



ISSN: 2674-8584 V2 – N2– 2023

**REMODOULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

INTESTINAL MICROBIOTA REMODULATION IN THE TREATMENT OF
ALZHEIMER'S DISEASE

Jessica Benevides Santos

Centro Universitário de Patos

<https://orcid.org/0009-0005-6226-9456>

Milena Nunes Alves de Sousa

Centro Universitário de Patos

<https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

Recebimento 15/05/2023 Aceite 01/07/2023

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa de grande prevalência no mundo, sendo a principal causa de demência na população idosa. Dentre os vários mecanismos fisiopatológicos que levam a neurodegeneração, cita-se o desequilíbrio do eixo encéfalo-intestino. Busca-se analisar o potencial terapêutico da remodelação da microbiota intestinal na Doença de Alzheimer. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como pergunta norteadora: “A remodelação da microbiota intestinal traz benefícios terapêuticos na Doença de Alzheimer?”. Os artigos selecionados foram extraídos das seguintes bases de dados: U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health, Biblioteca Virtual em Saúde Brasil, Scientific Electronic Library Online e World Wide Science. Com a aplicação dos critérios de elegibilidade, a amostra final compôs-se de 22 artigos. Quanto aos resultados alcançados, observou-se que a manutenção de uma microbiota intestinal saudável atenua a neurodegeneração na Doença de Alzheimer, reduzindo a neuroinflamação, deposição de placas A β e de emaranhados de proteína Tau, com benefícios à saúde física e mental dos doentes. Os achados reforçam a necessidade de mais estudos visando à incorporação crescente da remodelação da microbiota intestinal no tratamento da condição clínica, tendo em vista a atualidade do tema e seu potencial em trazer qualidade de vida aos doentes.

Palavras - Chave: Doença de Alzheimer; Eixo encéfalo-intestino; Disbiose.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a highly prevalent neurodegenerative disease in the world, being the main cause of dementia in the elderly population. Among the various pathophysiological mechanisms that lead to neurodegeneration, we mention the imbalance of the brain-intestine axis. The aim is to analyze the therapeutic potential of intestinal microbiota remodeling in Alzheimer's disease. This is an integrative literature review, which had as its guiding question: "Does the remodeling of the intestinal microbiota bring therapeutic benefits in Alzheimer's disease?". The selected articles were extracted from the following databases: U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health, Biblioteca Virtual em Saúde Brasil, Scientific Electronic Library Online and World Wide Science. With the application of the eligibility criteria, the final sample consisted of 22 articles. As for the results achieved, it was observed that maintaining a healthy intestinal microbiota attenuates neurodegeneration in Alzheimer's disease, reducing neuroinflammation, deposition of A β plaques and Tau protein tangles, bringing benefits to the physical and mental health of patients. The findings reinforce the need for further studies aimed at increasing the incorporation of intestinal microbiota remodeling in the treatment of the clinical condition, in view of the topicality of the subject and its potential to bring quality of life to patients.

Key words: Alzheimer's disease; Brain-gut axis; Dysbiosis.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, o qual, em face do processo de transição demográfica, gerou alterações no perfil epidemiológico das doenças, levando à redução na incidência de patologias infecciosas e o aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as cardiovasculares e neurodegenerativas (MARTINS *et al.*, 2019).

Entre as causas mais prevalentes de demência está a doença de Alzheimer (DA), a qual é caracterizada pela deterioração da cognição, da função e do comportamento, que normalmente começa na perda de memória sobre eventos recentes (OLIVEIRA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021). Além disso, constitui-se a quinta principal causa de morte em indivíduos com mais de 65 anos de idade, gerando sérios impactos psicológicos, sociais e econômicos na sociedade moderna (DAI *et al.*, 2022).

Caracteriza-se macroscopicamente pela formação de placas senis e de emaranhados neurofibrilares, que levam a um processo neurodegenerativo irreversível com neuroinflamação. Já em sua dimensão microscópica, constata-se a presença de proteína tau hiperfosforilada, agregados de peptídeo β amilóide, havendo redução da densidade sináptica, ativação de células gliais e perda de células nervosas do sistema colinérgico, prejudicando a neurotransmissão e os consequentes processos de aprendizagem e de consolidação da memória (SOUZA; SANTOS; SILVA, 2021).

Em relação a sintomatologia da citada patologia neurodegenerativa, pode-se observar que há uma perda da memória recente, dificuldades de atenção e de fluência verbal, além da deterioração de outras funções cognitivas à medida que essa patologia evolui. Acompanhados de tais sintomas estão os distúrbios comportamentais, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (BALBINO, 2021).

No que tange ao tratamento da DA, destaca-se como fármacos de primeira escolha os inibidores da acetilcolinesterase (AChE), os quais inibem as enzimas catalisadoras da acetilcolina, como a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase, proporcionando maior disponibilidade do neurotransmissor na fenda sináptica. Os principais representantes dessa categoria medicamentosa são o Donepezil, Rivastigmina e a Galantamina (VON BORSTEL *et al.*, 2021).

Além das citadas opções terapêuticas, tem-se a abordagem do eixo encéfalo-intestino, associado cada vez mais com a patogênese de doenças neurodegenerativas, à medida que o desbalanço da microbiota intestinal, ou disbiose, promove a produção de citocinas pró inflamatórias, que atravessam a barreira hematoencefálica, gerando o processo de oxidação cerebral e de neuroinflamação. Dessa forma, a utilização de probióticos e de dietas com baixo teor de gordura, por exemplo, vêm sendo recomendadas em prol da melhora do déficit cognitivo entre os indivíduos acometidos por essa patologia (XAVIER *et al.*, 2021).

O eixo encéfalo-intestino parece ser bidimensional, pois ocorrem interações eferentes nos intestinos, em que comandos neurais influenciam as características da microbiota, e interações aferentes, pois a microbiota intestinal produz componentes neuroativos, como neurotransmissores e metabólitos que agem no cérebro. Além disso, vale ressaltar que em estudos com ratos, já foi comprovado que a microbiota intestinal auxilia no controle das barreiras intestinal e hematoencefálica, protegendo o cérebro de agentes potencialmente prejudiciais (MORAES *et al.*, 2019).

1.1 OBJETIVOS

Pelas proposituras outrora instituídas, a pesquisa em questão visa explorar o potencial terapêutico da remodelação da microbiota intestinal na Doença de Alzheimer, a fim de estimular sua abordagem médica e a adesão cada vez maior a novas terapias adjuvantes relacionadas a tal temática, em prol da amenização dos efeitos nocivos e degradantes da neurodegeneração progressiva que ocorrem na patologia em questão, propiciando, assim, qualidade de vida para os doentes.

2. MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), a qual caracteriza-se por ser a de maior abordagem metodológica dentre as revisões, recorrendo a dados da literatura teórica e empírica e/ou combinado com estudos experimentais, tendo como objetivo alcançar o “estado da arte”, no que diz respeito à identificação de tendências e/ou lacunas da literatura (BATISTA; KUMADA, 2021).

O estudo foi construído a partir de etapas, conforme abordagem de Dantas *et al.* (2021). Inicialmente foi definida a pergunta de pesquisa: <<A remodelação da microbiota intestinal traz benefícios terapêuticos na Doença de Alzheimer?>>. Houve consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em que se definiram os termos em inglês: *alzheimer disease*, *gut-brain axis*, *dysbiosis*. Ainda nesta etapa, estabeleceram-se as seguintes plataformas de busca: U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS-BRASIL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e World Wide Science.

Em seguida, foi feita a busca nas plataformas usando os DeCS selecionados, estes foram configurados em várias combinações e o operador booleano *AND* foi utilizado para auxiliar na pesquisa. Os critérios de inclusão foram publicações nos últimos cinco anos, publicados em inglês, português ou espanhol, textos completos e livres, cujos resultados privilegiassem aspectos relacionados aos efeitos da remodelação da microbiota no tratamento da DA, ressaltando a importância da abordagem do eixo encéfalo-intestino no combate aos efeitos neurodegenerativos dessa patologia. Os critérios de exclusão foram estudos que não responderam ao questionamento da pesquisa e os que se apresentaram repetidos foram contabilizados apenas uma vez.

A quantidade de estudos de cada plataforma pode ser vista com mais detalhe na Figura 1. Logo após, foi realizada a leitura do resumo, palavra-chave e título das publicações, a fim de fazer a identificação dos estudos e analisar se havia algum que, ainda, não se encaixava com a proposta temática, conforme fluxograma apresentado.

Figura1: Fluxograma de Seleção dos Artigos da RIL

**Fonte: Busca em
de dados, 2023**

bases

Dando continuidade ao trabalho, foi elaborada a matriz de síntese, em que as variáveis usadas foram: título, autor/ano, título do periódico, base de dados (BD), idioma, país, tipo de pesquisa, categorias e população-alvo que são apresentados em síntese nos quadros 1, 2 e 3.

Por fim, realizou-se a discussão dos resultados, a partir da síntese e da análise dos dados obtidos, a fim de identificar os efeitos terapêuticos benéficos da remodelação da microbiota intestinal em pacientes com DA, incentivando um maior aprofundamento sobre essa temática.

BVS (N=148)

PUB

3. RESULTADOS

Dentre os artigos analisados, quanto ao idioma da publicação, o inglês predominou, compondo 20 estudos (90,9%), e o país com o maior número de publicações foi a China, com 4 estudos (18,1%). Vale salientar que a plataforma de busca mais relevante foi a BVS (81,8% N=18), que o ano de publicação 2022 predominou na amostra, com 7 exemplares (31,8%) bem como o periódico mais prevalente foi *Nutrients* (22,7% N=5) (Quadro 1).

Excluídos após
e metodologia
com a pergunta
de artigos dupl

Quadro 1:Caracterização dos artigos seleccionados para compor a RIL quanto aos autores, ano, título, título do periódico, país, idioma e base de dados. Patos-PB, 2023.

Autor (ano)	Título	Título do Periódico	País e Idioma	BD
Abdelhamid <i>et al.</i> (2022)	Probiotic Bifidobacterium breve MCC1274 Mitigates Alzheimer's Disease-Related Pathologies in Wild-Type Mice.	Nutrients	País: Japão Idioma:Inglês	BVS
Meng <i>et al.</i> (2022)	Probiotic supplementation demonstrates therapeutic potential in treating gut dysbiosis and improving neurocognitive function in age-related dementia.	European Journal of Nutrition	País :China Idioma: Inglês	BVS
Zhu <i>et al.</i> (2021)	Administration of Bifidobacterium breve Improves the Brain Function of AB1-42-Treated Mice via the Modulation of the Gut Microbiome.	Nutrients	País China Idioma: Inglês	BVS
Shabbir <i>et al.</i> (2021)	Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies.	Nutrients	País:Paquistão Idioma :Inglês	BVS
Krüger <i>et al.</i> (2021)	Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Nutrition Reviews	País Brasil Idioma:português	BVS
Peterson (2020)	Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics.	Sage Journals	País EUA Idioma :Inglês	BVS
Marquez (2020)	Efectos del uso de prebióticos y probióticos en la enfermedad de Alzheimer / Effects of the use of prebiotics and probiotics in alzheimer's disease	Actualización en nutrición	País: México Idioma :Espanhol	BVS
Lee <i>et al.</i> (2019)	Suppression of gut dysbiosis by Bifidobacterium longum alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice.	Scientific Reports	País:Coréia Idioma:Inglês	BVS
Bonfili <i>et al.</i> (2018)	SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model	Molecular Neurobiology	País :Itália Idioma :Inglês	BVS
Skowron <i>et al.</i> (2022)	The Role of Psychobiotics in Supporting the Treatment of Disturbances in the Functioning of the Nervous System—A Systematic Review	International Journal of Molecular Sciences	País: Polônia Idioma:Inglês	BVS
Bonfili <i>et al.</i> (2020)	Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease	The FEBS Journal	País :Itália Idioma:Inglês	BVS
Quiao <i>et al.</i> (2022)	Selenium Nanoparticles-Enriched Lactobacillus casei ATCC 393 Prevents Cognitive Dysfunction in	International Journal of Nanomedicine	País :China Idioma :Inglês	BVS

	Mice Through Modulating Microbiota-Gut-Brain Axis			
Ağagündüz <i>et al.</i> (2022)	Microbiota alteration and modulation in Alzheimer's disease by gerobiotics: The gut-health axis for a good mind.	Biomedicine & Pharmacotherapy	País :Turquia Idioma :Inglês	BVS
Varesi <i>et al.</i> (2022)	The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment.	Nutrients	País: Itália Idioma :Inglês	BVS
Murray;Kemp; Nguyen, (2022)	The Microbiota-Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: A Review of Taxonomic Alterations and Potential Avenues for Interventions.	Archives of Clinical Neuropsychology	País: EUA Idioma :Inglês	BVS
Un-Nisa <i>et al.</i> (2023)	Updates on the Role of Probiotics against Different Health Issues: Focus on Lactobacillus.	International Journal of Molecular Sciences	País: Coreia Idioma :Inglês	BVS
Neomi <i>et al.</i> (2021)	Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review.	Nutrients	País: Malásia Idioma :Inglês	BVS
Leblhuber <i>et al.</i> (2019)	Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study.	Current Alzheimer Research	País :Áustria Idioma :Inglês	BVS
Tang <i>et al.</i> (2020)	Roles of Gut Microbiota in the Regulation of Hippocampal Plasticity, Inflammation, and Hippocampus-Dependent Behaviors.	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	País: China Idioma :Inglês	PUBMED
Dasriya <i>et al.</i> (2021)	Etiology and management of Alzheimer's disease: Potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation.	Journal of Food Biochemistry	País: Índia Idioma :Inglês	PUBMED
Pluta <i>et al.</i> (2020)	Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease.	Aging	País :Polônia Idioma :Inglês	PUBMED
Kesika <i>et al.</i> (2021)	Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease	Life Sciences	País :Tailândia Idioma :Inglês	World Wide Science

Fonte: Busca em bases de dados, 2023.

Em relação ao tipo de pesquisa, a maioria dos artigos analisados eram revisão de literatura e se enquadravam em mais de uma categoria de estudo (59,0% N=13), apenas 4 (18,1%) eram revisões sistemáticas, uma delas com meta-análise. Ademais, 5 (22,7%) casos-controle compõem a amostra (Quadro 2).

Sobre a população-alvo, 100% dos estudos são voltados para a terapêutica em pacientes com DA, contudo 3 estudos também abrangeram outras doenças neurológicas, como Doença de Parkinson (9% N=2), Depressão (13,6% N=3), Esclerose Múltipla (4,5% N=1) e Transtorno do Espectro Autista (4,5% N=1), conforme observado no quadro 2.

Quadro 2: Caracterização dos artigos selecionados para compor a RIL quanto ao autor, ano, tipo de pesquisa e população-alvo. Patos-PB, 2023.

Autor(ano)	Tipo de pesquisa	População-alvo
Abdelhamid <i>et al.</i> (2022)	Caso-controle	Pacientes com DA
Meng <i>et al.</i> (2022)	Revisão Sistemática com Metanálise	Indivíduos sem DA Indivíduos com DA
Zhu <i>et al.</i> (2021)	caso-controle	Pacientes com DA

Shabbir <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Krüger <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática	Pacientes com DA
Peterson (2020)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Marquez (2020)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Lee <i>et al.</i> (2019)	Caso-controle	Pacientes com DA
Bonfili <i>et al.</i> (2018)	Caso-controle	Pacientes com DA
Skowron <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática	Pacientes com DA Pacientes com Doença de Parkinson Pacientes com Transtorno do Espectro Autista Pacientes com Depressão
Bonfili <i>et al.</i> (2020)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Quiao <i>et al.</i> (2022)	Revisão de literatura	Pacientes com DA pacientes com depressão
Ağagündüz <i>et al.</i> (2022)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Varesi <i>et al.</i> (2022)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Murray, Kemp e Nguyen (2022)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Un-Nisa <i>et al.</i> (2023)	Revisão de literatura	Pacientes com DA Pacientes com Depressão Pacientes com esclerose múltipla Pacientes com doença de Parkinson.
Naomi <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática	Pacientes com DA
Leblhuber <i>et al.</i> (2019)	Caso-controle	Pacientes com DA
Tang <i>et al.</i> (2020)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Dasriya <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Pluta <i>et al.</i> (2020)	Revisão de literatura	Pacientes com DA
Kesika <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	Pacientes com DA

Fonte: Base de dados, 2023

Dentre as categorias que atuaram de maneira benéfica na remodelação da microbiota intestinal, promovendo impactos positivos à neurocognição e mostrando-se efetivas no contexto do tratamento da DA, está a administração de *Bifidobacterium*, de *Lactobacillus* e de *Akkermansia muciniphila*, bem como a intervenção dietética, com percentual de 68,1%, 63,3%, 13,6%, 13,6% respectivamente.

Quadro 3: Caracterização dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos-PB, 2023.

Categorias	Autores (Ano)	N	%
Administração de <i>Bifidobacterium</i>	Abdelhamid <i>et al.</i> (2022) Meng <i>et al.</i> (2022) Zhu <i>et al.</i> (2021) Shabbir <i>et al.</i> (2021) Krüger <i>et al.</i> (2021) Lee <i>et al.</i> (2019) Bonfili <i>et al.</i> (2018) Skowron <i>et al.</i> (2022) Ağagündüz <i>et al.</i> (2022) Murray, Kemp e Nguyen (2022) Naomi <i>et al.</i> (2021) Leblhuber <i>et al.</i> (2019) Dasriya <i>et al.</i> (2021) Pluta <i>et al.</i> (2020) Kesika <i>et al.</i> (2021)	15	68,1%
Administração de <i>Lactobacillus</i>	Meng <i>et al.</i> (2022) Shabbir <i>et al.</i> (2021)	14	63,3%

	Krüger <i>et al.</i> (2021) Skowron <i>et al.</i> (2022) Quiao <i>et al.</i> (2022) Murray, Kemp e Nguyen (2022) Un-nisa <i>et al.</i> (2023) Naomi <i>et al.</i> (2021) Leblhuber <i>et al.</i> (2019) Tang <i>et al.</i> (2020) Dasriya <i>et al.</i> (2021) Pluta <i>et al.</i> (2020) Kesika <i>et al.</i> (2021) Marquez (2020)		
Transplante de microbiota fecal (FMT)	Varesi <i>et al.</i> (2022) Shabbir <i>et al.</i> (2021)	2	9%
Administração de <i>Akkermansia muciniphila</i>	Tang <i>et al.</i> (2020) Ağagündüz <i>et al.</i> (2022) Bonfili <i>et al.</i> (2020)	3	13,6%
Suplementação de melatonina	Shabbir <i>et al.</i> (2021)	1	4,5%
Administração de Bacopa	Peterson (2020)	1	4,5%
Extrato de ashwagandha	Peterson (2020)	1	4,5%
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> MTCC1325	Ağagündüz <i>et al.</i> (2022) Marquez (2020)	2	9%
Intervenção dietética	Tang <i>et al.</i> (2020) Murray, Kemp e Nguyen (2022) Varesi <i>et al.</i> (2022) Shabbir <i>et al.</i> (2021)	3	13,6%

Fonte: Base de dados, 2023

4. DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados, de fato pode-se observar que a abordagem do eixo encéfalo-intestino, por meio da remodelação da microbiota intestinal, tem efeito benéfico no combate à progressão da Doença de Alzheimer, amenizando, portanto, os efeitos da degeneração, como o declínio cognitivo, além de atuar na melhora da saúde sistêmica.

Sabe-se que a doença de Alzheimer tem como aspecto fisiopatológico a deposição de β -amilóide, a formação de emaranhados fibrilares abundantes em proteína Tau hiperfosforilada, além da desconfiguração da barreira hematoencefálica (BHE) mediada por fatores inflamatórios, ocorrendo, ainda, disfunções sinápticas, apoptose neuronal mediada por micróglia e inflamação do endotélio vascular, resultando na gradativa redução cognitiva e na perda da memória (TOBBIN *et al.*, 2021).

Foi observado, com base nos dados coletados, que a remodelação da microbiota intestinal tem papel fundamental no combate a tal mecanismo fisiopatológico, conforme demonstrado no estudo de Abdelhamid *et al.* (2022), em que Camundongos C57BL/6J de dois meses de idade com DA foram suplementados com *Bifidobacterium breve* MCC1274 por 4 meses, ocorrendo a diminuição dos níveis de A β 2 solúvel e a inibição da fosforilação da tau, atenuando a neuroinflamação e melhorando os níveis de proteína sináptica no hipocampo.

De modo semelhante, no experimento de Zhu *et al.* (2021), a administração de cepas de *Bifidobacterium breve* em camundongos com DA reduziu significativamente o acúmulo hipocampal de A β e aumentou as concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), melhorando a plasticidade sináptica, o aprendizado e a função cognitiva, o que foi observado por meio de três testes comportamentais diferentes: um labirinto em Y para avaliar

a memória de trabalho espacial de curto prazo, um labirinto aquático de Morris (MWM) para medir a memória de referência espacial e um teste de evitação passiva para medir o aprendizado e a memória.

No estudo de Leblhuber *et al.* (2019), houve a administração de um probiótico multiespécie, com cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, por 28 dias em 20 pacientes com DA, com pontuação média do Mini-exame do Estado Mental de $18,5 \pm 7,7$. Após a administração, não houve melhoras significativas na função cognitiva e nem nas concentrações de BDNF, contudo o número de dias de suplementação pode ter sido insuficiente para desencadear mudanças neurocognitivas importantes.

Ainda sobre a observação de Leblhuber *et al.* (2019), as amostras fecais dos pacientes após a suplementação probiótica revelou aumento considerável de *Faecalibacterium prausnitzii*, a qual é fundamental para a saúde, a partir da análise de estudos que associaram sua redução à diminuição da capacidade de autodefesa contra interações inflamatórias (PARSAEI *et al.*, 2021).

O *Bifidobacterium longum*, conforme citado por Lee *et al.* (2019), inibiu de forma potente a produção de endotoxinas lipolissacáridas (LPS) e combateu a ativação de NF- κ B induzida por LPS em células microgliais, atenuando o declínio cognitivo em camundongos. Fato que demonstra a intrínseca relação do eixo encéfalo-intestino com a patogênese da DA, tendo em vista que, a partir do fenômeno da disbiose, há o aumento na permeabilidade intestinal, permitindo a passagem ascendente de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação sistêmica, desencadeando uma endotoxemia metabólica e um consequente estado inflamatório crônico (PANTOJA *et al.*, 2019).

Convém salientar que assim como a *Bifidobacterium* spp., os *Lactobacillus* spp. também atuam como probióticos, ou seja, são microorganismos vivos que promovem benefícios à saúde do hospedeiro, quando administrados de maneira adequada, atuando no restabelecimento e na manutenção da microbiota intestinal por meio de mecanismos físicos, imunitários e antimicrobianos (NEUHANNIG *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a ingestão de *Lactobacillus*, a partir de estudos em humanos e animais com DA, reduz a neurodegeneração, por também regular o acúmulo de $A\beta$, diminuindo a expressão de mediadores inflamatórios e melhorando as funções cognitivas (UN-NISA *et al.*, 2023). Convém ressaltar que a ingestão de *Lactobacillus casei*, promoveu a melhora substancial da disfunção cognitiva, a minimização da agregação de beta amiloide ($A\beta$) e da hiperfosforilação da proteína TAU, além de prevenir a morte neuronal e a ativação da micróglia em experimentos em ratos com DA (QUIAO *et al.*, 2022).

Ağgündüz *et al.* (2022) denominou tais probióticos com efeitos neurais benéficos como gerobióticos, destacando a melhora no nível de atenção de humanos com DA, com a utilização *Lactiplantibacillus plantarum*, bem como o aumento da função cognitiva e diminuição nos níveis de depressão-ansiedade com o uso de *Bifidobacterium* spp. Entre os efeitos de *Lactiplantibacillus plantarum*, Márquez (2020) ressaltou o seu incentivo à produção de metabólitos protetores dos neurônios, que atuam estabilizando a estrutura e a integridade das membranas.

Observou-se que o tratamento com a formulação de SLAB51, um composto constituído de bactérias benéficas, entre elas *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, em modelos de ratos com DA por 16 semanas, compensou significativamente a diminuição dramática nos níveis de SIRT1 e promoveu a diminuição dos níveis de p53 acetilado detectável, tendo, assim, um efeito antioxidante celular, importante no combate à neurodegeneração (BONFILI *et al.*, 2018).

Convém salientar que o gene SIRT1, por codificar sirtuínas, tem atuação benéfica na regulação do metabolismo celular, no que tange à proliferação, diferenciação, sobrevivência, inflamação e à apoptose celular, controlando a atividade de NF- κ B. Dessa forma, a abordagem desse gene pode ter implicações benéficas no auxílio ao tratamento de doenças neurodegenerativas (MANJULA; ANUJA; ALCAIN, 2021).

Ainda ressaltando a importância da suplementação probiótica com *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp., estudos demonstraram melhoras na função cognitiva e na amenização de marcadores inflamatórios e metabólicos em pacientes com DA, com o incremento da função neurocognitiva no Mini-Exame do Estado Mental e melhora na neuroplasticidade, com o aumento da ativação de neurosinais no cérebro (NAOMI *et al.*, 2021; MENG *et al.*, 2022; MURRAY; KENP; NGUYEN., 2022).

Nessa perspectiva, a modificação da composição microbiana intestinal pela ingestão de probióticos pode atuar como uma opção preventiva/terapêutica para a DA. (PLUTA *et al.*, 2020; DASRIYA *et al.*, 2021; KESIKA *et al.*, 2021; MURRAY; KENP; NGUYEN, 2022; VARESI *et al.*, 2022). Sob essa perspectiva, a partir da revisão de ensaios clínicos randomizados, Skowron *et al.* (2022) foi possível concluir que a suplementação com probióticos tem potencial em reduzir a ansiedade, a depressão e a inflamação, além de melhorar as funções cognitivas e o estado mental geral em pacientes com doença de Alzheimer.

Contudo na revisão sistemática com metanálise realizada Krüger *et al.* (2021), ainda são necessários mais estudos a fim de recomendar o uso de probióticos na DA, pois a partir da análise de 3 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 161 indivíduos com doença de Alzheimer, os quais foram suplementados em média por 12 semanas, com cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, não houve efeitos benéficos na função cognitiva, mas, apesar disso, ocorreram melhorias na saúde geral dessa população, pois a suplementação com probióticos melhorou os níveis de triglicerídeos plasmáticos, de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa e a resistência insulínica, impactando, portanto, na morbimortalidade dessa população.

Krüger *et al.* (2021) salientaram que a prescrição de probióticos ainda não deve ser recomendada pela escassez de estudos em humanos e por uma falta de consenso acerca da quantidade ideal de microrganismos nessas formulações e de dias necessários de suplementação para haver modificações benéficas na saúde cerebral de indivíduos com DA.

Vale salientar que a dieta cetogênica é composta por baixo teor de carboidrato, alto teor de gordura e concentrações equilibradas de proteínas, induzindo a “cetose fisiológica” (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Com base nisso, ocorre a remodelação da microbiota intestinal, já observada em pesquisas com camundongos com DA, em que houve a abundância significativa de uma microbiota intestinal benéfica, *Akkermansia muciniphila* e *Lactobacillus*, diminuindo a inflamação e facilitando a eliminação de A β (TANG *et al.*, 2020).

A adoção dessa dieta acarretou, também, a melhora da neurotransmissão e o aumento de BDNF em modelos animais com DA, e mostrou-se satisfatória, em estudos com idosos com comprometimento cognitivo leve e DA, ao atenuar as perdas na cognição (VARESI *et al.*, 2022).

Ainda sobre o papel da alimentação na remodelação da microbiota intestinal vale ressaltar que as dietas à base de plantas estão associadas ao aumento da diversidade de micróbios produtores de ácido linoleico conjugado (CLA), como *Lactobacillus plantarum* e *Bifidobacterium* spp. O CLA, inclusive, combate neurotoxinas, como espécies reativas de oxigênio e A β 1–42 (MURRAY; KENP; NGUYEN, 2022).

Nesse contexto, foi desenvolvida a dieta mediterrânea MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*), que é uma combinação de dieta DASH e Medi, feita especificamente para retardar a neurodegeneração. Ela é rica em frutas, vegetais e legumes, grãos integrais, nozes, azeite e possui um moderado consumo de peixes e aves, além de baixa ingestão de carnes vermelhas e doces (VARESI *et al.*, 2022).

Além disso, é importante frisar que a exposição crônica a uma dieta ocidental rica em gordura e açúcares, além de contribuir para a obesidade, gera comprometimento da memória, como visto em camundongos C57BL/6N, em que tais padrões alimentares aumentam a abundância de *Flavobacterium*, *Runella* e *Flectobacillusque*, bactérias ativadoras de respostas inflamatórias (SHABBIR *et al.*, 2021).

Quanto a melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal, há evidências de que pode atuar na prevenção e no retardo a progressão da DA, tendo em vista que esse hormônio tem o potencial de aumentar a depuração de A β e amenizar a neurotoxicidade induzida por A β . A melatonina permite o aumento na proporção de bactérias benéficas ao intestino, como *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Akkermansia*, e diminui as bactérias patogênicas. Corroborando tal fato, foi observado que os níveis de melatonina costumam ser mais baixos em indivíduos com DA em comparação com indivíduos idosos saudáveis (SHABBIR *et al.*, 2021).

Outra possível intervenção em prol do combate à neurodegeneração da DA a partir da remodelação da microbiota intestinal, é a Bacopa Monnieri. Essa erva, também chamada de *Brahmi*, é tida na Ayurveda, uma ciência medicinal baseada em produtos naturais, como um ‘*medhya rasayana*’, ou a erva de reforço da memória (DUBEY; CHINNATHAMBI, 2019). Conforme citado em Peterson (2020), modelos animais com DA demonstraram proteção dos neurônios colinérgicos e melhoraram dos déficits de memória com o tratamento com Bacopa.

Resultados semelhantes foram observados com a administração de extrato de ashwagandha, também em animais com DA, os quais apresentaram atividade reduzida da acetilcolinesterase, inibição da formação de A β e níveis atenuados de citocinas pró-inflamatórias que aliviaram a disfunção cognitiva. Além disso, assim como a Bacopa, esse tipo de raiz atua na seleção de bactérias intestinais benéficas, como *Bifidobacterium* e um complemento similar de *Bacteroides* spp., incluindo *Bacteroides vulgatus* e *Bacteroides uniformis* (PETERSON, 2020).

Por fim, é importante citar o transplante de microbiota fecal (TMF), a qual consiste em introduzir a microbiota intestinal de um doador saudável, em um paciente com disbiose, principalmente provocada por populações de *Clostridium difficile* (GAMA *et al.*, 2022), onde o doador, em geral, é um familiar, companheiro de longa data, amigo ou voluntário não relacionado (MESSIAS *et al.*, 2018).

Essa intervenção mostra-se benéfica no combate ao comprometimento cognitivo, à medida que diminuiu placas A β nos cérebros dos animais e atuou na diminuição no comprometimento cognitivo, no acúmulo de amilóide e nos níveis circulantes de marcadores pró-inflamatórios, melhorando a memória e humor em humanos com DA (VARESI *et al.*, 2022; SHABBIR *et al.*, 2021).

Apesar de todos os achados parecerem tornar promissora a remodelação da microbiota intestinal, visando a melhoria da qualidade de vida em indivíduos com DA, é importante frisar algumas limitações deste estudo. Em síntese, direcionam-se ao reduzido número de estudos encontrados e com experimentos em indivíduos com DA, tendo em vista que a maioria dos testes de remodelação da microbiota intestinal foram feitos em animais, o que não invalida os



achados, mas tornam imprecisos os dados acerca da eficácia posológica de probióticos ou prebióticos, por exemplo, na neurodegeneração.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que de fato a desregulação do eixo encéfalo-intestino exerce influências sobre a fisiopatologia da neurodegeneração, tornando a remodelação da microbiota intestinal uma promissora ferramenta para amenizar a progressão da Doença de Alzheimer, à medida que se promove o aumento da proporção de bactérias benéficas à saúde, como *Lactobacillus* e *Bifidobactérias*, atuando na diminuição da neuroinflamação e, conseqüentemente, na deposição de placas β -amilóide e de emaranhados fibrilares abundantes em proteína Tau hiperfosforilada, inibindo, ainda, a produção de endotoxinas lipopolissacáridas (LPS) e a ativação de NF- κ B induzida por LPS em células microgliais.

Destarte, ocorrem impactos positivos no tratamento da DA, com melhora na memória, no aprendizado e na saúde basal dos doentes e com diminuição dos níveis de estresse e ansiedade entre eles. Nesse contexto, torna-se imprescindível maiores esforços no meio científico, visando à difusão e ao aprofundamento da temática em questão, a fim de que novas e otimistas perspectivas sejam oferecidas aos pacientes com DA.

REFERÊNCIAS

ABDELHAMID, Mona *et al.* Probiotic *Bifidobacterium breve* MCC1274 Mitigates Alzheimer's Disease-Related Pathologies in Wild-Type Mice. **Nutrients**, v. 14, n. 12, p. 2543, 19 jun. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14122543>.

AĞAGÜNDÜZ, Duygu *et al.* Microbiota alteration and modulation in Alzheimer's disease by gerobiotics: the gut-health axis for a good mind. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113430, set. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113430>.

BALBINO, Carolina de Souza. A influência da alimentação no tratamento da doença de alzheimer / The influence of food in the treatment of alzheimer's disease. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 10279-10293, 11 maio 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-055>.

BONFILI, Laura *et al.* Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease. **The Febs Journal**, v. 288, n. 9, p. 2836-2855, 8 out. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.15571>.

DAI, Chun-Ling *et al.* Gut Microbiota and Immunotherapy for Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 15230, 3 dez. 2022. AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232315230>.

DANTAS, Hallana Laisa de Lima *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 13 mar. 2022. <http://dx.doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345>.



DASRIYA, Vaishali Lekchand *et al.* Etiology and management of Alzheimer's disease: potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation. **Journal of Food Biochemistry**, v. 46, n. 1, p. 1-24, 19 dez. 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.14043>.

DUBEY, Tushar; CHINNATHAMBI, Subashchandrabose. Brahmi (*Bacopa monnieri*): an ayurvedic herb against the alzheimer's disease. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 676, p. 108153, nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2019.108153>.

GAMA, João Vitor Ponciano *et al.* Transplante de Microbiota Fecal no tratamento da infecção por *Clostridioides difficile*: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 12198-12207, 4 jul. 2022. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n4-020>.

KESIKA, Periyannaina *et al.* Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. **Life Sciences**, v. 264, n. 118627, p. 23-43, 1 jan. 2021.

KRÜGER, Jenifer F. *et al.* Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition Reviews**, v. 79, n. 2, p. 160-170, 18 jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuaa037>.

LEBLHUBER, Friedrich *et al.* Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 12, p. 1106-1113, 28 set. 2018. <http://dx.doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>.

LEE, Hae-Ji *et al.* Suppression of gut dysbiosis by *Bifidobacterium longum* alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 14 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-48342-7>.

MANJULA, Ramu; ANUJA, Kumari; ALCAIN, Francisco J. SIRT1 and SIRT2 Activity Control in Neurodegenerative Diseases. **Frontiers In Pharmacology**, v. 11, n. 354352, p. 1-26, 12 jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.585821>.

MÁRQUEZ, Nadia Olazo. Efectos del uso de prebióticos y probióticos en la enfermedad de alzheimer. **Nutrición, Puebla**, v. 21, n. 2, p. 65-70, 2 maio 2020.

MARTINS, Gabriela *et al.* Sociodemographic and health characteristics of formal and informal caregivers of elderly people with Alzheimer's Disease. **Escola Anna Nery**, v. 23, n. 2, p. 1-10, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2018-0327>.

MENG, Henry Yue Hong *et al.* Probiotic supplementation demonstrates therapeutic potential in treating gut dysbiosis and improving neurocognitive function in age-related dementia. **European Journal Of Nutrition**, Alemanha, v. 4, n. 61, p. 1701-1734, 10 jan. 2022.

MESSIAS, Bruno Amantini *et al.* Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, n. 2, p. 2-10, 24 maio 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20181609>.



MORAES, Ana Letícia Ferreira de *et al.* Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica?. **Revista de Ciências Médicas**, v. 28, n. 1, p. 31, 26 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v28n1a4455>.

MURRAY, Emily R; KEMP, Mylon; NGUYEN, Tanya T. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Alzheimer’s Disease: a review of taxonomic alterations and potential avenues for interventions. **Archives Of Clinical Neuropsychology**, v. 37, n. 3, p. 595-607, 22 fev. 2022. <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/acac008>.

NAOMI, Ruth *et al.* Probiotics for Alzheimer’s Disease: a systematic review. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 20, 22 dez. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14010020>.

NASCIMENTO, Bárbara Raquel Cardoso do *et al.* Dieta cetogênica e sua eficácia em indivíduos obesos. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 21, n. 86, p. 451-459, 1 maio 2020.

NEUHANNIG, Camila *et al.* Disbiose Intestinal: correlação com doenças crônicas da atualidade e intervenção nutricional. **Research, Society and Development**, v. 8, n. 6, p. 25861054, 29 mar. 2019. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v8i6.1054>.

OLIVEIRA, M. A. *et al.* Uso dos biomarcadores plasmáticos na otimização do diagnóstico precoce do alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM**, v.24, p. 200-209, 2021. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.814>

PANTOJA, Caroline Lobato *et al.* Diagnóstico e tratamento da disbiose: revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 32, p. 1368, 7 out. 2019.. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e1368.2019>.

PARSAEI, M. *et al.* The importance of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health and diseases. **New Microbes and New Infections**, v. 43, p. 100928, set. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100928>.

PETERSON, Christine Tara. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: the promise of therapeutic modulation with prebiotics, medicinal herbs, probiotics, and synbiotics. **Journal of Evidence-Based Integrative Medicine**, v. 25, p. 251, 1 jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2515690x20957225>.

PLUTA, Ryszard *et al.* Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer’s disease. **Ageing**, v. 12, n. 6, p. 5539-5550, 19 mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.102930>.

QIAO, Lei *et al.* Selenium Nanoparticles-Enriched *Lactobacillus casei* ATCC 393 Prevents Cognitive Dysfunction in Mice Through Modulating Microbiota-Gut-Brain Axis. **International Journal of Nanomedicine**, v. 17, p. 4807-4827, out. 2022. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s374024>.



SHABBIR, Umair *et al.* Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: the role of gut microbiota modulation strategies. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 690, 21 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13020690>.

SKOWRON, Krzysztof *et al.* The Role of Psychobiotics in Supporting the Treatment of Disturbances in the Functioning of the Nervous System—A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, p. 7820, 15 jul. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147820>.

SOUZA, Elizabeth Scatolino de. Doença de Alzheimer: abordagem sobre a fisiopatologia. **Rev. Episteme Transversalis**, Volta Redonda-RJ, v. 12, n. 2, p. 356-381, 1 maio 2021. 22.

TANG, Wen *et al.* Roles of Gut Microbiota in the Regulation of Hippocampal Plasticity, Inflammation, and Hippocampus-Dependent Behaviors. **Frontiers In Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. 611014, p. 1-15, 27 jan. 2021. [Frontihttp://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.611014](http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.611014).

TOBBIN, Isabella Arantes *et al.* Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura/ alzheimer's disease. **Brazilian Journal Of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14232-14244, 29 jun. 2021. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-355>.

UN-NISA, Arifa *et al.* Updates on the Role of Probiotics against Different Health Issues: focus on lactobacillus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 142, 21 dez. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24010142>.

VARESI, Angelica *et al.* The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: from diagnosis to treatment. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 668, 5 fev. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14030668>.

VON BORSTEL, Gabriela Carolina Cremonese *et al.* Doença de Alzheimer: revisão de literatura/ alzheimer's disease. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14211-14222, 29 jun. 2021. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-353>.

XAVIER, Maria Eduarda Francisca et al. A saúde intestinal de idosos com Alzheimer e sua relação com o eixo intestino-cérebro: uma revisão bibliográfica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-Rease**, São Paulo, v. 7, n. 12, p. 1086-1097, dez. 2021.

ZHANG, X.-X *et al.* The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. **The Journal of Prevention Of Alzheimer'S Disease**, p. 1-9, 2021. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2021.15>.

ZHU, Guangsu *et al.* Administration of Bifidobacterium breve Improves the Brain Function of A β 1-42-Treated Mice via the Modulation of the Gut Microbiome. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1602, 11 maio 2021. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13051602>.

