

IMPORTÂNCIA DO EIXO CÉREBRO-INTESTINO- MICROBIOTA NA MODULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Katiana Spader¹

Graduada de Medicina –
Universidade Alto Vale do Rio
do Peixe – UNIARP, Santa
Catarina, Brasil.
E-mail:
Katiana_spader@hotmail.com

Talize Foppa²

2Graduação em Farmácia - UFSC
mestrado em Fármacos e
Medicamentos - UFSC (2006),
Especialista em Educação – USP
(2023). Coordenadora geral de
graduação da UNIARP. Membro:
Grupo de Pesquisa Interdisciplinar
Saúde (GIES), Comitê de Ética em
Pesquisa com Humanos,
comissão científica do FAP (fundo
apoio a pesquisa), comissão
avaliadora do PAEC (Programa
Apoio a Extensão e Cultura),
membro do Comitê de Ética em
pesquisas com animais (CEUA) da
UNIARP. E-mail:
talize@uniarp.edu.br

*THE IMPORTANCE OF THE BRAIN-GUT-MICROBIOTA AXIS IN
MODULATING THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND ITS
RELATIONSHIP WITH ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE
LITERATURE REVIEW*

RESUMO

Introdução: A fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela perda da função cognitiva e de memória de curto e longo prazo. A microbiota intestinal é um dos fatores relacionados com a progressão da DA, por meio de bactérias, agentes pró-inflamatórios e citocinas. Diante disso, este estudo procurou discutir sobre a relação da microbiota intestinal com a DA e fatores influenciadores como dieta, prática de exercícios físicos e dosagem de componentes biológicos. Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir das bases de dados U. S. National Library of Medicine (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), a partir de 57 artigos científicos completos, publicados no período entre 2018 e 2022 nos idiomas português e inglês, que abordam a relação entre a microbiota intestinal/DA e suas relações propostas. O Método PICOT foi utilizado como forma de organizar os dados. Resultados: Em grupos afetados, houve o acúmulo de placas beta amiloide (A β) e proteína tau (p-tau) no córtex e hipocampo e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) diminuídos - como o butirato. Os filos bacterianos estavam desregulados, sendo Firmicutes, Faecalibacterium e Proteobacteria diminuídos e Bacteroidetes aumentados. Actinobacteria também estava em disbiose. Tanto os pré quanto os probióticos foram estratégias preventivas e promissoras na neurodegeneração. Da mesma forma a atividade física se mostrou eficácia em reduzir as placas beta amilóides. Conclusões: A alimentação, hábitos de vida saudável com a inclusão de atividades físicas regulares são fatores que podem melhorar as funções de domínio cognitivo e motora, com impacto positivo na qualidade de vida e no bem estar do paciente com DA sendo até uma forma de tratamento preventivo não farmacológico.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Microbiota intestinal; Eixo intestino cérebro.

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiology of Alzheimer's Disease (AD) is characterized by loss of cognitive function and short- and long-term memory. The intestinal microbiota is one of the factors related to the progression of AD, through bacteria, pro-inflammatory agents and cytokines. Therefore, this study sought to discuss the relationship between the intestinal microbiota and AD and influencing factors such as diet, physical exercise and dosage of biological components. **Methods:** This is an integrative literature review, based on the U.S. National Library of Medicine (PUBMED) and Electronic Library Online (SciELO) databases, based on 57 full scientific articles published in the period between 2018 and 2022 in Portuguese and English, which address the relationship between the intestinal microbiota/AD and its proposed relationships. The PICOT Method was used as a way to organize the data. **Results:** In affected groups, there was accumulation of beta amyloid plaques (A β) and tau protein (p-tau) in the cortex and hippocampus and decreased short chain fatty acids (SCFA) - particularly butyrate. Bacterial phyla were unregulated, with decreased Firmicutes, Faecalibacterium and Proteobacteria and increased Bacteroidetes. Actinobacteria was also in dysbiosis. Both pre and probiotics were preventive and promising strategies in neurodegeneration. Likewise, physical activity has been shown to be effective in reducing beta amyloid plaques. **Conclusions:** Therefore, eating habits and a healthy lifestyle with the inclusion of regular physical activities are factors that can improve cognitive and motor domain functions, with a positive impact on the quality of life and well-being of patients with AD, even being a form of non-pharmacological preventive treatment.

KEYWORDS: Alzheimer's disease. Gut microbiota. Gut brain axis

INTRODUÇÃO

A expressão “eixo intestino-cérebro” tem sido largamente utilizada em estudos sobre a comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, essa é uma relação fundamental para a manutenção da homeostase, seu desequilíbrio pode levar a alterações na resposta ao estresse e comportamento humano (MEDEIROS; COSTA, 2020; NESI; FRANCO; CAPEL, 2020).

Diversos estudos sugerem que a microbiota presente no intestino e sua ligação ao eixo cérebro-intestino apresenta um grande papel de regulação das funções cerebrais. A microbiota está relacionada a fatores emocionais, de comportamento, além de afetar o desenvolvimento do cérebro, suas funções e o comportamento do indivíduo (BONFILI et al., 2020; MEDEIROS; COSTA, 2020; FAINTUCH, 2017).

Recentemente, sabe-se que o eixo intestino-cérebro é formado por vias bidirecionais e que utiliza meios como o sistema nervoso parassimpático (predominantemente o nervo vago), o sistema imunológico, o sistema neuroendócrino e o sistema circulatório (que permite a passagem de metabólitos e neurotransmissores produzidos no intestino) para que aconteça uma comunicação. Na atualidade, ficou evidente que a microbiota intestinal pode influenciar o funcionamento do eixo intestino- cérebro e modificar funções cerebrais e até mesmo o comportamento. À vista disso a doença de Alzheimer (DA) está incluída nas patologias e síndromes que podem ser afetadas pela modificação na presença ou ausência desta microbiota (NESI; FRANCO; CAPEL, 2020).

O objetivo do trabalho foi, desta forma, realizar uma revisão integrativa da literatura para que fosse possível levantar evidências científicas acerca da relação da microbiota intestinal e o eixo cérebro intestino e sua relação com a doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a importância do eixo cérebro-intestino-microbiota na modulação do sistema nervoso central e sua relação com a doença de Alzheimer. Esse gênero permite sintetizar o conhecimento sobre

determinado assunto, de modo a permitir a implementação dos resultados significativos dos estudos na prática assistencial (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Da mesma forma, para identificar o tema, definir o problema e pergunta clínica nos artigos foi utilizado o formato PICOT. Essa sigla significa (P) população alvo; (I) interesse da intervenção ou a área de interesse; (C) comparar tipos de intervenção ou grupos; (O) desfecho e resultados; (T) tempo necessário para se obter o resultado (STILLWELL; FINEOUT-OVERHOLT; MELNYK; WILLIAMSON, 2010).

O método de seleção, categorização e interpretação dos artigos selecionados seguiu as 6 etapas propostas por Stillwell, Fineout-Overholt, Melnyk e Williamson (2010). Para questão norteadora foi definida como: “Qual a importância do eixo cérebro-intestino-microbiota na modulação do sistema nervoso central e sua relação com a doença de Alzheimer?”. O estudo foi realizado no segundo semestre de 2022, e os dados foram coletados por meio da busca de artigos indexados nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os termos selecionados para a busca foram extraídos do Descritores em Saúde (DeCS). Foi adotada a combinação dos termos Eixo-intestino-cérebro, Doença de Alzheimer, Flora bacteriana intestinal e Disbiose e seus respectivos descritores na língua inglesa para a identificação dos artigos.

Para seleção final e realização deste estudo, foi definido o intervalo dos últimos 5 anos considerando o ano de 2018 como referência a fim de analisar os conceitos mais atuais referentes ao tema. O material bibliográfico obtido com a busca foi submetido a leitura minuciosa, contemplando o artigo na íntegra ou, na sua ausência, o seu resumo, desde que tivesse relação com os objetivos propostos, e deveriam responder aos seguintes critérios de inclusão: estudos publicados nos últimos 5 anos; indexados nas bases de dados informatizadas no idioma português ou inglês; com temáticas relacionadas à questão norteadora. Os critérios de exclusão foram: falta de abordagem da temática, não compreender o período de busca determinado e artigos de revisão.

Os assuntos foram organizados em tabelas, divididos em três grandes temas de investigação: microbiota intestinal/dieta/doença de Alzheimer; microbiota intestinal/exercício físico/doença de Alzheimer e microbiota intestinal/composição de materiais biológicos/doença de Alzheimer.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Atualmente, não há cura conhecida para a DA; no entanto, recentemente, a associação entre alteração da microbiota intestinal e patologia tem sido explorada para encontrar novas abordagens terapêuticas. A intervenção direcionada à microbiota tem sido sugerida como uma abordagem terapêutica interessante para a DA (GO et al., 2021).

A revisão sistemática teve 3 grandes temas de investigação: relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/dieta; relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/prática de exercícios físicos e relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/composição dos produtos biológicos.

Para o primeiro tópico (relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/dieta) foram levantados 23 artigos, fazendo associações com ingestão oral de componentes por modelos animais e estudos em humanos relacionando seus efeitos na modulação da microbiota intestinal e os impactos na DA. Os ensaios clínicos foram realizados, 18 deles em camundongos, 1 com coelhos, 1 com larvas de peixe zebra, 2 pacientes com declínio cognitivo leve e 1 paciente com doença de Alzheimer, listados a seguir na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos avaliados na revisão integrativa sobre o tema: relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/dieta.

TÍTULO	REVISTA	ANO
A microbiota intestinal humana <i>Agathobaculum butyriciproducens</i> melhora o comprometimento cognitivo em modelos de camundongos induzidos por LPS e APP/PS1 da doença de Alzheimer	Nutrition Research	2021
Inibidores dietéticos da amilase tripsina do trigo impactam a patologia da doença de Alzheimer em camundongos modelo 5xFAD	International Journal of Molecular Sciences	2020
Efeito do <i>Clostridium butyricum</i> contra a neuroinflamação mediada por microglia na doença de Alzheimer via regulação da microbiota intestinal e metabólitos butirato	Molecular Nutrition & Food Research	2020
Supressão da disbiose intestinal por <i>Bifidobacterium longum</i> alivia o declínio cognitivo em camundongos transgênicos e idosos 5XFAD	Scientific reports	2021
Disbiose da microbiota intestinal induzida por antibióticos crônicos resgata o comprometimento da memória e reduz a agregação β -amiloide em um modelo pré-clínico da doença de Alzheimer	International Journal of Molecular Sciences	2022
A manipulação da microbiota intestinal através da administração oral de probióticos restaura a homeostase da glicose em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer	Neurobiology of aging	2020
O impacto da suplementação probiótica em marcadores cognitivos, patológicos e metabólicos em um modelo de camundongo transgênico da doença de Alzheimer	Frontiers in neuroscience	2022
Modulação da microbiota intestinal na doença de Alzheimer: foco no metabolismo lipídico	Clinical nutrition	2022
A transferência de uma microbiota saudável reduz a patologia amiloide e tau em um modelo animal da doença de Alzheimer	GUT	2020
A dieta mediterrânea-cetogênica modificada modula o microbioma intestinal e os ácidos graxos de cadeia curta em associação com marcadores da doença de Alzheimer em indivíduos com comprometimento cognitivo leve.	E biomedicine	2019
Frutooligosacarídeos Melhorando Déficits Cognitivos e Neurodegeneração em Camundongos Transgênicos APP/PS1 através da Modulação da Microbiota Intestinal	Journal of Agricultural and Food Chemistry	2019
A alimentação em dias alternados exacerba a inflamação e os déficits neuronais no modelo de camundongo 5XFAD da doença de Alzheimer	neurobiology of disease	2020
A transferência de uma microbiota saudável reduz a patologia amiloide e tau em um modelo animal da doença de Alzheimer	GUT	2020
A administração de feijão mucuna (<i>Mucuna pruriences</i> (L.) DC. var. <i>utilis</i>) melhora a cognição e a neuropatologia de camundongos 3 x Tg-AD.	Scientific reports	2022
continuação		
Efeitos neuroprotetores da dieta suplementada com probióticos no comportamento cognitivo de camundongos 3xTg-AD	Journal of Alzheimer's Disease	2022
Uma dieta rica em colesterol aumenta o 27-hidroxicolesterol e modifica a expressão do receptor de estrogênio e a neurodegeneração no hipocampo do coelho	Journal of Alzheimer Disease	2018
Dieta rica em gordura protege a barreira hematoencefálica em um modelo de camundongo com doença de Alzheimer / 2018 / Aging cell	Aging cell	2018
Distúrbios metabólicos de uma dieta rica em gordura são dependentes do genótipo e sexo da APOE	Eneuro	2019
Uma associação entre resistência à insulina e neurodegeneração em modelo larval de peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>)	International Journal of Molecular Sciences	2022
Impacto da manipulação do microbioma intestinal em camundongos 5xFAD na patologia semelhante à doença de Alzheimer	Microorganisms	2021
Suplementação de probióticos em pacientes com demência de Alzheimer - um estudo de intervenção exploratória	Current Alzheimer Research	2018
O consumo de capsaicina reduz a geração de beta-amiloide no cérebro e atenua a patologia do tipo doença de Alzheimer e déficits cognitivos em camundongos APP/PS1	Translational Psychiatry	2020
Co-suplementação de probióticos e selênio e os efeitos sobre o estado clínico, metabólico e genético na doença de Alzheimer: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado	Clinical Nutrition	2019

Fonte: A autora (2022).

A suplementação com bactérias probióticas está surgindo como uma estratégia preventiva promissora tanto para a neurodegeneração quanto para a síndrome metabólica. Um estudo utilizando camundongos com comprometimento cognitivo induzido por lipopolissacarídeos e transgênicos demonstrou melhorar essa função ao ingerir probióticos, além de diminuir a ativação da micróglia e melhorar significativamente o reconhecimento de novos objetos. Além disso, a deposição da placa A β foi marcadamente reduzida no córtex parietal e hipocampo após o tratamento (GO, et al. 2021); o que corrobora com estudos similares como o de Sun et al. (2019); Tan et al. (2022); Lee et al. (2019); Webberley et al. (2022).

Bonfili et al. (2022) põe em pauta a relação da suplementação com probióticos e o perfil lipídico, pois os agentes hipolipemiantes têm sido associados a um menor risco de doenças neurodegenerativas. Segundo as pesquisas deste autor em 2020 e 2022 a manipulação da microbiota intestinal com suplementação oral contendo probióticos reduziu os agregados de beta-amiloide e danos cerebrais. Os camundongos tratados mostraram funções cognitivas melhoradas em resposta a um enriquecimento de metabólitos anti-inflamatórios intestinais, aumento das concentrações plasmáticas de hormônios neuroprotetores intestinais, melhor absorção e metabolismo de glicose e efeitos hipocolesterolêmicos com melhora do perfil de ácidos graxos.

Da mesma forma, níveis elevados de colesterol sérico na meia-idade têm sido associados a um risco aumentado de desenvolver DA mais tarde na vida, o que sugere que as vias que levam à patologia podem ser ativadas décadas antes que os sintomas da doença sejam detectados (BROOKS; DYKES; SCHREURS, 2018). Estudo com esta relação foi relatado no aumento do colesterol sérico, induzido pela alimentação de coelhos, com uma dieta rica em colesterol e níveis aumentados de neurodegeneração no hipocampo (BROOKS; DYKES; SCHREURS, 2018).

Já os prébióticos também apresentam um papel importante na regulação da microbiota intestinal. O estudo com frutooligosacarídeos prebióticos (FOS) explorou o efeito e o mecanismo de proteção do FOS contra a DA através da regulação da microbiota intestinal por 6 semanas em camundongos e os resultados demonstraram que o FOS reverteu a composição microbiana alterada (SUN et al., 2019).

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado foi realizado com 79 pacientes com DA, e foram investigados os efeitos da co-suplementação de probióticos e selênio na função cognitiva e no estado metabólico destes pacientes. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber selênio mais probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*, somente selênio ou placebo por 12 semanas. Os resultados mostraram a melhora da função cognitiva e alguns perfis metabólicos quando co-suplementados. (TAMTAJI et al., 2019).

Desta forma acredita-se fortemente que uma dieta balanceada, com pouco açúcar e gordura, pode favorecer uma microbiota saudável e assim prevenir o aparecimento da DA. Em um estudo piloto randomizado, duplo-cego, cruzado com 17 indivíduos, dos quais 11 têm comprometimento cognitivo leve, enquanto 6 são cognitivamente normais foram submetidos a uma dieta cetogênica mediterrânea modificada por 6 semanas. Os dados sugeriram que cepas microbianas intestinais específicas podem representar o comprometimento cognitivo leve e que dieta cetogênica mediterrânea modificada pode modular a microbiota intestinal e metabólitos (NAGPAL et al., 2019).

Já com outro tipo de dieta, o regime de jejum de 48 horas, Lazic et al. (2020) estudaram os efeitos da restrição alimentar no declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento ou à patologia da DA e seus resultados demonstram que este regime de alimentação exacerba o Alzheimer.

Componentes isolados de alimentos também vem sendo estudados como potenciais auxiliares no tratamento da doença. Exemplo são os inibidores da tripsina da amilase do trigo (ATIs) representam um componente de proteína dietética comum de cereais contendo glúten (trigo, centeio e cevada). Eles provocam uma resposta inflamatória leve no intestino após a ingestão, no que mostra os estudos. Para a DA, esta inflamação é um dos fatores contribuintes, afetando o início e a progressão de patologia nos pacientes (GUILHERME et al., 2020). No estudo em questão, foi avaliado o impacto da dieta com ATIs em camundongos, e, após avaliações metabólicas, comportamentais, inflamatórias, e alterações por diferentes regimes alimentares com e sem ATIs por oito semanas, demonstraram que os ATIs, com ou sem matriz de glúten, tiveram impacto no metabolismo e na microbiota intestinal, agravando as características patológicas da DA (GUILHERME et al., 2020).

Outro estudo mostrou uma intervenção alimentar com feijões de mucuna por 13 meses em camundongos melhorou a função cognitiva e diminuiu a formação da placa beta amilóide (KONISHI et al., 2022). Outra intervenção alimentar com a ingestão de capsaicina, o ingrediente pungente das pimentas, reduziu a carga de A β cerebral e resgatou o declínio cognitivo em camundongos APP/PS1. Também foi descoberto que a capsaicina aliviou outras patologias do tipo DA, como hiperfosforilação de tau, neuroinflamação e neurodegeneração, sugerindo que a capsaicina é um potencial candidato terapêutico para a DA (WANG et al., 2020).

Evidências crescentes indicam que fatores de estilo de vida podem retardar ou prevenir o aparecimento da DA, especialmente o exercício físico (YUAN et al., 2022). Estudos experimentais e clínicos foram realizados para verificar o papel que o exercício desempenha na redução da deposição de A β para aliviar a DA (TAN Z. et al., 2021).

Nos artigos levantados sobre este tópico (relação da microbiota/Alzheimer/prática de exercícios físicos) 7 estudos encontraram evidências da relação positiva do exercício físico e a prevenção da doença conforme exemplifica a Tabela 2.

Tabela 2 – Estudos avaliados na revisão integrativa sobre o tema: relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/prática de exercícios físicos.

TITULO	REVISTA	ANO
O exercício em esteira modula micróbios intestinais e suprime o deslocamento de LPS para aliviar a neuroinflamação nos cérebros de camundongos APP/PS1	Nutrients	2022
O exercício em esteira de longa duração atenua as cargas de A β e a ativação de astrócitos no modelo de camundongo APP/PS1 da doença de Alzheimer	Neuroscience Letters	2018
O exercício de corrida de longo prazo alivia a disfunção cognitiva em camundongos transgênicos APP/PSEN1 através do aprimoramento da função lisossomal cerebral	Acta Pharmacologica Sinica	2021
Efeitos do treinamento de exercícios aeróbicos sobre biomarcadores sistêmicos e cognição em adultos de meia-idade em risco para a doença de Alzheimer	Frontiers in Endocrinology	2021
Exercício em esteira supera os déficits de memória relacionados à plasticidade sináptica através da modulação dos receptores de glutamato iônico	Behavioural Brain Research	2021
Efeitos do exercício aeróbico na SUMOilação hipocampal em camundongos transgênicos APP/PS1	Neuroscience Letters	2021
O exercício em esteira promove a depuração de β -amilóide microglial e previne o declínio cognitivo em camundongos APP/PS1	Neuroscience	2022

Fonte: A autora (2022).

Yuan e colaboradores (2022) por exemplo, investigaram a relação do exercício em esteira na neuro inflamação e o potencial envolvimento dos mecanismos do eixo microbiota-intestino-cérebro. Os resultados sugerem que o exercício prolongado pode modular a microbiota intestinal e a barreira intestinal, reduzindo, assim o deslocamento de LPS e aliviando a neuro inflamação relacionada à DA. O que corrobora com o estudo feito por Zhang et al. (2018) que mostra que o exercício em esteira a longo prazo é neuroprotetor, pois melhorou significativamente em animais a deposição de A β e aumentou a densidade neuronal e atenuou a ativação dos astrócitos.

Sabe-se que na DA acontece a agregação do peptídeo amiloide- β (A β) e que desequilíbrio entre a produção e a depuração de A β resulta no acúmulo e agregação de A β no cérebro. Esta é a hipótese mais aceita para o desenvolvimento da doença – chamada de hipótese da cascata amiloida (WANG et al., 2021). Desta forma algum fator que diminua este depósito irá significativamente diminuir as chances de desenvolvimento da DA.

Da mesma forma, porém com camundongos, Li et al. (2021) e Liang et al. (2022) demonstraram que o exercício em esteira por 12 semanas melhorou a aprendizagem espacial e as habilidades de memória dos animais. Além disso, o exercício diminuiu o conteúdo de A β 40, A β 42 e a deposição de placa amiloide no hipocampo de camundongos. O número de sinapses e o comprimento e espessura das densidades pós-sinápticas na região CA1 do hipocampo de camundongos aumentaram significativamente após o exercício.

Evidências crescentes têm demonstrado que o exercício em esteira é benéfico para aumentar a depuração de β -amilóide (A β) e proteger contra a DA. Recentemente, a disfunção da micróglia levando ao comprometimento da depuração de A β provou ser um mecanismo importante para a posterior deposição de A β e patogênese da DA (LIANG et al., 2022).

O terceiro grupo de artigos analisados foram pesquisas realizadas a partir de materiais biológicos, que incluíam amostras de sangue, fezes, e exames de imagem. Foram avaliados 26 artigos, destes supracitados, 10 foram testados em camundongos e 16 em pacientes com declínio cognitivo leve ou doença de Alzheimer, como expostos na Tabela 3.

Tabela 3. Estudos avaliados na revisão integrativa sobre o tema: relação da microbiota intestinal/doença de Alzheimer/materiais biológicos.

TÍTULO	REVISTA	ANO
Uma abordagem metabogenômica revela alterações na microbiota intestinal de um modelo de camundongo da doença de Alzheimer	PLOS ONE	2022
Microbiota intestinal alterada em adultos com declínio cognitivo subjetivo: o estudo SILCODE	Journal of alzheimer disease	2021
Características do microbioma intestinal de pacientes chineses recém-diagnosticados com doença de Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve	Journal of Alzheimer disease	2021
Alterações do microbioma intestinal precedem a amiloidose cerebral e a patologia microglial em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer	BioMed research international	2020
Metabólitos microbianos intestinais alterados em comprometimento cognitivo leve amnésico e doença de Alzheimer: sinais na interação hospedeiro-micróbio	Nutrients	2021
A composição da microbiota intestinal está relacionada à patologia da DA	Frontiers in immunology	2022
O genótipo APOE influencia a estrutura e função do microbioma intestinal em humanos e camundongos: relevância para a fisiopatologia da doença de Alzheimer	The Faseb journal	2019
A microbiota intestinal regula as patologias da doença de Alzheimer e distúrbios cognitivos através da neuroinflamação associada ao PUFA	GUT	2022
Alterações na microbiota intestinal e sua correlação com sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer	Journal of disease	2021
Ecologia microbiana perturbada na doença de Alzheimer: evidências da microbiota intestinal e do metaboloma fecal	BMC Microbiology	2021
A microbiota intestinal é alterada em pacientes com doença de Alzheimer	Journal of alzheimer disease	2018
Estratificação da paisagem de composição da microbiota intestinal no continuum da doença de Alzheimer em uma coorte turca	mSystems	2022
Microbiomas alterados distinguem a doença de Alzheimer de comprometimento cognitivo leve amnésico e saúde em uma coorte chinesa	Brain, Behavior, and Immunity	2019
Microbiota intestinal alterada e sua relevância clínica no comprometimento cognitivo leve e na doença de Alzheimer: Shanghai Aging Study e Shanghai Memory Study	Nutrients	2022

Continuação

Continuação Tabela 3

Microbioma intestinal e sua interação com dieta, bactérias intestinais e marcadores da doença de Alzheimer em indivíduos com comprometimento cognitivo leve: um estudo piloto	EbioMedicine	2020
Doença de Alzheimer no intestino - Principais alterações no intestino de camundongos modelo 5x ^{FAD} com ApoA1 como potencial jogador-chave	The Faseub Journal	2020
O estresse de ruído ambiental perturba a homeostase da microbiota comensal e induz oxi-inflamação e neuropatologia semelhante à DA através da ruptura da barreira epitelial no modelo de camundongo EOAD	Journal of neuroinflammation	2021
Efeitos da exposição crônica ao ruído no eixo microbioma-intestino-cérebro em camundongos propensos à senescência acelerada: implicações para a doença de Alzheimer	Journal of neuroinflammation	2018
O microbioma da doença de Alzheimer está associado à desregulação da via da glicoproteína P anti-inflamatória	MBio	2019
Alterações da memória espacial e da microbiota intestinal já estão presentes no início da idade adulta em um modelo transgênico pré-clínico da doença de Alzheimer	Frontiers in Neuroscience	2021
Alterações no Eixo Intestinal-Inflamação-Cérebro em um Modelo de Camundongo da Doença de Alzheimer	Céllis	2021
Associação de amiloidose cerebral com táxons bacterianos pró-inflamatórios intestinais e marcadores de inflamação periférica em idosos com deficiência cognitiva	Neurobiology of Aging	2018
Disbiose estrutural e funcional da microbiota fecal em pacientes chineses com doença de Alzheimer	Frontiers in Cell and Developmental Biology	2021
Ácidos graxos de cadeia curta e lipopolissacarídeos como mediadores entre disbiose intestinal e patologia amilóide na doença de Alzheimer	Journal of alzheimer disease	2020
Análise de rede sensível ao contexto identifica metabólitos alimentares associados à doença de Alzheimer: um estudo exploratório	BMC medical genomics	2019
Papéis protetores dos ácidos graxos de cadeia curta derivados da microbiota intestinal nos mecanismos neuropatológicos beta-amilóides do tipo doença de Alzheimer	Expert Review of Neurotherapeutics	2018

Fonte: A autora (2022).

Em adultos saudáveis, 80% da microbiota fecal identificada pode ser classificada em três filos dominantes: Bacteroidetes, Firmicutes e Actinobacteria. Em termos gerais, a proporção de Firmicutes para Bacteroidetes é considerada de relevância significativa na composição da microbiota intestinal humana (BONFILI et al., 2020; CAPELA, 2018; SALGUEIRO, 2019). Para compreender se as composições microbianas intestinais mudam também no declínio cognitivo leve, no estudo de Sheng et al. (2021), recrutaram 105 participantes, incluindo 38 controles normais, 53 indivíduos com declínio cognitivo leve e 14 pacientes com comprometimento cognitivo. A microbiota intestinal de todos os participantes isolados de amostras fecais foi investigada, as composições microbianas intestinais foram comparadas entre os três grupos, e a associação entre microbiota intestinal alterada e desempenho cognitivo foi analisada. Descobriu-se que o filo Firmicutes, bem como sua classe, ordem família e gênero correspondentes mostraram uma tendência de declínio progressivo em pacientes com declínio cognitivo leve e comprometimento cognitivo quando comparados com os pacientes normais. Especificamente bactérias do gênero *Faecalibacterium* estão aumentadas, sugerindo a alteração de bactérias intestinais anti-inflamatórias no estágio inicial da DA. Além disso, a microbiota intestinal alterada entre os três grupos foi significativamente associada à função cognitiva, especialmente no domínio da memória. Estudos similares foram encontrados em Xi, (2021); Yildirim et al. (2022); Liu et al. (2019); Zhu et al. (2022); Zhou et al. (2021); Zhuang et al. (2018); Haran et al. (2019); Ling et al. (2021).

Até onde se sabe, *Faecalibacterium prausnitzii* e seus metabólitos como butirato, um ácido graxo de cadeia curta, têm efeitos anti-inflamatórios (SHENG et al., 2021). Os ácidos graxos de cadeia curta - AGCCs fornecem nutrientes para o hospedeiro e o epitélio colônico e desempenham um papel crítico na regulação do aumento da permeabilidade da barreira mucosa, além do efeito benéfico e protetor na barreira hematoencefálica (BHE) e contribuem para as funções imunológicas das células da microglia cerebral. (LIU et al., 2019). Então, a alteração na microbiota intestinal pode ativar citocinas pró-inflamatórias e aumentar a permeabilidade intestinal, levando a deficiências na função da barreira hematoencefálica que promove neuroinflamação, perda neuronal e, finalmente, DA. Outros distúrbios já estudados como doença inflamatória intestinal e Doença de Parkinson, também apresentaram diminuição do gênero *Faecalibacterium* (SHENG et al., 2021).

Em outros estudos, foi demonstrado que o aumento da abundância da microbiota intestinal pró-inflamatória e a redução da abundância dos táxons anti-inflamatórios estão possivelmente associados à amiloidose cerebral e citocinas pró-inflamatórias periféricas para idosos com deficiência cognitiva. Assim, o desequilíbrio das bactérias intestinais pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode desempenhar um papel crítico no desenvolvimento da DA (SHENG et al., 2021).

Verhaar et al. (2022) investigaram associações entre a composição da microbiota intestinal e biomarcadores de DA em 170 pacientes com demência de DA, comprometimento cognitivo leve e declínio cognitivo leve. Os biomarcadores de DA foram líquido cefalorraquidiano, placas amilóide e tau fosforilada e pontuações visuais de ressonância magnética (atrofia temporal medial, atrofia cortical global, hiperintensidades da substância branca). A composição da microbiota intestinal foi associada ao estado amiloide e p-tau.

Em modelo animal os resultados se assemelham, como por exemplo em estudo após análise metabologênômica de amostras de fezes de um modelo camundongo de DA, foi encontrada uma mudança significativa na microbiota em comparação com controles. Os dados mostram uma microbiota intestinal desregulada associada ao início e progressão da DA, indicando também que uma disbiose pode ocorrer antes de sinais clínicos significativos, evidenciados por alterações precoces de AGCCs, compatíveis com inflamação intestinal (FAVERO et al., 2022). Este estudo corrobora com outros avaliados como Guo et al. (2021), Chen Y. et al. (2020), Chen C. et al. (2022) e Stoye, Guilherme e Endres (2020).

A DA de início precoce tem sido associada, até agora, a mutações em genes que codificam a proteína precursora da β -amilóide (APP: β -amyloid precursor protein - 21q21.3), presenilina 1 (PSEN1: presenilin 1 - 14q24.3) e presenilina 2 (PSEN2: presenilin 2 - 1q31- q42). Próximo de 40% dos casos de DA de início precoce são causados por mutações nesses genes (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004). No entanto, a DA de início precoce difere do padrão da doença, já que em torno de 95% dos casos acontecem com início tardio. O espectro de mutações é diferente nessas circunstâncias. Já foram descritos mais de 30 possíveis marcadores genéticos para a DA de início tardio na literatura até agora, porém, apenas o alelo do gene apoE revelou uma ligação consistente com a DA em vários estudos (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004).

A apoE é uma das principais glicoproteínas presentes no plasma e no cérebro, é sintetizada no fígado e então exportada. No plasma, a apoE é o principal componente das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de um grupo de lipoproteínas de alta densidade (HDL), é ligada ao processo de redistribuição de triglicerídeos e colesterol nos tecidos. A identificação da variante e4 do gene apoE, como o fator de risco genético mais comum para a DA de início tardio, sugere que o colesterol pode desempenhar uma função direta na patogênese dessa doença (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004).

Nesse sentido, Tran et al. (2019) investigaram a associação entre o genótipo apoE e a composição do microbioma intestinal em camundongos transgênicos humanos e transgênicos direcionados para apoE. Vários táxons bacterianos apresentaram abundância relativa significativamente diferente entre os genótipos de apoE. Isso

sugere que o microbioma intestinal merece uma investigação mais desenvolvida como um alvo potencial para mitigar o impacto deletério do alelo apoE4 no declínio cognitivo e na prevenção de DA, já que ele influencia na estrutura e função do microbioma intestinal em humanos e camundongos.

Tanto os fatores genéticos quanto ambientais, incluindo o estresse do ruído ambiental, também foram associados à microbiota intestinal alterada, que exacerba a patologia da doença de Alzheimer (CHI et al., 2021). A exposição crônica ao ruído está associada à neuroinflamação e à desregulação da microbiota intestinal e aumenta a chance de doença de Alzheimer (CUI et al., 2018). Para compreender melhor, foram encontrados 2 artigos que relacionam a fisiopatologia da Doença de Alzheimer de início precoce após exposição ao ruído ambiental. Chi et al. (2021) observaram em modelos de camundongos as diferenças de composição na microbiota intestinal e descobriram que a exposição ao ruído tem efeitos deletérios na homeostase da barreira oxi-inflamatória no eixo microbiota-intestino-cérebro.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através das evidências apresentadas nos estudos foi possível inserir relação da microbiota intestinal na doença de Alzheimer. Muitos são os fatores que podem agravar os sintomas ou iniciar precocemente a patologia.

Alguns fatores fogem como os genéticos ou a exposição a ruídos e o estresse muitas vezes não podem ser evitados, porém a alimentação, o uso de recursos probióticos, hábitos de vida saudáveis como a inclusão de atividades físicas regulares, são fatores que podem melhorar as funções de domínio cognitivo e motora, com impacto positivo na qualidade de vida e no bem estar do paciente com DA sendo até uma forma de tratamento preventivo não farmacológico.

REFERÊNCIAS

BELLO-MEDINA, Paola C. et al. Chronic-Antibiotics Induced Gut Microbiota Dysbiosis Rescues Memory Impairment and Reduces β -Amyloid Aggregation in a Preclinical Alzheimer's Disease Model. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 15, p. 8209, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35897785/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

BONFILI, Laura et al. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 87, p. 35–43, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813629/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

BONFILI, Laura et al. Gut microbiota modulation in Alzheimer's disease: Focus on lipid metabolism. *Clinical Nutrition*, v. 41, n. 3, p. 698–708, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158177/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

BONFILI, Laura et al. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease. *The febs journal*, [S.L.], v. 288, n. 9, p. 2836-2855, 8 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.15571>. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.15571>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BROOKS, Sylwia W.; DYKES, Ava C.; SCHREURS, Bernard G. A High-Cholesterol Diet Increases 27-Hydroxycholesterol and Modifies Estrogen Receptor Expression and Neurodegeneration in Rabbit Hippocampus. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 56, n. 1, p. 185–196, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27911307/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

CAPELA, Joana Brígida Conceição. Será a disbiose intestinal um fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia? 2018. Tese de Doutorado. Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2018.

CHEN, Chun et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut*, v. 71, n. 11, p. 2233–2252, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35017199/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CHEN, Yijing et al. Gut Microbiome Alterations Precede Cerebral Amyloidosis and Microglial Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, v. 2020, p. 1–15, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596386/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CHENFEI, Zhang et al. Effects of aerobic exercise on hippocampal SUMOylation in APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience Letters*, v. 767, p. 136303, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695453/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

CHI, Huimin et al. Environmental noise stress disturbs commensal microbiota homeostasis and induces oxi-inflammation and AD-like neuropathology through epithelial barrier disruption in the EOAD mouse model. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407614/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

CUI, Bo et al. Effects of chronic noise exposure on the microbiome-gut-brain axis in senescence-accelerated prone mice: implications for Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 15, n. 1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933742/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ELHAIK GOLDMAN, Shirin et al. High-fat diet protects the blood-brain barrier in an Alzheimer's disease mouse model. *Aging Cell*, v. 17, n. 5, p. e12818, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30079520/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

FAINTUCH, Joel. *Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia*. Editora Manole, 2017. Livro eletrônico. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

FAVERO, Francesco et al. A Metabologenomic approach reveals alterations in the gut microbiota of a mouse model of Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, v. 17, n. 8, p. e0273036, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001607/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

GAITÁN, Julian M. et al. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34093436/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

GO, Jun et al. Human gut microbiota *Agathobaculum butyriciproducens* improves cognitive impairment in LPS-induced and APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease. *Nutrition Research*, v. 86, p. 96–108, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551257/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

GUILHERME, Malena dos Santos et al. Impact of Gut Microbiome Manipulation in 5xFAD Mice on Alzheimer's Disease-Like Pathology. *Microorganisms*, v. 9, n. 4, p. 815, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924322/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

GUILHERME, Malena dos Santos et al. Dietary Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Impact Alzheimer's Disease Pathology in 5xFAD Model Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 17, p. 6288, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878020/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

GUO, Mingyan et al. Gut Microbiome Features of Chinese Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease or Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's*

Disease, v. 80, n. 1, p. 299–310, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33523001/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

HARAN, John P et al. Alzheimer's Disease Microbiome Is Associated with Dysregulation of the Anti-Inflammatory P-Glycoprotein Pathway. *mBio*, v. 10, n. 3, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064831/>. Acesso em: 22 nov. 2022.

JONES, Nahdia S.; WATSON, Katarina Q.; REBECK, G. William. Metabolic Disturbances of a High-Fat Diet Are Dependent on APOE Genotype and Sex. *eneuro*, v. 6, n. 5, p. ENEURO.0267-19.2019, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554665/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

KIM, Min-Soo 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, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471351/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

KONISHI, Fumiko et al. Administration of mucuna beans (*Mucuna pruriences* (L.) DC. var. *utilis*) improves cognition and neuropathology of 3 × Tg-AD mice. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046433/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

LAZIC, Divna et al. Every-other-day feeding exacerbates inflammation and neuronal deficits in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, v. 136, p. 104745, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931140/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

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, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413350/>. Acesso em: 22 nov. 2022.

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, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340155/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

LIANG, Fei et al. Treadmill Exercise Promotes Microglial β -Amyloid Clearance and Prevents Cognitive Decline in APP/PS1 Mice. *Neuroscience*, v. 491, p. 122–133, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398179/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

LI, Baixia et al. Treadmill exercise overcomes memory deficits related to synaptic plasticity through modulating ionic glutamate receptors. *Behavioural Brain Research*, v. 414, p. 113502, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331969/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

LING, Zongxin et al. Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33614635/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

LIU, Ping 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, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063846/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

MD RAZIP, Nurliyana Najwa et al. An Association between Insulin Resistance and Neurodegeneration in Zebrafish Larval Model (*Danio rerio*). *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 15, p. 8290, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955446/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

MEDEIROS, Cássio Ilan Soares; COSTA, Tércio Palmeira. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 342, 24 set. 2020. Universidade Federal da Bahia. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358402/29390-texto-do-artigo-161139-1-10-20201020.pdf>. Acesso em: 16 maio 2022.

NAGPAL, Ravinder et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*, v. 47, p. 529–542, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477562/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

NESI, Gabriela Antonioli; FRANCO, Mariana Ramos; CAPEL, Lígia Maria Molinari. A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. *Brazilian Journal Of Development*, v. 6, n. 8, p. 63306-63326, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15856/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

OJOPI, Elida P. Benquique; BERTONCINI, Alexandre Bruno; DIAS NETO, Emmanuel. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 31, n. 1, p. 26–33, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/65R3XfvGzKZPXK7ddbLLxsP/?lang=pt>. Acesso em: 23 nov. 2022.

SALGUEIRO, Carla Sofia Lopes. O segundo cérebro. Tese de Doutorado. Universidade da beira interior, Covilhã, 2019. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8684/1/6912_14710.pdf. Acesso em 16 de maio, 2022.

SHEN, Liang; JI, Hong-Fang. Associations Between Gut Microbiota and Alzheimer's Disease: Current Evidences and Future Therapeutic and Diagnostic Perspectives. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 68, n. 1, p. 25–31, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814354/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

SHENG, Can et al. Altered Gut Microbiota in Adults with Subjective Cognitive Decline: The SILCODE Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 82, n. 2, p. 513–526, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024839/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

STILLWELL, Susan B. et al. Evidence-Based Practice, Step by Step: Searching for the Evidence. *AJN, American Journal of Nursing*, v. 110, n. 5, p. 41–47, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20520115/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

STOYE, Nicolai M.; GUILHERME, Malena dos Santos; ENDRES, Kristina. Alzheimer's disease in the gut—Major changes in the gut of 5xFAD model mice with ApoA1 as potential key player. *The FASEB Journal*, v. 34, n. 9, p. 11883–11899, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681583/>. Acesso em: 22 nov. 2022.

SUN, Jing et al. Fructooligosaccharides Ameliorating Cognitive Deficits and Neurodegeneration in APP/PS1 Transgenic Mice through Modulating Gut Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 67, n. 10, p. 3006–3017, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816709/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

SUN, Jing et al. Effect of *Clostridium butyricum* against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease via Regulating Gut Microbiota and Metabolites Butyrate. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 64, n. 2, p. 1900636, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835282/>. Acesso em: 13 nov. 2022.

TAMTAJI, Omid Reza et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized,

double-blind, controlled trial. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 6, p. 2569–2575, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642737/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

TAN, Chenxi et al. Neuroprotective Effects of Probiotic-Supplemented Diet on Cognitive Behavior of 3xTg-AD Mice. *Journal of Healthcare Engineering*, v. 2022, p. 1–10, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35035837/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

TAN, Zi-Xuan et al. The Beneficial Role of Exercise on Treating Alzheimer's Disease by Inhibiting β -Amyloid Peptide. *Molecular Neurobiology*, v. 58, n. 11, p. 5890–5906, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34415486/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

TRAN, Tam T. T. et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *The FASEB Journal*, v. 33, n. 7, p. 8221–8231, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958695/>. Acesso em: 25 out. 2022.

VERHAAR, Barbara J. H. et al. Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35173707/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

WANG, Jun et al. Capsaicin consumption reduces brain amyloid-beta generation and attenuates Alzheimer's disease-type pathology and cognitive deficits in APP/PS1 mice. *Translational Psychiatry*, v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359297/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

WANG, Xue et al. Long-term running exercise alleviates cognitive dysfunction in APP/PSEN1 transgenic mice via enhancing brain lysosomal function. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 43, n. 4, p. 850–861, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272505/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

WEBBERLEY, Thomas S. et al. The Impact of Probiotic Supplementation on Cognitive, Pathological and Metabolic Markers in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 16, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35685773/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. *Journal Of Advanced Nursing*, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 546-553, dez. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>. Acesso em: 18 maio 2022.

XI, Jianxiong et al. Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome. *BMC Microbiology*, v. 21, n. 1, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384375/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

YILDIRIM, Süleyman et al. Stratification of the Gut Microbiota Composition Landscape across the Alzheimer's Disease Continuum in a Turkish Cohort. *mSystems*, v. 7, n. 1, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133187/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

YUAN, Shunling et al. Treadmill Exercise Modulates Intestinal Microbes and Suppresses LPS Displacement to Alleviate Neuroinflammation in the Brains of APP/PS1 Mice. *Nutrients*, v. 14, n. 19, p. 4134, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235786/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

ZHANG, Jing et al. Long-term treadmill exercise attenuates A β burdens and astrocyte activation in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, v. 666, p. 70–77, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246793/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

ZHOU, Yunzhe 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33814442/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

ZHUANG, Zhen-Qian et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 63, n. 4, p. 1337–1346, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29758946/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

ZHU, Zhen et al. Altered Gut Microbiota and Its Clinical Relevance in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Shanghai Aging Study and Shanghai Memory Study. *Nutrients*, v. 14, n. 19, p. 3959, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235612/>. Acesso em: 21 nov. 2022.

Recebido em: 05-06-2023

Aceito em: 06-06-2023