

Microbiota Intestinal e Doença de Alzheimer: O Impacto da Nutrição

Intestinal Microbiota and Alzheimer's Disease: The Role Of Nutrition

Regina Manuela Moreira Ferreira

ORIENTADO POR: MESTRE FÁBIO ANDRÉ SOUSA CARDOSO

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, com manifestações clínicas associadas a um comprometimento cognitivo e funcional, caracterizada pela acumulação da proteína beta-amilóide e proteína Tau hiperfosforilada.

O eixo intestino-cérebro permite uma comunicação bidirecional entre os microrganismos presentes no intestino e o cérebro, sendo que alterações nesta comunicação contribuem para o desenvolvimento desta patologia.

Com este trabalho, pretende-se compreender o impacto da nutrição na Microbiota Intestinal (MI) e a sua relação com o desenvolvimento e progressão da DA. Esta revisão da literatura foi realizada através da pesquisa nas principais bases de dados.

Em indivíduos com esta condição patológica, parece ser evidenciado um aumento de bactérias pró-inflamatórias presentes na MI. A maior permeabilidade da barreira intestinal associada à disbiose nestes doentes, altera a produção dos metabolitos resultantes do metabolismo de nutrientes, permitindo que estes atinjam o cérebro, promovendo um declínio da função cognitiva.

Vários estudos relacionados com a nutrição demonstram uma melhoria na redução do risco de desenvolvimento da DA, revelando a importância da adoção de hábitos alimentares saudáveis. No entanto, salienta-se a necessidade da realização de mais estudos para uma melhor compreensão acerca da relação desta patologia com a MI, bem como o impacto que a nutrição pode ter na prevenção do risco de desenvolvimento desta doença neurodegenerativa.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Microbiota Intestinal; Neurodegeneração; Nutrição

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease, with clinical manifestations associated with cognitive and functional impairment, characterized by the accumulation of beta-amyloid protein and hyperphosphorylated Tau protein.

The gut-brain axis allows bidirectional communication between the microorganisms present in the gut and the brain, and changes in this communication contribute to the development of this pathology.

With this work, we intend to understand the impact of nutrition on the Intestinal Microbiota (IM) and its relationship with the development and progression of AD. This literature review was carried out by searching the main databases.

In individuals with this pathological condition, an increase in pro-inflammatory bacteria present in IM appears to be evidenced. The greater permeability of the intestinal barrier associated with dysbiosis in these patients alters the production of metabolites resulting from the metabolism of nutrients, allowing them to reach the brain, promoting a decline in cognitive function.

Several nutrition-related studies show an improvement in reducing the risk of developing AD, revealing the importance of adopting healthy eating habits. However, there is a need for further studies to better understand the relationship between this pathology and IM, as well as the impact that nutrition can have on preventing the risk of developing this neurodegenerative disease.

Keywords: Alzheimer's Disease; Neurodegeneration; Intestinal Microbiota; Nutrition

Lista de abreviaturas

AGCC- Ácidos Gordos de Cadeia Curta

BHE- Barreira Hematoencefálica

DA- Doença de Alzheimer

GABA- Ácido Gama-Aminobutírico

LPS- Lipopolissacarídeos

MI- Microbiota Intestinal

Proteína Beta-Amilóide- PBA

Proteína Precursora de amilóide- PPA

SNC- Sistema Nervoso Central

TGI- Trato Gastrointestinal

TMAO- N-óxido de trimetilamina

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas	iii
Introdução	1
Metodologia	2
Desenvolvimento	3
1. Doença de Alzheimer	3
2. Microbiota Intestinal	5
3. Microbiota Intestinal e Doença de Alzheimer	8
4. Nutrição na Microbiota Intestinal: Qual a relação com a Doença de Alzheimer?	10
Análise Crítica	13
Considerações finais	15
Referências	16

Introdução

A demência é uma patologia cerebral caracterizada pela deterioração da função cognitiva, que afeta a memória e o pensamento, repercutindo-se em alterações de comportamento e influenciando a capacidade do indivíduo manter as suas atividades de vida diárias⁽¹⁾.

De acordo com o *Global Burden of Disease Study 2019*, estima-se que, a nível mundial, aproximadamente 57,4 milhões de indivíduos apresentem demência⁽²⁾, constituindo, atualmente, a sétima causa de mortalidade sendo uma das principais responsáveis pela incapacidade e dependência nos idosos⁽³⁾.

A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, contabilizando entre 70 e 80% do total de casos de demência⁽⁴⁾. Esta afeta maioritariamente os idosos (> 65 anos)⁽⁵⁾, no entanto, pode também atingir indivíduos mais jovens, correspondendo estes a cerca de 9% do total de casos de DA⁽¹⁾.

Em Portugal, aproximadamente 200 mil indivíduos apresentam esta patologia, representando 1,88% do total da população portuguesa⁽⁶⁾.

Nos últimos anos, têm surgido alguns estudos que evidenciam uma relação entre o desenvolvimento da DA com as alterações da MI, através do eixo intestino-cérebro^(7, 8). Este eixo consiste num sistema de comunicação bidirecional, permitindo uma comunicação entre os microrganismos presentes no intestino e o cérebro⁽⁹⁾.

Em condições fisiológicas, a MI exerce um papel fundamental na manutenção da fisiologia e funcionamento intestinal normal⁽⁹⁾, desempenhando funções relativas à manutenção da integridade do epitélio intestinal, proteção contra

microrganismos patogénicos, bem como a digestão e metabolismo de nutrientes e metabolitos⁽¹⁰⁾.

Alterações na composição da MI podem estar associadas a fatores genéticos e ambientais, nomeadamente do estilo de vida, onde a nutrição parece desempenhar um papel de relevo, contribuindo quer para a manutenção de um bom estado de saúde, quer para o desenvolvimento de várias patologias, como a DA^(5, 11, 12).

Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura existente acerca do impacto da nutrição na composição e função da microbiota intestinal e a sua relação com o desenvolvimento e progressão da Doença de alzheimer.

Metodologia

Nesta revisão temática, os motores de busca utilizados para a colheita dos dados foram o Pubmed”, “Science Direct” e o “Google Scholar”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada de fevereiro de 2022 a junho de 2022.

Os termos utilizados foram: “(Alzheimer’s disease) AND (microbiota)) AND (nutrition)”;

“(Alzheimer’s disease) AND (microbiota)”;

“(Microbiota) AND (Nutrition)”;

“(Alzheimer’s disease)” e “(Gut microbiota) AND (metabolites)”.

Numa seleção inicial, deu-se preferência a artigos de revisão sistemática e meta-análises dos últimos 10 anos no âmbito da temática pretendida. As referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram analisadas, com o objetivo de se identificar outros estudos pertinentes. Foram excluídos os artigos cujos textos na sua íntegra não estavam disponíveis.

Desenvolvimento

1. Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, que resulta da perda de células nervosas⁽¹³⁾, afetando a função cognitiva dos indivíduos, com consequentes alterações no comportamento e capacidade funcional⁽¹⁴⁾.

A DA pode-se manifestar de três formas distintas, correspondendo à doença de início precoce, de início tardio e familiar. A DA de início precoce é a forma mais rara da doença, constituindo menos de 10% dos casos de DA⁽¹⁴⁾. Os sintomas manifestam-se entre os 30 e os 60 anos de idade⁽¹⁵⁾, sendo alterações genéticas a causa mais provável. A DA de início tardio, também designada como Alzheimer Esporádico⁽¹⁴⁾, é a forma mais comum e ocorre em indivíduos após os 60 anos de idade^(13, 15). A sua patogenia é multifatorial, resultando de uma combinação de fatores ambientais e fatores genéticos. Por último, a forma familiar da doença apresenta uma vertente inteiramente hereditária, de caráter autossômico dominante⁽¹⁶⁾. É o tipo de DA menos comum, ocorrendo normalmente entre os 40 e 60 anos de idade⁽¹⁴⁾.

Esta patologia é caracterizada essencialmente pela perda de memória, confusão mental, podendo também ocorrer alterações da personalidade e estado de humor. A DA pode ser categorizada em 3 fases, a fase ligeira, moderada e a grave, consoante a evolução progressiva da doença. Em todas as fases existe uma sobreposição sintomatológica, sendo o fator diferenciador entre elas a gravidade dos sintomas⁽¹⁴⁾.

No que diz respeito à etiologia desta doença, não existe ainda a sua total elucidação⁽¹³⁾. No entanto, sabe-se que existem alguns fatores de risco associados,

que incluem o sedentarismo, maus hábitos alimentares, consumo de álcool e hábitos tabágicos^(1, 17).

A idade constitui o fator de risco com maior expressão no desenvolvimento de DA⁽¹⁴⁾, porém esta patologia não é uma consequência inevitável do envelhecimento^(1, 17). Do mesmo modo, fatores genéticos e um historial familiar prévio de DA contribuem para o maior risco de desenvolvimento desta condição⁽¹⁴⁾.

A presença de algumas patologias, nomeadamente doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, obesidade e diabetes mellitus aumentam o risco de desenvolvimento de DA^(13, 14, 16). Além disso, existem alguns fatores que podem também estar associados, nomeadamente a disfunção mitocondrial, o *stress* oxidativo, problemas relacionados com o metabolismo energético ao nível dos neurónios, estado inflamatório, entre outros^(4, 13, 16).

Embora cada um dos processos pareça contribuir para patogénese da DA, até que ponto estes conduzem ao processo neurodegenerativo é ainda incerto⁽¹⁶⁾.

Contudo, a formação de placas senis extracelulares, por acumulação da proteína beta-amilóide (PBA), e de emaranhados neurofibrilares intracelulares da proteína Tau fosforilada levam à morte progressiva das células nervosas e consequentemente crê-se que aumente o risco de desenvolvimento da DA^(4, 16, 18).

A proteína precursora de amilóide (PPA) é uma molécula produzida pelas células nervosas, vasculares e sanguíneas⁽¹⁸⁾. Em condições fisiológicas, a PPA é degradada pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, levando à formação da PBA^(18, 19). Esta é libertada na fenda sináptica promovendo a sinalização intracelular, de forma a potenciar a neurotransmissão, sendo então essencial para uma atividade sináptica adequada⁽¹⁸⁾. A depuração desta proteína é feita pelo Sistema Nervoso Central (SNC), com a Barreira Hematoencefálica (BHE) a apresentar um papel

determinante na homeostasia da PBA. Alterações na depuração de PBA, mesmo que reduzidas, podem resultar na acumulação desta proteína⁽¹⁸⁾. A hipótese amilóide sugere que a degradação de PBA diminui com a idade e/ou em condições patológicas, o que leva à acumulação desta proteína, induzindo a formação de placas senis e consequente o processo neurodegenerativo⁽¹⁹⁾.

Os emaranhados neurofibrilares intracelulares são constituídos pela proteína Tau anormalmente hiperfosforilada^(16, 19). A Tau é uma proteína associada aos microtúbulos, promovendo a estabilidade dos mesmos^(4, 16). Predominantemente, encontra-se nos axónios dos neurónios⁽⁴⁾, sendo necessária em indivíduos saudáveis. Contudo, na DA, ocorre a hiperfosforilação desta proteína, que leva à desintegração dos microtúbulos, comprometendo a função neurológica pela morte das células nervosas⁽¹⁶⁾.

A evidência sugere que a acumulação de PBA, e a hiperfosforilação da proteína Tau estão intimamente relacionadas e desempenham um papel fundamental na fisiopatogénese da DA⁽⁴⁾.

À data, não há cura para a DA^(1, 14, 19), não obstante dos avanços verificados nos últimos anos ao nível do desenvolvimento de novos tratamentos.

Assim, a abordagem atualmente existente de gestão da DA apenas contribui para a melhoria da sintomatologia, de forma a preservar as funções cognitivas dos indivíduos e retardar/aligeirar os sintomas associados a esta patologia^(13, 14, 19).

2. Microbiota Intestinal

A MI engloba um conjunto de microrganismos, desde bactérias, leveduras e vírus^(10, 20), que colonizam o Trato Gastrointestinal (TGI)^(9, 21). Estima-se que o número de

microrganismos presentes em todo o intestino seja superior a 10^{14} ([21](#)). A composição da MI varia ao longo do TGI([9](#), [22](#)), no entanto, num indivíduo saudável, é constituída predominantemente pelos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*([9](#), [20](#), [22](#)), podendo sofrer alterações ao longo do ciclo de vida, especialmente em condições patológicas([23](#)).

O filo Firmicutes abrange muitos gêneros diferentes, nomeadamente *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, entre outros. O filo *Bacteroidetes* engloba predominantemente os gêneros *Bacteroides* e *Prevotella*([10](#), [24](#)). O filo *Actinobacteria* é o menos abundante na MI, sendo representado principalmente pelo gênero *Bifidobacterium*. Por fim, o filo *Proteobacteria* é composto por alguns gêneros, tais como *Escherichia*, *Shigella*, *Helicobacter*, entre outros([10](#)).

A MI desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade intestinal, apresentando funções imunológicas e metabólicas([20](#), [25](#)), protegendo o organismo contra a colonização de patógenos([9](#), [10](#), [20](#), [21](#)).

Os microrganismos presentes no intestino, mais especificamente os *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, apresentam ainda a capacidade de fermentar substratos não digeríveis, nomeadamente de fibra alimentar, levando à produção de Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC), como o acetato, propionato e butirato([9](#), [25](#)). Estes substratos são utilizados como principal fonte de energia para as células epiteliais, garantindo assim a integridade da mucosa intestinal. Além disso, os AGCC apresentam também propriedades anti-inflamatórias([8](#), [9](#)).

A microbiota contribui para o metabolismo dos ácidos biliares([22](#), [25](#)), bem como para a síntese de vitaminas do complexo B e vitamina K([9](#)).

Todas estas funções contribuem para manutenção da boa saúde intestinal do indivíduo([9](#), [11](#)) e relação simbiótica microrganismo-hospedeiro([7](#), [22](#)).

O desenvolvimento da MI é um processo complexo, sendo pautado por 3 momentos-chave: a formação do desenvolvimento fetal, no qual entram a idade gestacional, a alimentação e estilo de vida materna, o tipo de parto (eutócico vs. cesariana) e o período dos dois a três primeiros anos de vida, no qual a amamentação ou o uso de fórmula infantil e a diversificação alimentar e o uso de antibióticos, desempenham um papel determinante^(10, 22, 26, 27).

A colonização da MI inicia-se antes do nascimento, através da placenta⁽²¹⁾, com a ingestão de líquido amniótico pelo feto⁽²²⁾.

Os microrganismos e metabolitos provenientes da MI materna são assim compartilhados com o feto⁽²⁸⁾.

O tipo de parto, quer seja por via vaginal ou cesariana, parece influenciar a composição da microbiota^(21, 22, 26, 27). Comparativamente com o parto vaginal, no parto por via cesariana ocorre uma privação da exposição do recém-nascido à microbiota vaginal materna, e aos microrganismos protetores nela presentes, levando a uma colonização de bactérias derivadas do ambiente hospitalar e da pele da mãe, nomeadamente *Staphylococcus* e *Propionibacterium spp.*^(10, 26, 27). A duração do período de gestação, mais especificamente a prematuridade, parece também estar relacionada com uma menor diversidade e uma maior colonização de bactérias potencialmente patogênicas do filo *Proteobacteria* e níveis reduzidos de anaeróbios estritos sobretudo de *Bifidobacterium* e *Bacteroides*^(10, 22, 26).

Durante a infância, a microbiota apresenta uma maior diversidade de microrganismos, evidenciando semelhanças com a microbiota em idade adulta^(21, 26, 28), mantendo-se estável desde então⁽²²⁾.

Durante o ciclo de vida, a constituição da MI pode ser ainda modificada por fatores relacionados com a idade, estilo de vida, *stress*, pela localização geográfica, exposição a antibióticos, fatores genéticos, entre outros^(9, 10, 21, 25), levando à alteração da permeabilidade intestinal e da BHE, do metabolismo de nutrientes, bem como das respostas do sistema imunológico⁽⁹⁾.

O desequilíbrio da MI, também denominada de disbiose, tem sido associada ao desenvolvimento de infeções e de várias patologias^(9, 21), nomeadamente obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças inflamatórias intestinais, alergias, doenças cardiovasculares^(9, 11, 26), bem como perturbações neurológicas^(7, 10, 20).

3. Microbiota Intestinal e Doença de Alzheimer

A MI desempenha um papel essencial na modulação da sinalização bidirecional do eixo intestino-cérebro, interagindo assim com o SNC, influenciando o seu funcionamento e desenvolvimento^(7, 11, 20, 23).

A disfunção da comunicação destes dois sistemas parece contribuir para a patogénese de algumas doenças neurodegenerativas, nomeadamente a DA^(7, 11, 18), no entanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente compreendidos⁽²⁹⁾.

Alterações disbióticas na composição da MI foram evidenciadas em indivíduos com DA⁽³⁰⁻³²⁾. Vogt e col.⁽³³⁾, num estudo caso-controlo, verificou uma redução do número de bactérias do filo *Firmicutes* e do género *Bifidobacterium*, a par de um aumento de bactérias do filo *Bacteroidetes* em doentes com esta patologia, comparativamente com indivíduos saudáveis.

Contudo, estudos mais recentes realizados em indivíduos com DA e/ou comprometimento cognitivo prejudicado, observou-se um aumento do número de

bactérias do filo *Firmicutes* e *Proteobacteria*^(30, 34), a par de uma diminuição de bactérias do filo *Bacteroidetes*^(34, 35), que possuem atividade anti-inflamatória.

Estas alterações da constituição da MI em indivíduos com DA podem resultar num aumento da permeabilidade da barreira intestinal, bem como num estado inflamatório. Isto pode desencadear um aumento da translocação bacteriana, o que faz com que bactérias e metabolitos passem pela barreira intestinal e atinjam o cérebro^(8, 36).

OS AGCC, produzidos por microrganismos anaeróbicos anti-inflamatórios, afetam a integridade da BHE⁽⁹⁾ e, por isso, níveis diminuídos destes metabolitos, comuns na DA, contribuem para a acumulação da PBA, promovendo o declínio cognitivo^(7, 23).

A MI tem ainda a capacidade de sintetizar alguns neurotransmissores, nomeadamente o Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e a Serotonina. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório, produzido a partir do glutamato pelos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*⁽¹¹⁾. Alterações da sinalização do GABA estão associados à DA^(9, 11), uma vez que este neurotransmissor desempenha um papel importante no desenvolvimento cerebral⁽⁸⁾. A serotonina tem a capacidade de regular a função cognitiva e muitos processos fisiológicos. A espécie *Escherichia coli* e o género *Enterococcus* estão envolvidos na síntese deste neurotransmissor. A evidência sugere que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina apresentam efeitos benéficos na acumulação da PBA e na fosforilação da proteína tau, podendo retardar o desenvolvimento da DA⁽⁸⁾.

Os Lipopolissacarídeos (LPS) e as proteínas amiloides, compostos produzidos pela MI⁽⁹⁾, podem também alterar a homeostase e permeabilidade intestinal⁽¹¹⁾. Os

microrganismos presentes na MI, nomeadamente *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* e *Staphylococcus aureus*⁽¹¹⁾, são responsáveis pela excreção destes metabolitos, promovendo a inflamação, através da produção de citocinas pró-inflamatórias^(7, 9, 11, 20). Estas podem circular tanto pelo TGI quanto pela BHE, libertando espécies reativas de oxigênio, que são conhecidos por desempenhar um papel importante na neurodegeneração⁽¹¹⁾.

A disbiose da MI pode também contribuir para o aumento de substâncias prejudiciais como o N-óxido de trimetilamina (TMAO). O TMAO é um metabolito que tem sido recentemente evidenciado relativamente aos seus efeitos no aumento da formação da PBA e no aumento do *stress* oxidativo podendo, consequente, levar à disfunção da barreira da mucosa intestinal e permeabilidade da BHE⁽⁷⁾.

4. Nutrição na Microbiota Intestinal: Qual a relação com a Doença de Alzheimer?

A nutrição desempenha um papel fundamental na modulação da MI ao longo do ciclo de vida^(5, 9, 12), servindo de regulador da inflamação e do *stress* oxidativo, bem como da produção e/ou acumulação de proteínas amilóides^(8, 11) associadas à patogénese da DA.

Desta forma, ao longo dos últimos anos, a relação entre a alimentação e a função cognitiva tornou-se alvo de pesquisa⁽⁵⁾. Algumas abordagens nutricionais demonstraram um benefício para o desempenho cognitivo, nomeadamente de alguns padrões alimentares, e nutrientes, como os polifenóis, ácidos gordos polinsaturados ômega-3 e ácidos gordos monoinsaturados, assim como alguns alimentos⁽¹²⁾.

Padrões alimentares

A dieta ocidental, com elevado teor em proteína e gordura animal e pobre em fibras⁽³¹⁾, leva tendencialmente à diminuição de bactérias benéficas do género *Bifidobacterium* e *Eubacterium*⁽³⁷⁾ e a um aumento de bactérias do género *Bacteroides*^(24, 32). Esta dieta pode ainda reduzir a diversidade da MI, levando a um comprometimento da função cognitiva e consequentemente ao processo neurodegenerativo⁽⁸⁾.

A dieta mediterrânica, reconhecida como sendo um padrão alimentar saudável e equilibrado, é caracterizada pelo consumo de azeite, cereais e nozes e pela ingestão mais elevada de proteína vegetal⁽²⁴⁾. A evidência sugere uma associação entre o grau de adesão à dieta mediterrânica e ao aumento de bactérias do género *Lactobacillus*, *Prevotella* e de *Bifidobacterium*⁽²⁴⁾, com propriedades benéficas⁽²⁴⁾. É importante ainda mencionar que este padrão alimentar apresenta um conteúdo elevado de fibra⁽²⁴⁾, que promove o crescimento saudável da MI⁽³¹⁾. Além disso, contêm nutrientes, nomeadamente ácidos gordos polinsaturados ômega 3, vitamina E, carotenóides e polifenóis, que estão intimamente associados a propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias^(24, 32), que poderão levar a uma inibição da acumulação da PBA, conferindo benefícios na redução do risco de desenvolvimento da DA⁽¹²⁾.

Prebióticos

Os prebióticos consistem em compostos que são seletivamente fermentados por microrganismos e que apresentam a capacidade de influenciar a MI, conferindo benefícios de saúde ao hospedeiro^(38, 39).

Os prebióticos mais comuns incluem os oligossacarídeos não digeríveis, como frutanos (frutooligossacarídeos) e galactanos (galactooligossacarídeos)⁽³⁹⁾.

Estes substratos exercem um efeito na melhoria da função metabólica e imunológica, estimulando a proliferação seletiva de microrganismos na produção de AGCC^(37, 39).

Num estudo realizado em modelos de ratos com DA transgênicos 5xFAD-superexpressão da PBA₁₋₄₀ e PBA₁₋₄₂⁽⁴⁰⁾- foi evidenciado um aumento de bactérias do género *Lactobacillus*, a par de uma melhoria da função cognitiva, através da administração de mananoligossacarídeo⁽⁴¹⁾.

De acordo com Xu e col.⁽⁴²⁾, num estudo em modelos de ratos com DA induzida pela PBA₁₋₄₂, a administração do prebiótico β -glucano de levedura demonstrou alterar a composição da MI, nomeadamente pelo aumento do filo *Bacteroidetes* (com propriedades benéficas) e pela diminuição do filo *Firmicutes*, promovendo uma restauração do equilíbrio da MI, com uma redução da neuroinflamação.

As abordagens mais eficazes com a utilização de prebióticos baseiam-se na prevenção e no reconhecimento de estratégias do estilo de vida, que quando mantidas, promoverão a saúde do hospedeiro^(38, 39).

Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro^(38, 43, 44).

Os probióticos mais comumente utilizados na sua generalidade são as bactérias do ácido láctico⁽³⁷⁾, particularmente *Lactobacillus*, *Bifidobacteriu*, *Streptococcus* e *Enterococcus* ⁽⁴⁵⁾.

Um número crescente de estudos reforça o uso destes microrganismos para a manutenção da homeostasia do SNC⁽⁴⁵⁾.

Akbari e col.⁽⁴⁶⁾, num ensaio clínico randomizado duplo-cego em indivíduos com DA, demonstrou uma melhoria na pontuação do mini-exame do estado mental com a administração de uma mistura de probióticos, que contém *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus fermentum*, comparativamente ao grupo controlo- indivíduos com DA em que foi administrado apenas leite.

Numa revisão sistemática⁽⁴⁷⁾, foi evidenciado que a administração de probióticos parece melhorar a função cognitiva em vários estudos, inibindo a translocação de compostos pró-inflamatórios através do BHE, resultando numa redução da neuroinflamação. Além disso, esta revisão evidenciou que *Bifidobacterium longum*, *Clostridium butyricum* e a mistura SLAB51- que inclui *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus brevis*- parecem ser os probióticos mais promissores para a DA, uma vez que demonstraram resultados mais positivos.

A evidência relativa à utilização de probióticos, tanto em estudos realizados em animais como em humanos, demonstram um papel importante na comunicação bidirecional entre a MI e o cérebro⁽⁴⁵⁾.

Análise Crítica

Atualmente, inúmeros estudos presentes na literatura evidenciam uma associação entre o desenvolvimento/ocorrência da DA e a acumulação da PBA e da proteína Tau hiperfosforilada^(4, 16, 18). No entanto, a evidência à data não elucida completamente se estas proteínas contribuem para a patogénese da DA ou se representam a consequência desta patologia⁽¹⁶⁾.

Evidências recentes sugerem que a MI desempenha um papel fundamental na regulação da fisiologia do intestino e do cérebro, através da comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro⁽⁹⁾.

O conhecimento da MI é limitado, apesar de nos últimos anos a aplicação de abordagens metabolômicas ter permitido uma melhor compreensão acerca da composição e atividade da MI e a sua relação com a saúde⁽²¹⁾. Desta forma, são necessários mais estudos com utilização de tecnologias “ômicas” que facilitem a análise do perfil genético e metabólico da MI.

Além disso, a caracterização da MI é restrita sobretudo a amostras fecais, sendo necessária também uma melhor compreensão da forma de como o perfil da microbiota fecal reflete a colonização dos microrganismos presentes ao longo do TGI^(22, 26).

Alguns estudos revelaram discrepâncias relativamente à composição da MI em indivíduos com DA, principalmente do filo *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (com atividade anti-inflamatória). De acordo com Vogt e col.⁽³³⁾, foi evidenciado uma redução das bactérias do filo *Firmicutes* e do género *Bifidobacterium*, e um aumento de bactérias do filo *Bacteroidetes*, não se assemelhando ao demonstrado por outros autores^(30, 34, 35). Estes resultados contraditórios podem ser explicados pela variabilidade existente, nomeadamente pela diferença na localização geográfica, idade e hábitos alimentares dos participantes, bem como a presença de outras comorbidades, constituindo uma limitação na relevância dos resultados obtidos^(22, 33).

No que toca às alterações da microbiota e a sua relação com a nutrição no desenvolvimento desta patologia, estudos realizados com diferentes tipos de padrões alimentares reportaram que uma dieta ocidental se associa a uma

neurodegeneração e consequente declínio cognitivo⁽⁸⁾. Esta evidência encontra-se sobreponível à ocorrência da diminuição de bactérias benéficas na MI⁽³⁷⁾. Não obstante, um padrão alimentar saudável, como a dieta mediterrânea, parece reduzir o risco de desenvolvimento da DA⁽⁵⁾. No entanto, a atual evidência apresenta um número reduzido de estudos que remetem a interação destes fatores⁽⁷⁾.

Apesar da evidência existente sobre o impacto dos prebióticos e probióticos em indivíduos com DA sugerirem efeitos benéficos na função cognitiva, os mecanismos de ação destes efeitos não estão totalmente esclarecidos^(7, 45).

Considerações finais

Este trabalho permitiu demonstrar, à luz da evidência atual, que a DA parece estar relacionada com as alterações da MI, refletindo-se num predomínio de microrganismos pró-inflamatórios. A alimentação apresenta a capacidade de modular a MI, desempenhando um papel de relevo no estado de equilíbrio ou disbiose desta (condição associada à DA). No entanto, não foi possível estabelecer o sentido da relação de causalidade, fulcral à retirada de conclusões indubitáveis acerca desta matéria.

Perante isto, considera-se, então, a necessidade da realização de mais estudos centrados na avaliação de todas as questões anteriormente mencionadas para se estabelecer uma relação causa-efeito entre estes fatores. Bem como, para uma melhor compreensão acerca da relação desta patologia com a MI, e extensão do impacto que a alimentação pode ter na prevenção do risco de desenvolvimento desta doença neurodegenerativa, com o consequente estabelecimento de recomendações específicas de prevenção e/ou tratamento.

Referências

1. Dementia. World Health Organization; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022; 7(2):e105-e25.
3. Organization WH. Global status report on the public health response to dementia. 2021.
4. Rajasekhar K, Govindaraju T. Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *RSC Adv*. 2018; 8(42):23780-804.
5. Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Diet-Microbiota-Brain Axis in Alzheimer's Disease. *Ann Nutr Metab*. 2021; 77 Suppl 2:21-27.
6. Europe A. Estimating the prevalence of dementia in Europe. 2019.
7. Varesi A, Pierella E, Romeo M, Piccini GB, Alfano C, Bjorklund G, et al. The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*. 2022; 14(3)
8. Zhang M, Zhao D, Zhou G, Li C. Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem*. 2020; 68(46):12800-09.
9. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020; 113(12):2019-40.
10. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1)
11. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*. 2016; 74(10):624-34.
12. Romanenko M, Kholin V, Koliada A, Vaiserman A. Nutrition, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *Front Psychiatry*. 2021; 12:712673.
13. What Is Alzheimer's Disease? Alzheimers.gov. Disponível em: <https://www.alzheimers.gov/alzheimers-dementias/alzheimers-disease>.
14. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e Doença de Alzheimer. Direção Geral de Saúde (DGS): Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. 2015
15. Alzheimer disease. MedlinePlus: A.D.A.M. Medical Encyclopedia. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000760.htm>.

16. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2006; 368(9533):387-403.
17. Organization WH. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1>.
18. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid-beta Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(10):5481-503.
19. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020; 25(24)
20. Almeida C, Oliveira R, Soares R, Barata P. Influence of gut microbiota dysbiosis on brain function: a systematic review. *Porto Biomed J*. 2020; 5(2)
21. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474(11):1823-36.
22. Jayasinghe TN, Chiavaroli V, Holland DJ, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders: Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6:15.
23. Bostanciklioglu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol*. 2019; 127(4):954-67.
24. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2020; 13(1)
25. Valdes A, Walter J, Segal E, Spector T. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *The BMJ*; 2018.
26. Wang M, Monaco MH, Donovan SM. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(6):380-87.
27. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016; 22(7):713-22.
28. Kumbhare SV, Patangia DV, Patil RH, Shouche YS, Patil NP. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *Journal of Biosciences*. 2019; 44(2)
29. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021; 13(6)

30. Zhang X, Wang Y, Liu W, Wang T, Wang L, Hao L, et al. Diet quality, gut microbiota, and microRNAs associated with mild cognitive impairment in middle-aged and elderly Chinese population. *Am J Clin Nutr.* 2021; 114(2):429-40.
31. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyiadjis AG, Talkington GM, Darensbourg RM, O'Connell S, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2022; 434:120166.
32. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019; 11(10)
33. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017; 7(1):13537.
34. Li B, He Y, Ma J, Huang P, Du J, Cao L, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement.* 2019; 15(10):1357-66.
35. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X, Zeng F, Gui L, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63(4):1337-46.
36. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.* 2017; 18(1):2.
37. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15(1):73.
38. Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem.* 2018; 61:1-16.
39. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(8):491-502.
40. 5xFAD Transgenic Mouse Model. Disponível em: <https://qpsneuro.com/in-vivo-services/animal-models/app-transgenic-mouse-models/5xfad-transgenic-mouse-model/>.
41. Liu Q, Xi Y, Wang Q, Liu J, Li P, Meng X, et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model via regulating the gut microbiota-brain axis. *Brain Behav Immun.* 2021; 95:330-43.

42. Xu M, Mo X, Huang H, Chen X, Liu H, Peng Z, et al. Yeast beta-glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in Abeta1-42-induced AD-like mice. *Int J Biol Macromol*. 2020; 161:258-70.
43. Barrio C, Arias-Sanchez S, Martin-Monzon I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022; 137:105640.
44. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.
45. Megur A, Baltriukiene D, Bukelskiene V, Burokas A. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients*. 2020; 13(1)
46. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8:256.
47. de Rijke TJ, Doting MHE, van Hemert S, De Deyn PP, van Munster BC, Harmsen HJM, et al. A Systematic Review on the Effects of Different Types of Probiotics in Animal Alzheimer's Disease Studies. *Front Psychiatry*. 2022; 13:879491.

