

# CORRELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA ENTRE DISBIOSE INTESTINAL E DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Joice Rodrigues Rachid Amin, Rodrigo Braga Pacheco, Lorena Rocha Cardoso Viana, Ana Cláudia Dias Malta, Welton Gomes de Paula.

## REVISÃO DE LITERATURA

### RESUMO

**Introdução:** A microbiota intestinal apresenta cerca de 100 trilhões de células microbianas, abrangendo 95% dos microrganismos simbióticos que residem o corpo humano. Acredita-se que os metabólitos produzidos pelo microbioma intestinal influenciam a comunicação intestino-cérebro. Assim, destaca-se o fenômeno de disbiose e suas possíveis implicações na fisiopatologia de diversas doenças, como a Doença de Alzheimer (DA). **Métodos:** Buscou-se no PubMed e Embase, com os descritores “Alzheimer Disease”, “Dysbiosis”, “Brain-Gut Axis”, “Gastrointestinal Microbiome”. **Resultados:** Encontrou-se 233 artigos, triados na plataforma Rayyan com base em título (n = 116), resumo (n = 39) e leitura completa do artigo (n = 6). **Discussão:** O eixo microbiota-intestino-cérebro compreende um sistema de comunicação bidirecional entre os centros cognitivos do cérebro. Existem diversas rotas entre esses órgãos, sendo que sua disfunção ou interrupção pode afetar a motilidade e secreção intestinal. Especificamente na DA, percebeu-se que ocorre alteração da microbiota com aumento de bactérias pró-inflamatórias e diminuição das anti-inflamatórias, gerando assim prejuízo na permeabilidade do trato gastrointestinal. Nesse contexto, estudos sugerem que a presença de variações imunoinflamatórias em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA seriam responsáveis por formar espécies reativas de oxigênio, resultando em neuroinflamação e morte celular. **Conclusão:** A disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro, relacionada à disbiose intestinal, tem sido associada à cascata patológica da DA. Nesse sentido, a microbiota intestinal e suas substâncias sintetizadas tornam-se possíveis alvos terapêuticos, sendo necessário elucidar a correlação entre disbiose e doença de alzheimer por meio de novas pesquisas.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Disbiose; Eixo Intestino-cérebro; Microbiota Intestinal.

# PATHOPHYSIOLOGICAL CORRELATION BETWEEN INTESTINAL DYSBIOSIS AND ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERARY REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** The intestinal microbiota comprises approximately 100 trillion microbial cells, encompassing 95% of symbiotic microorganisms residing in the human body. Metabolites produced by the intestinal microbiome are believed to influence gut-brain communication. Therefore, the phenomenon of dysbiosis and its potential implications in the pathophysiology of various diseases, such as Alzheimer's disease (AD), are highlighted. **Methods:** A search was conducted in PubMed and Embase using the keywords "Alzheimer Disease", "Dysbiosis", "Brain-Gut Axis", "Gastrointestinal Microbiome". Results: 233 articles were found, screened in the Rayyan platform based on title (n = 116), abstract (n = 39), and full-text reading (n = 6). **Discussion:** The microbiota-gut-brain axis constitutes a bidirectional communication system between cognitive centers in the brain. There are several pathways between these organs, and their dysfunction or interruption can affect intestinal motility and secretion. Specifically in AD, alterations in the microbiota have been observed, characterized by an increase in pro-inflammatory bacteria and a decrease in anti-inflammatory bacteria, leading to impaired gastrointestinal permeability. In this context, studies suggest that the presence of immunoinflammatory variations in patients with mild cognitive impairment and AD could generate reactive oxygen species, resulting in neuroinflammation and cell death. **Conclusion:** Dysfunction of the microbiota-gut-brain axis, related to intestinal dysbiosis, has been associated with the pathological cascade of AD. Therefore, the intestinal microbiota and its synthesized substances become potential therapeutic targets, necessitating further research to elucidate the correlation between dysbiosis and Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer Disease; Dysbiosis; Gut-Brain Axis; Intestinal Microbiota.

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Novembro de 2024

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.276>

**Autor correspondente:** Joice Rodrigues Rachid Amin

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1. Introdução

A microbiota intestinal apresenta cerca de 100 trilhões de células microbianas, abrangendo 95% dos microrganismos simbióticos que residem o corpo humano, o que corresponde a uma proporção de 1:1 entre estas e as células humanas (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021) (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022). Acredita-se que os metabólitos produzidos pelo microbioma intestinal influenciam a comunicação intestino-cérebro, sendo este um potencial alvo terapêutico para distúrbios neurodegenerativos (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020). Assim, destaca-se o fenômeno de disbiose, que compreende as mudanças da composição da flora intestinal padrão, e suas possíveis implicações na fisiopatologia de diversas doenças, como a Doença de Alzheimer (DA) (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar os principais fatores de relação entre a disbiose e a fisiopatologia da DA, bem como avaliar os principais potenciais tratamentos.

## 2. Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio da estratégia PICO e seguinte questionamento: “Qual a relação entre a disbiose e a Doença de Alzheimer no eixo cérebro-intestino”. Para tal, buscou-se no PubMed e Embase, com os descritores em saúde “Alzheimer Disease”, “Dysbiosis”, “Brain-Gut Axis”, “Gastrointestinal Microbiome” e seus termos associados disponíveis no site Medical Subjects Headings (MeSH).

Em relação a triagem utilizamos a plataforma Rayyan para organizar os critérios de inclusão e exclusão dos artigos com mais facilidade, sem erros de contabilização ou seleção. O processo foi duplo-cego e realizado por dois autores.

Foram encontrados 233 artigos no total, sendo 13 excluídos por serem duplicados e, posteriormente, foi feita a seleção de 116 trabalhos pelo título, 39 pelo resumo e, por fim, 6 artigos para leitura completa.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1. Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) compreende um distúrbio neurodegenerativo que atinge o sistema nervoso central, caracterizado pelo declínio cognitivo progressivo (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020). Devido ao comprometimento da memória, comportamento, pensamento, julgamento e linguagem, torna-se extremamente incapacitante, sendo esta responsável por mais de 70% dos casos de demência, que atinge cerca de 50 milhões de pessoas no mundo. (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020), (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

Embora a fisiopatologia da DA permaneça incerta, muitos estudos atribuem sua etiologia ao acúmulo de proteínas beta-amiloide (A $\beta$ ) e formação de placas amiloides, que interferem na sinalização sináptica, além de hiperfosforilação de proteína tau, que em conjunto levam à neurodegeneração, à atrofia cerebral e à demência propriamente dita. (LEE; LEE; HUR, 2022). Por esse motivo, os biomarcadores de progressão da DA mais conhecidos atualmente são as placas beta-amiloide (A $\beta$ ) e os emaranhados neurofibrilares (NFTs). (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020).

No entanto, evidências crescentes sugerem um papel importante da neuroinflamação no desenvolvimento e progressão da DA, dando espaço à “hipótese da inflamação” (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020). Estudos demonstram a presença de várias variações imunoinflamatórias em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA, como elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e microglia ativada, os quais seriam responsáveis, juntamente com as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares, por formar espécies reativas de oxigênio, resultando em neuroinflamação e morte celular (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021). Acredita-se, também, que infecções e eventos traumáticos que afetam a região cerebral podem interferir na homeostase imunológica central, acelerando a progressão da DA. (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022)

Por conseguinte, outras disfunções, como danos mitocondriais, resistência à insulina, anormalidades vasculares e hipoperfusão cerebral, têm sido associadas à cascata patológica da DA, em particular a disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro, que será o foco desta revisão. (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020)

### 3.2. Microbiota

A microbiota pode ser compreendida como uma simbiose de microrganismos comensais que habitam o corpo humano e desempenham um papel importante nas suas funções regulatórias, além de atuar como barreira para as bactérias patogênicas, especialmente as que invadem o trato gastrointestinal (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020). Nesse sentido, a microbiota intestinal apresenta cerca de 100 trilhões de células microbianas, abrangendo 95% dos microrganismos simbióticos que residem o corpo humano (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

O microbioma intestinal está relacionado, também, à imunomodulação, ao apetite, à síntese de vitaminas e ao metabolismo energético local e sistêmico (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020), (LEE; LEE; HUR, 2022). Apresenta importante diversidade de microrganismos, os quais se diferem em relação à idade e aos fatores extrínsecos do indivíduo, como dieta, presença de comorbidades e doenças inflamatórias intestinais, além do próprio sistema imunológico do hospedeiro. (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020), (LEE; LEE; HUR, 2022). Acredita-se que a microbiota intestinal varia, ainda, conforme a forma de nascimento, alimentação infantil, uso de antibióticos e fatores genéticos. (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022)

Estudos indicam que a microbiota intestinal mantém o estado de saúde geral do ser humano, visto que esta produz numerosas substâncias que regulam o metabolismo do indivíduo, a exemplo dos ácidos biliares, e neurotransmissores, como ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina (5-HT), histamina e dopamina (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020), (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022). Por essa razão, muito tem se estudado acerca da influência dos produtos microbianos como mediadores ativos da comunicação intestino-cérebro e, conseqüentemente, como potenciais alvos terapêuticos para distúrbios neurodegenerativos. (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020).

Assim, destaca-se o fenômeno de disbiose, que compreende as mudanças da composição da flora intestinal e suas possíveis implicações na fisiopatologia de diversas doenças, como asma, doença cardiovascular, diabetes mellitus 2, sarcopenia e insuficiência renal (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020). Portanto, a função cerebral envolve uma complexa transdução de sinal, a qual inclui vias neurais, endócrinas, imunológicas e metabólicas, sendo

necessário elucidar o mecanismo de ação da comunicação intestino-cérebro. (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020)

### 3.3. Alzheimer e Disbiose

Recentemente, diversos estudos demonstraram que o eixo de comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central é extremamente importante para a manutenção inclusive da homeostase do sistema cognitivo (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020).

Tal eixo, denominado microbiota-intestino-cérebro, é de suma importância na patogênese de muitas doenças e compreende um sistema de comunicação bidirecional entre os centros cognitivos do cérebro, funções e permeabilidade intestinal, reflexo entérico e até mesmo de ativação imunológica (MEGUR; BALTRIUKIENĖ; BUKELSKIENĖ et.al, 2020).

A comunicação entre o microbioma intestinal e o cérebro é demonstrada por diversas rotas como (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022):

- Via modulatória: entrada e saída do nervo vago.
- Por meio da geração de metabólitos e peptídeos bioativos.
- Através da secreção de cortisol pelo hipotálamo em caso de estresse, o que pode afetar a motilidade, integridade e produção de muco intestinal, levando a alterações na composição da microbiota intestinal.
- Por meio de citocinas e quimiocinas inflamatórias.
- Através de ativação imunológica relacionada a receptores toll-like (TLRs) e os peptidoglicanos (PGNs) que medeiam a resposta imune aos micróbios, agindo como sensores de componentes microbianos.

Diante disso, compreende-se que possivelmente a interrupção ou problemas relacionados a quaisquer dessas vias de comunicação ou até mesmo de alguma das partes do eixo pode afetar a motilidade e secreção intestinal, gerar hipersensibilidade visceral, alteração de células do sistema imunológico e outros fatores que podem predispor patologias em ambos os sistemas (LEE; LEE; HUR, 2022).

Nesse contexto, artigos recentemente mostraram que a microbiota regula o neurodesenvolvimento e processos cognitivos por meio da manutenção e formação da barreira hematoencefálica, neurogênese, mielinização e, diante disso, corroborando a provável correlação entre as demências e a disbiose (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022).

Especificamente na Doença de Alzheimer, percebeu-se que ocorre alteração da microbiota com aumento de bactérias pró-inflamatórias (*Verrucomicrobia*, *Escherchia/Shigella*, *Proteobacteria* e *Pseudomonas aeruginosa*) e diminuição das anti-inflamatórias (*Eubacterium hallii*, *Bacillus fragilis*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium*) gerando assim prejuízo na permeabilidade do trato gastrointestinal e, futuramente, na barreira hematoencefálica (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021) (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022).

Ademais, a literatura e os estudos comparativos levantam fortemente a hipótese de que esse processo inflamatório pode potencializar a neuroinflamação e contribuir assim para maior formação das placas beta-amiloides que compreendem a principal conjectura de patogênese da DA (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

### 3.4. Tratamento

Diante de uma fisiopatologia ainda não completamente elucidada, existem diversos tratamentos ainda em estudos clínicos que tem como principal objetivo corrigir e/ou solucionar os problemas relacionados à alteração da microbiota padrão (disbiose).

### 3.4.1. Dieta

A ingestão de certos tipos de alimento pode auxiliar na moldagem da microbiota, bem como atuar como pilar fundamental na montagem bacteriana intestinal e da composição genética configurando assim um determinante fundamental no tratamento dos pacientes com DA e/ou disbiose (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020) (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

A ingestão de alimentos vegetais, antioxidantes, ácidos graxos poliinsaturados, ômega 3, vitaminas, legumes e cereais mostraram-se potencialmente eficazes no retardamento da DA. Esses alimentos podem prevenir o estresse oxidativo e a neuroinflamação que podem culminar na fosforilação de proteínas beta-amilóides e tau. Uma das dietas testadas é a dieta do mediterrâneo que conferiu proteção aproximada de 1,5 a 3,5 anos contra a DA (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020).

### 3.4.2. Prebióticos

Compreendem o grupo de substâncias orgânicas não digeríveis como carboidratos de cadeia curta e que tem como principal objetivo promover o crescimento ou aumentar o número de bactérias benéficas presentes no intestino como lactobacilos e bifidobactérias (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022).

Um estudo longitudinal multiétnico que incluiu 1.837 idosos sem evidência de neurodegeneração mostraram que a administração diária de frutanos, um prebiótico bem conhecido, reduziu o risco de desenvolvimento de DA e melhorou o comprometimento cognitivo, confirmando as evidências anteriores em ratos. Todavia, outros autores consideram necessária a manutenção dos estudos nessa área para a instauração do uso dos prebióticos futuramente (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

### 3.4.3. Probióticos

São microrganismos, ou seja, bactérias vivas que tem patogenicidade muito baixa ou nula e que proporcionam efeitos benéficos ao hospedeiro (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022) (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022).

Esses apresentam inúmeros potenciais benefícios no que tange a profilaxia da disbiose e estabelecimento de uma adequada população bacteriana. Dentre eles (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021) (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022) (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022):

- Secretar e produzir bacteriotoxinas e suprimir a invasão bacteriana;
- Bloquear adesão de patógenos às células epiteliais;
- Aumentar a integridade da barreira;
- Produção de muco exercendo efeito trófico na mucosa intestinal;
- Evitar envelhecimento, stress oxidativo e inflamação crônica do intestino;
- Auxiliar no pH intestinal;

- Regular resposta imune por células Th1, Th2, Th17 e estimulação de células NK e B;
- Modular neurotransmissores, proteínas e o fator neutrófico que desempenha funções cognitivas, processo de aprendizado, humor e memória.

Nesse contexto, uma revisão sistemática apontou os probióticos como principal tratamento na melhoria do funcionamento cognitivo com potencial diminuição de biomarcadores oxidativos e inflamatórios na DA, sendo as bactérias *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* os microrganismos mais relevantes (KANDPAL; INDARI; BARAL et.al, 2022).

Além disso, um estudo randomizado, duplo cego e clinicamente controlado elaborado com 60 pacientes com DA foi realizado disponibilizando placebo e probióticos aos pacientes. Posteriormente, com 12 semanas de tratamento com 200 ml de mistura com *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum*, foi relatada uma melhora significativa na pontuação do mini-exame do estado mental (MEEM) em comparação aos controles ( $p < 0,001$ ). Esse estudo e outra meta-análise também demonstraram melhora de proteína C reativa sérica, função das células beta, triglicerídeos e sensibilidade à insulina (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022).

#### **3.4.4. Melatonina**

Trata-se de um hormônio produzido pela glândula pineal e que mostrou-se com potencial de aumentar a depuração beta-amilóide por meio da drenagem linfática e melhorar a neurotoxicidade induzida por essas proteínas. Observou-se também que ela pode aumentar a proporção de Firmicutes para Bacteroidetes e Akkermania e diminuir as bactérias patogênicas no intestino (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

Estudos demonstram que pacientes com DA geralmente apresentam níveis mais baixos de melatonina se comparados à pacientes saudáveis e que a sua suplementação pode promover efeitos neuroprotetores e exercer melhora no desempenho cognitivo (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021).

#### **3.4.5. Transplante de microbiota fecal**

Corresponde a transferência de fezes de indivíduos pré-selecionados para um receptor e tem como objetivo alterar e/ou corrigir a composição da microbiota intestinal (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022) (LIU; GAO; ZHU et.al, 2020).

Esse processo pode ser benéfico para diminuição de agregação de placas beta-amiloides e, conseqüentemente, do declínio cognitivo. Os estudos até o momento foram realizados somente em camundongos e, portanto deve-se ter cautela na extrapolação prematura de dados de estudos pré-clínicos devido às limitações inerentes aos modelos de roedores (SHABBIR; ARSHAD; SAMEEN; OH, 2021) (VARESI; PIERELLA; ROMEO et.al, 2022).

### **4. Conclusão**

A disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro, relacionada à disbiose intestinal, tem sido associada à cascata patológica da DA, especialmente pelo processo de neuroinflamação. Nesse sentido, a microbiota intestinal e suas substâncias sintetizadas tornam-se possíveis alvos terapêuticos, fomentando estudos clínicos que visam solucionar a

disbiose e, conseqüentemente, atuar na redução da progressão da doença. No entanto, é necessário elucidar a correlação entre disbiose e doença de alzheimer por meio de novas pesquisas acerca do tema haja vista que apesar de muitos estudos demonstrarem a escassez e/ou alteração da microbiota nesses pacientes, ainda são insuficientes para comprovar e esclarecer essa associação.

**Conflitos de interesses:** Esta pesquisa não foi financiada ou possui qualquer relação com nenhuma instituição que envolva algum conflito de interesse.

## 5. Referências:

Kandpal M, Indari O, Baral B, Jakhmola S, Tiwari D, Bhandari V, Pandey RK, Bala K, Sonawane A, Jha HC. Dysbiosis of Gut Microbiota from the Perspective of the Gut-Brain Axis: Role in the Provocation of Neurological Disorders. *Metabolites*. 2022 Nov 3;12(11):1064. doi: 10.3390/metabo12111064. PMID: 36355147; PMCID: PMC9692419.

Lee D, Lee VM, Hur SK. Manipulation of the diet-microbiota-brain axis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2022 Nov 4;16:1042865. doi: 10.3389/fnins.2022.1042865. PMID: 36408394; PMCID: PMC9672822.

Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol*. 2020 Dec;57(12):5026-5043. doi: 10.1007/s12035-020-02073-3. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32829453; PMCID: PMC7541367.

Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients*. 2020 Dec 24;13(1):37. doi: 10.3390/nu13010037. PMID: 33374235; PMCID: PMC7824474.

Shabbir U, Arshad MS, Sameen A, Oh DH. Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients*. 2021 Feb 21;13(2):690. doi: 10.3390/nu13020690. PMID: 33669988; PMCID: PMC7924846.

Varesi A, Pierella E, Romeo M, Piccini GB, Alfano C, Bjørklund G, Oppong A, Ricevuti G, Esposito C, Chirumbolo S, Pascale A. The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*. 2022 Feb 5;14(3):668. doi: 10.3390/nu14030668. PMID: 35277027; PMCID: PMC8840394.