimento de pró-inflamatórias. Houve aumento de *Bacteroides*, que medeiam o estado pró-inflamatório por mecanismos relacionados a metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), aumento de placas A $\beta$  e de emaranhados neurofibrilares. Outrossim, Haran *et al.* (2019), avaliou a expressão da P-gp, um fator que contribui para a homeostase intestinal e constatou que a microbiota de pacientes dementes com DA é diferente quando comparada com a de idosos sem demência ou com outros tipos de demência. O grupo em estudo possui nível de P-gp menor, apresenta menos bactérias que sintetizam butirato e maiores proporções de bactérias pró-inflamatórias.<sup>17</sup>

Os principais e mais abundantes microrganismos presentes na microbiota humana são as bactérias e têm inúmeras funções na homeostase do intestino e com consequências



em outras partes do corpo, em especial na circulação sistêmica e no sistema neurológico. Em relação aos filos bacterianos, o estudo de Ling *et al.* (2021a), que foi realizado em 100 pacientes com DA e um grupo controle, pareados por idade e gênero, constatou que houve redução da diversidade bacteriana e composição taxonômica nas amostras fecais dos pacientes afetados. Neste grupo, houve redução de gêneros produtores de butirato, como *Faecalibacterium* e *Firmicutes* e aumento de gêneros produtores de lactato, como *Actinobacteria*. Outro filo que aumentou significativamente foi o *Verrucomicrobia*. O estudo sugere que essas diferenças entre pessoas com DA e controles podem ser usadas como biomarcadores não-invasivos para a identificação da doença.<sup>18</sup>

Esse mesmo estudo analisou os escores do Mini Exame do Estado Mental (MMSE), que é feito através da divisão de 5 áreas (orientação, retenção, atenção, cálculo e evocação da linguagem), da Escala de Inteligência (WAIS) e do Teste de Barthel, que avalia a capacidade do indivíduo em realizar atividades diárias. No estudo em questão, todas essas avaliações foram significativamente menores em pacientes com DA.<sup>18</sup> Além desses testes, Wu *et al.* (2021) também utiliza o Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), que observa funções cognitivas, habilidades viso-espaciais, nomeação, recuperação da memória, raciocínio abstrato e orientação, e, como esperado, encontrou escore inferior em pacientes com DA.

Em um estudo do mesmo ano, Guo *et al.* (2021) avaliou a microbiota intestinal de pacientes recém-diagnosticados com DA e não tratados e compararam com pacientes com CCL e pacientes sem problemas neurológicos. O estudo constatou que não há diferença marcante na diversidade alfa e do filo *Bacteroidetes* nas amostras desses grupos. Por outro lado, o grupo com DA apresentou maior diversidade  $\beta$  e houve diminuição de *Bacteroides* e *Firmicutes* - filos associados a melhora cognitiva - e aumento de *Prevotella* - filo associado ao déficit cognitivo por promover inflamação. Ainda foi evidenciado que o grupo com DA apresentou maior intensidade de disbiose do que o grupo com CCL.<sup>19</sup> Por outro lado, Sheng *et al.* (2022) observou que o filo *Bacteroidetes* estava aumentado e o filo *Firmicutes* e gênero *Faecalibacterium* estavam diminuídos em pacientes com DA. O estudo indica que a redução do filo *Bacteroidetes* pode estar relacionada com a resistência à insulina, considerada fator de alto risco para o desenvolvimento da DA e que a redução do filo *Firmicutes* e gênero *Faecalibacterium* pode levar à diminuição no processo anti-inflamatório, o que resulta em piora da DA.<sup>12</sup>

Com relação aos AGCC, Hazan (2020) encontrou que indivíduos com DA apresentam menor proporção e prevalência de bactérias que sintetizam butirato, em

especial *Firmicutes*, e maior abundância de táxons que sintetizam moléculas pró-inflamatórias. Liu *et al.* (2019), ao analisar 97 pacientes (controles, pacientes com DA ou com CCL), constatou que, em pacientes com DA, o filo *Proteobacteria* estava aumentado e o filo *Firmicutes* foi significativamente reduzido. Esse estudo afirma que os níveis da família *Enterobacteriaceae* do filo *Proteobacteria* são suficientes para a distinção de pacientes DA, CCL e controles.

Um outro estudo de avaliação da diversidade da microbiota intestinal avaliou amostras fecais de 60 pacientes com DA e 32 controles saudáveis. Os gêneros bacterianos *Bifidobacterium* (*Actinobacteria*), *Sphingomonas* (*Sphingobium*), *Lactobacillus* (*Firmicutes*) e *Blautia* (*Firmicutes*) estavam aumentados nos pacientes com DA. Por outro lado, *Odoribacter*, *Anaerobacterium* e *Papilibacter* estavam diminuídos. O gênero *Sphingomonas* foi negativamente correlacionado à pontuação do MMSE e *Anaerobacterium* e *Papilibacter* correlacionados positivamente. Esse trabalho também diferenciou pacientes com e sem sintomas neuropsiquiátricos, sendo que os pacientes com sintomas apresentaram menor quantidade de *Chitinophagaceae*, *Taibaiella* e *Anaerobacterium* e maior quantidade de *Cytophagia*, *Rhodospirillaceae* e *Cellvbrio*.<sup>20</sup>

O estudo de Kowalski e Mulak (2021) avaliou a relação entre supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO), inflamação intestinal e processos neurodegenerativos associados à DA. Segundo o estudo, 49% dos pacientes com DA testaram positivo para SIBO, enquanto, 22% do grupo controle também testaram positivo. Ademais, dentre as respostas deste estudo pôde-se observar que, nos pacientes com DA, não houve associação entre presença de SIBO e o nível de calprotectina fecal. Dessa forma, a prevalência de SIBO foi significativamente maior nos pacientes com DA do que nos controles pareados por idade sem demência. Porém, mais estudos são necessários para avaliar a relação causal entre o supercrescimento bacteriano no intestino delgado e a DA.<sup>21</sup>

A composição e a diversidade da microbiota fúngica ainda foi pouco explorada pelos estudos em comparação com a análise da microbiota bacteriana. No entanto, atualmente conhece-se que microbiota fúngica intestinal é um importante componente na fisiopatologia de doenças em diversos sistemas. Nesse sentido, Ling *et al.* (2021b) avaliou a composição da microbiota fúngica intestinal e suas correlações com mediadores imunológicos (citocinas). Nesse estudo, foram avaliados 88 pacientes chineses com DA e 65 controles cognitivamente normais, pareados por idade e sexo. O estudo indicou que, embora a diversidade fúngica fosse inalterada, havia alterações na composição

taxonômica dos pacientes com DA. O filo *Ascomycota* e *Basidiomycota* foram os filos mais abundantes em pacientes com DA e foi observado maior número de famílias fúngicas neste grupo. As espécies *Candida tropicalis* e *Schizophyllum commune* estavam aumentadas nos pacientes com DA, enquanto *Rhodotorula mucilaginosa* estava diminuída. Além disso, a presença desses gêneros foi correlacionada com maiores níveis de citocinas inflamatórias, como IP-10 e TNF- $\alpha$ . Em contraste, *C. tropicalis* foi negativamente correlacionada com os níveis de IL-8 e IFN- $\gamma$ , e *R. mucilaginosa* foi negativamente correlacionada com o nível de TNF- $\alpha$ . Os autores sugerem que alterações da microbiota fúngica podem afetar a imunidade sistêmica do hospedeiro.<sup>22</sup>

Outro estudo de avaliação da microbiota fúngica avaliou um grupo de 11 pacientes com CCL e 6 controles e revelou que a composição fúngica no primeiro grupo é menor em proporção de *Saccharomyces*, *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Microidium* e *Pichia* e maior em proporção das famílias *Sclerotiniceae*, *Phaffomyceteceae*, *Trichomaceae*, *Cystofilobasidiaceae*, *Togniniaceae*.<sup>23</sup> Esse estudo defende que alguns desses fungos podem atuar como marcadores da DA no líquido cefalorraquidiano (LCR), pois vários gêneros de fungos, incluindo *Debaryomyces*, *Sarocladium*, *Filobasidium*, *Candida* e *Cladosporium*, se relacionam com diferentes marcadores de DA no LCR. Como tratamento de estudo para comprometimento cognitivo, o estudo sugere que a MMKD aumenta *Agaricus* e *Mrakia* em indivíduos com CCL.<sup>23</sup>

Tendo como base a disbiose associada à doença de Alzheimer, alguns estudos avaliam o impacto da modulação da microbiota intestinal. Os principais métodos de tratamento estudados nos diversos estudos foram o TMF e o uso de probióticos. Em relação ao TMF, o método consiste na infusão de material fecal de um doador saudável no trato gastrointestinal de um indivíduo afetado a fim de modular sua microbiota intestinal. O estudo de Fujii *et al.* (2019), colonizou alguns camundongos com a microbiota fecal humana de um paciente com DA e outros com a microbiota de um paciente saudável e observou que a administração oral de microbiota do paciente afetado desencadeou declínio cognitivo e esses camundongos falharam no Teste de Localização de Objetos e no Teste de Reconhecimento de Objetos. Esse mesmo grupo apresentou menor abundância de certos componentes relacionados ao sistema nervoso: *y*-aminobutirato, taurina e valina. Já um estudo mais recente, que realizou TMF ao transplantar a microbiota de ratos com DA em ratos normais, observou diminuição da neurogênese hipocampal por meio de inflamação do cólon e do BDNF e aumento da

expressão de p21 e das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no cólon e no plasma, o que resultou em déficit cognitivo e perda de memória.<sup>24</sup>

Em outro estudo que também realizou esse tipo de TMF, os resultados indicaram alteração da memória espacial, porém nenhuma piora quanto a atividades motoras. Foi constatada menor abundância de actinobactérias e TM7 nos ratos com DA, além da área A $\beta$  ser cerca de 50 vezes maior após a TMF. O estudo propõe a avaliação da microbiota como uma forma não invasiva e precoce de identificação de marcadores de DA de modo a permitir a antecipação do declínio cognitivo nos estados iniciais de DA.<sup>25</sup>

Ademais, segundo Kim *et al.* (2019), por meio da realização de TMF em roedores, foi constatado que ratos com DA apresentaram inflamação sistêmica e intestinal crônica, além da diminuição da integridade do epitélio intestinal. O TMF amenizou a formação de placas A $\beta$ , a deposição de p-tau, a reatividade da glia e o déficit cognitivo e reverteu anomalias na expressão de genes relacionados à atividade macrofágica. Por outro lado, o estudo de Hazan (2020), ao invés da utilização de roedores, baseou-se no TMF em um humano de 82 anos e, após 2 meses do procedimento, o paciente apresentou aumento de 6 pontos no teste MMSE (em relação ao seu escore 2 meses antes do procedimento), diminuição da perda de memória, melhora na cognição e na sociabilidade e diminuição de placas A $\beta$ , sugerindo a aplicabilidade do TMF como uma ferramenta no tratamento da DA.<sup>16</sup>

No estudo de Shen *et al.* (2020), inicialmente a microbiota intestinal de pacientes com DA foi transplantada para camundongos e resultou no aumento da expressão de NLRP3 (fator pró-inflamatório) no trato intestinal e dos níveis de expressão de fatores inflamatórios no sangue periférico, o que acarretou déficit cognitivo e ativação da microglia na parte central hipocampal dos roedores. Adiante, foi administrado o antibiótico minociclina e realizado transplante de microbiota agora provinda de um paciente saudável, o que gerou efeitos opostos aos do primeiro procedimento nos ratos.<sup>26</sup> Em um trabalho mais recente, foram coletadas amostras de uma mulher de 90 anos com demência e colite pseudomembranosa e que passou por TMF. Nos testes cognitivos, constatou-se que a paciente pontuou 15 no MMSE e 11 no MoCA no mês anterior ao procedimento, já após 1 mês, no MMSE aumentou 3 pontos e no MoCA aumentou 1 ponto e, após 3 meses, o escore MMSE foi de 20 pontos e o MoCA foi de 16. O nível de AGCC foi significativamente diferente antes e após o TMF e, portanto, inversamente relacionados com a positividade A $\beta$  e de p-tau.<sup>14</sup>

Em relação à probióticos, o estudo de Leblhuber *et al.* (2018) avaliou 20 pacientes com DA antes e após suplementação de probióticos multiespécies por um mês. Os resultados mostraram que o probiótico influenciou a composição das bactérias intestinais, como a restauração de *Faecalibacterium prausnitzii*. O mesmo estudo também analisou marcadores séricos de ativação imune e inflamação e aminoácidos precursores de neurotransmissores séricos e constatou que não houve alteração nos níveis de BDNF e houve aumento dos níveis séricos de quinurenina. Outrossim, correlacionou tanto neopterinina quanto a razão quinurenina/triptofano com a ativação de macrófagos e células dendríticas, ou seja, ativação/intensificação da resposta imune.<sup>27</sup>

Outros vários tipos de tratamentos são recomendados e estão em avaliação quanto a seus reais efeitos para a modulação da microbiota intestinal. No artigo de Wang *et al.* (2019), o tratamento em questão é JAT, componente da erva chinesa *Rhizoma coptidis*. Ao ser administrada em ratos, a JAT, que já é conhecida por seus efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, melhorou a capacidade de aprendizagem e memória e reduziu o nível de placas A $\beta$  no córtex e hipocampo no grupo com DA. Em ratos afetados, foi constatada baixa quantidade de OTUs, diversidade alfa e *Bacteroidetes* e aumento de *Firmicutes*, entretanto, o nível dessa diversidade aumentou após o tratamento. Wang *et al.* (2021) ainda analisa que os gêneros *Verrucomicrobiae*, *Peptostreptococcaceae*, *Akkermansia* e *Allobaculum* foram encontrados apenas nos grupos sem a DA e alguns desses gêneros, como *Peptostreptococcaceae*, são responsáveis pela produção de AGCC, produzidos em menor quantidade no grupo com DA. De modo conclusivo, o estudo traz JAT como um método terapêutico para o balanceamento da disbiose intestinal em pacientes com DA.<sup>28</sup>

#### 4 DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa, foram utilizados 21 artigos científicos sendo que, como grupo experimental, 7 escolheram ratos ou camundongos e 14 escolheram humanos. Os trabalhos feitos com roedores buscaram avaliar e comparar a microbiota de grupos animais e humanos com DA e obtiveram sucesso quanto à similaridade da composição da microbiota. A disbiose é um fator relacionado com a patogênese de DA em roedores e possui características similares a humanos com DA, incluindo tipo de bactérias na microbiota intestinal, formação de placa A $\beta$  e perdas cognitivas, entre outros.

Os estudos reforçam a importância do eixo cérebro-intestino na DA e indicam que restaurar a microbiota intestinal pode ter efeitos benéficos diretos.<sup>16</sup> Bello-Medina *et al.* (2021), monitorou a microbiota intestinal normal e de roedores transgênicos com DA e,

em conjuntura com estudos realizados com humanos, como o de Hazan (2020) que realizou o TMF em paciente com DA demonstrou alteração proporcional na microbiota do intestino tanto na paciente quanto roedores, o que sugere um papel potencial da microbiota na patogênese da DA e que, a partir do tratamento por TMF, pode-se obter impacto direto do eixo cérebro-intestino.

A relação inflamatória intestinal e do SNC foi encontrada em todos os estudos. Pacientes com DA apresentaram abundância de táxons que induzem a síntese de citocinas pró inflamatórias e consequente inflamação do intestino, fator que é responsável pelo nível de progressão dos efeitos da doença e agravamento de sintomas neurodegenerativos.<sup>11,12,17,22,24,28,29</sup> Quanto aos outros achados relevantes para a patogênese da DA, Leblhuber *et al.* (2018) afirma que o acúmulo de A $\beta$ , é causado pela disbiose intestinal e diminuição de espécies anti-inflamatórias, como *Faecalibacterium prausnitzii*. A microbiota intestinal é capaz de liberar lipopolissacarídeos que são inativados por um sistema imunológico saudável, mas quando há falha nesses mecanismos, sugere-se que a superprodução consecutiva de citocinas pró-inflamatórias esteja relacionada à patogênese da DA e consequente transporte desses compostos para o córtex e hipocampo através do eixo cérebro-intestino.<sup>30</sup> Alinhado aos estudos supramencionados, Shen *et al.* (2020), explica os mecanismos da neuroinflamação e da participação das proteínas amiloides no surgimento da DA: a deposição de A $\beta$  causa a ativação da micróglia que, passa a liberar fatores inflamatórios, levando à apoptose inflamatória das células nervosas e promovendo um quadro de destruição da memória e capacidade cognitiva. A DA é também caracterizada pelo acúmulo intracelular de microtúbulos hiperfosforilados associados à p-tau e alguns dos estudos abordados concordam que a taupatia intensa é um fator chave na patogênese da DA e a fosforilação tau está relacionada a mudanças no hipocampo.<sup>11,15,16,25,28</sup>

Estudos também apontam que os AGCC estão relacionados com a indução da formação de placa A $\beta$  devido a presença de receptores de neurônios entéricos de AGCC que facilitam a regulação metabólica relacionada à motilidade gastrointestinal e rapidamente transmitem informações sobre metabólitos ao cruzar a barreira hematoencefálica<sup>14</sup>, além de que os efeitos anti-inflamatórios dos AGCC atuam diretamente na micróglia.<sup>15</sup> Há diminuição em pacientes com DA do filo bacteriano *Baccilota* e *Firmicutes* - todos relacionados com a produção de AGCC, especialmente o butirato<sup>-15</sup> e aumento de *Verrucomicrobia*.<sup>18</sup> Em contraste, Wang *et al.* (2019) encontrou aumento de *Firmicutes* e redução de *Verrucomicrobia* no grupo afetado. *Firmicutes*



também é relacionado à regulação de doenças, funções metabólicas humanas e cognição e sua redução demonstrou-se favorável à formação de placas A $\beta$  e à piora cognitiva em grupos amostrais.<sup>12,13,14,15,18,19,25,28,30</sup> A depleção de produtores de AGCC pode comprometer a permeabilidade intestinal e facilitar a transferência da amiloide intestinal para a circulação sistêmica, de modo a favorecer seu acúmulo no cérebro.<sup>30</sup>

Para Sheng *et al.* (2022), os filos *Bacteroidetes* e *Tenericutes* foram aumentados nos grupos doentes. Contudo, Guo *et al.* (2021) traz que o nível de *Bacteroidetes* foi similar entre grupos com AD e grupos normais. *Allobaculum* é presente apenas em grupos sem DA.<sup>19</sup> Além disso, o gênero *Prevotella*, responsável pela síntese de mucinas desreguladas, é aumentado em pacientes com DA.<sup>19</sup> Dois indicadores importantes para avaliar riscos de DA são: a razão *Prevotella/Bacteroides* (diretamente proporcional à perda cognitiva) e a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* (diretamente proporcional à obesidade - fator de risco para DA).<sup>28,31</sup>

É importante salientar que genótipos, idade e sexo são fatores associados à abundância e diversidade de bactérias na microbiota e esses aspectos não são levados em conta em grande parte dos estudos.<sup>25</sup> Outra limitação do nosso estudo a ser ressaltada é a presença majoritária de estudos orientais, o que pode ser fator de interferência nos resultados do estudo, visto que a microbiota intestinal pode ser influenciada por fatores ambientais e culturais.

Considerando outro componente da microbiota intestinal, a microbiota fúngica, apesar de um menor número de estudos, apresenta grande importância na modulação das respostas imunes e inflamatórias. Conforme a comparação da microbiota fúngica de pacientes com DA e de pacientes saudáveis, foram encontradas maiores diversidade de famílias em pacientes com DA, muito provavelmente decorrido do fenômeno de disbiose bacteriana, mas com relação às espécies, não houve grande diferença. Essas pequenas diferenças entre a microbiota fúngica de pacientes saudáveis e não saudáveis interferem na modulação da resposta imune e na homeostasia, sendo um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento da DA.<sup>22,23</sup>

A produção de neurotransmissores é um fator diretamente relacionado a DA. O glutamato é abundante no sistema nervoso central (SNC) e tem função excitatória, atuando no desenvolvimento neural, na plasticidade sináptica e na cognição (aprendizado e memória). Ou seja, quando afetado, traz implicações características da DA para o indivíduo.<sup>20</sup> Ademais, há menor liberação de dopamina, norepinefrina e glutamato na DA.<sup>33</sup> Já o GABA, é um produto da degradação do glutamato em várias bactérias

intestinais sob condições ácidas de estresse. Por meio de um estudo de caso, foi afirmado que há também aumento de GABA em pacientes com DA.<sup>14</sup> O sistema GABA é influenciado por *Actinobacteria*, que participam da homeostase intestinal. O descontrole entre os níveis de glutamato e GABA é considerado fator contribuinte para doenças, como a DA, doença de Huntington e esquizofrenia.<sup>32</sup>

A avaliação de todas essas distinções da composição da microbiota intestinal característica de DA e da microbiota saudável possibilita uma nova forma de reconhecer e detectar a presença da DA em pessoas que apresentam pouco ou nenhum déficit cognitivo aparente. Nesse sentido, alguns biomarcadores que podem ser avaliados para este fim são distúrbios imunológicos e proporções bacterianas na microbiota<sup>18</sup>, o nível de plasma A $\beta$ <sup>11</sup>, o ácido indol-3-pirúvico (um metabólito do triptofano) em conjunto com os tipos de AGCC<sup>13</sup>, os níveis de *Enterobacteriaceae* (*Proteobacteria*), além de *Firmicutes* que podem distinguir pacientes CCL dos com DA<sup>30</sup>. Ademais, também há marcadores para a diferença da microbiota de pacientes com e sem sintomas neuropsiquiátricos, sendo os primeiros com maior quantidade de *Cytophagia*, *Rhodospirillaceae* e *Cellvbrio* e menor quantidade de *Chitinophagaceae*, *Taibaiella* e *Anaerobacterium*.<sup>20</sup> Por conseguinte, esses e outros biomarcadores permitem o diagnóstico por métodos não invasivos de predisposição ou de estágios precoces da DA e possibilitam a antecipação do declínio cognitivo.<sup>25</sup>

Por fim, os possíveis e efetivos tratamentos para disbiose que diminuam a progressão da DA são, primeiramente, o uso de probióticos para a modulação intestinal<sup>15,24,27,28</sup> que pode regular a resposta imune ao aumentar a expressão do receptor de vitamina D, reduzindo assim a inflamação tecidual, além de contribuir para a homeostasia intestinal.<sup>27</sup> Em segunda via, a MMKD foi capaz de melhorar os perfis metabólicos periféricos, a perfusão cerebral e a captação cerebral de corpos cetônicos, sugerindo o potencial terapêutico para a prevenção de distúrbios neurodegenerativos.<sup>23</sup> Por último, deve-se destacar o TMF, que visa restaurar a composição da microbiota intestinal através da administração de microbiota de doadores saudáveis em indivíduos doentes<sup>15</sup>, o que permite que aqueles acometidos pela DA tenham uma alternativa de tratamento e desenvolvimento de uma vivência, na medida do possível, independente e com diminuição dos efeitos relacionados à doença, sem que ocorram grandes efeitos colaterais adversos.<sup>29</sup>

Nesse mesmo sentido, é importante ressaltar que a modulação da microbiota por TMF ou pelo uso de probióticos pode inibir parcialmente ou totalmente a progressão da

DA em seus estágios iniciais e talvez até prevenir a doença.<sup>33</sup> Ademais, há estudos que encontraram diminuição de placas A $\beta$  após modulação de microbiota em ratos nos estágios mais intensos da DA.<sup>34</sup> Por conseguinte, sugere-se que os tratamentos para disbiose intestinal podem ter efeito não somente em grupos com CCL, como também naqueles com nível da DA avançado.

## 5 CONCLUSÃO

A colonização intestinal é um fator relacionado à patogênese da DA. Essa influência pode ser positiva ou negativa conforme a variedade e quantidade de filos bacterianos e fúngicos que predominam na microbiota de determinado indivíduo. A microbiota está relacionada à produção de AGCC (como o butirato), de neurotransmissores (como glutamato e GABA), de placas A $\beta$  e de p-tau. As proporções da microbiota em equilíbrio regulam a homeostasia por meio da resposta anti-inflamatória e diminuição de substâncias com efeitos neurodegenerativos enquanto, quando está em disbiose, compromete o eixo microbiota-intestino-cérebro e consequente descontrole de componentes e metabólitos que acarretam a liberação de fatores pró-inflamatórios e posterior neuroinflamação. Essa cascata inflamatória provoca principalmente perdas cognitivas e déficit de memória, de modo a gerar progressão nos estágios da doença.

Atualmente, compreende-se a importância da relação entre a DA e microbiota intestinal e é recente a proposta de modulação da microbiota como forma de reduzir a progressão da doença no SNC. Esses tratamentos, como probióticos e TMF, buscam regular a disbiose intestinal para atenuar os efeitos da patogênese da DA. Além disso, o conhecimento acerca da microbiota intestinal fisiológica e de suas modificações características nos respectivos estágios da doença permite que a análise e quantificação desses microrganismos seja fator de referência para a identificação precoce de pacientes com a doença, antes mesmo que apresentem sinais de perda cognitiva, de modo a proporcionar a possibilidade de tratamento antecipado e reduzir as chances de evolução da doença para estágios de perda neurológica permanente.

Contudo, por ser uma relação recentemente descoberta, essa é uma área pouco abordada em estudos e cujos tratamentos supramencionados ainda são pouco aplicados. Desse modo, existem lacunas que necessitam ser elucidadas e esta revisão integrativa buscou compilar e integrar artigos relacionados com a temática a fim de esclarecer e incentivar a exploração dessa relação, porém ainda faz-se preciso outras pesquisas para a compreensão da complexa relação entre microbiota intestinal e a patogênese da DA.

## REFERÊNCIAS

1. LOUIS, E.D.; MAYER, S.A.; ROWLAND, L.P. Merritt - Tratado de Neurologia, 13ª edição. **Guanabara Koogan**, 2018.
2. KUMAR, V; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. Robbins & Cotran - Bases Patológicas das Doenças, 9ª edição. **Elsevier**, 2016.
3. NUSSBAUM, J.M.; SEWARD, M.E.; BLOOM, G.S. Alzheimer disease: A tale of two prions. **Prion**, v.7, n. 1, jan. 2013.
4. MICHALICOVA, A.; MAJEROVA, P.; KOVAC, A. Tau Protein and Its Role in Blood–Brain Barrier Dysfunction *Frontiers in Molecular Neuroscience*. **Frontiers Media S.A.**, , 30 set. 2020.
5. WHO, Organização Mundial da Saúde. Dementia. **World Health Organization**, 2 set 2021. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1) . Acesso em: 10 abr 2022.
6. EMERY, V.O.B. Alzheimer disease: are we intervening too late?. **Journal Of Neural Transmission**, v. 118, n. 9, p. 1361-1378, 2011.
7. QUILICI, F.A.; SANTANA, N. P.; GALVÃO-ALVES, J. A gastroenterologia no século XXI: manual do residente da Federação Brasileira de Gastroenterologia. **Editora Manole**, 2018.
8. CRISTINA, A., *et al.* Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG JOURNAL OF HEALTH**, n. 3, p. 232, 2019.
9. CÊRCA, I.D.A. **Transplante de Microbiota Fecal**. Monografia (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, p. 52, 2018.
10. SUN, M., *et al.* Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$  signaling pathway. **Brain, Behavior, And Immunity**, v. 70, p. 48-60, 2018.
11. CHEN, C., *et al.* Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. **Gut**, p. gutjnl-2021-326269, 11 jan. 2022.
12. SHENG, C., *et al.* Combination of gut microbiota and plasma amyloid- $\beta$  as a potential index for identifying preclinical Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis from the SILCODE study. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2022.
13. WU, L. *et al.* Altered gut microbial metabolites in amnesic mild cognitive impairment and alzheimer's disease: Signals in host–microbe interplay. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 1–15, 1 jan. 2021.
14. PARK, S.H., *et al.* Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. **Current Medical Research and Opinion**, v. 37, n. 10, p. 1739–1744, 2021.

15. VERHAAR, B.J.H., *et al.* Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 31 jan. 2022.
16. KIM, M.S., *et al.* Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. **Gut**, v. 69, n. 2, p. 283–294, 1 fev. 2019.
17. HARAN, J.P., *et al.* Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-glycoprotein pathway. **mBio**, v. 10, n. 3, 1 maio 2019.
18. LING, Z., *et al.* Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, n. 634069, 4 fev. 2021a.
19. GUO, M., *et al.* Gut Microbiome Features of Chinese Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease or Mild Cognitive Impairment. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 80, n. 1, p. 299–310, 2021.
20. ZHOU, Y. *et al.* Gut Microbiota Changes and Their Correlation with Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 81, n. 2, p. 583–595, 2021.
21. KOWALSKI, K.; MULAK, A. Small intestinal bacterial overgrowth in Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 129, n. 1, p. 75–83, 1 jan. 2022.
22. LING, Z., *et al.* Fecal Fungal Dysbiosis in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, 28 jan. 2021b.
23. NAGPAL, R., *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. **EBioMedicine**, v. 59, 1 set. 2020.
24. KIM, N., *et al.* Transplantation of gut microbiota derived from Alzheimer's disease mouse model impairs memory function and neurogenesis in C57BL/6 mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 98, p. 357–365, 1 nov. 2021.
25. BELLO-MEDINA, P.C., *et al.* Spatial Memory and Gut Microbiota Alterations Are Already Present in Early Adulthood in a Pre-clinical Transgenic Model of Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, n. 595583, 29 abr. 2021.
26. SHEN, H., *et al.* New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 100, 8 jun. 2020.
27. LEBLHUBER, F., *et al.* Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 12, p. 1106–1113, 27 ago. 2018.
28. WANG, S. *et al.* Jatrorrhizine Balances the Gut Microbiota and Reverses Learning and Memory Deficits in APP/PS1 transgenic mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 19575, 1 dez. 2019.

29. HAZAN, S., Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 6, 1 jun. 2020.
30. LIU, P., *et al.* Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 80, p. 633–643, 1 ago. 2019.
31. NGUYEN, T.T.T., *et al.* Cultivable butyrate-producing bacteria of elderly Japanese diagnosed with Alzheimer's disease. **Journal of Microbiology**, v. 56, n. 10, p. 760–771, 1 out. 2018.
32. GUZMÁN-RAMOS, K., *et al.* Restoration of dopamine release deficits during object recognition memory acquisition attenuates cognitive impairment in a triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. **Learning & Memory**, v. 19, n. 10, p. 453-460, 2012.
33. DOIFODE, T., *et al.* The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. **Pharmacological Research**, n. 164, 1 fev. 2021.
34. MEZÖ, C., *et al.* Different effects of constitutive and induced microbiota modulation on microglia in a mouse model of Alzheimer's disease. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 8, n. 1, 29 jul. 2020.
35. FUJII, Y., *et al.* Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 83, n. 11, p. 2144–2152, 2019.