

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
NÚCLEO DE SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

CHRISTIANA DA SILVA BARBOZA

HÉLIO EIRAS TÔLEDO

MONIQUE GABRIELLA BASÍLIO DOS SANTOS

**RELAÇÃO DO ALZHEIMER COM O EIXO INTESTINO-
CÉREBRO: Repercussões Nutricionais**

RECIFE-PE

JUNHO, 2022

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
NÚCLEO DE SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

CHRISTIANA DA SILVA BARBOZA

HÉLIO EIRAS TÔLEDO

MONIQUE GABRIELLA BASÍLIO DOS SANTOS

RELAÇÃO DO ALZHEIMER COM O EIXO INTESTINO- CÉREBRO: Repercussões Nutricionais

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial, para conclusão do curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário Brasileiro, sob a orientação da Prof.^a Me. Camila Lima Chagas.

RECIFE, PE

JUNHO, 2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

B239r Barboza, Christiana da Silva
Relação do Alzheimer com o eixo intestino-cérebro: repercussões
nutricionais. / Christiana da Silva Barboza, Hélio Eiras Tôledo, Monique
Gabriella Basílio dos Santos. - Recife: O Autor, 2022.

43 p.

Orientador(a): Ma. Camila Lima Chagas.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição, 2022.

Inclui Referências.

1. Alzheimer. 2. Microbiota. 3. Probióticos. 4. Eixo intestino-cérebro.
5. Demência. I. Tôledo, Hélio Eiras. II. Santos, Monique Gabriella Basílio
dos. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 612.39

***“A verdadeira motivação vem de realização, desenvolvimento
pessoal, satisfação no trabalho e reconhecimento”***

(Frederick Herzberg)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, por nos abençoar, pela boa saúde e bem-estar, proporcionando muita fé, foco, força e disciplina.

A nossa família, pelo incessante incentivo, apoio e atenção, que nos ajudou nesta jornada.

Ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, por proporcionar uma estrutura completa e inovadora para o melhor aprendizado do aluno.

A nossa querida orientadora, Prof.^a Me. Camila Lima Chagas, por ser nossa guia, responsável direta pela missão que agora se cumpre. As indicações, as dicas, as correções que passaram por esta relação entre orientador-orientando foram fundamentais. Uma somatória que dedicamos a esta grande mestre com carinho.

Aos membros da banca examinadora pelas brilhantes considerações e por estar hoje nos brindando com sua presença.

A nossa coordenadora em especial, Nutricionista Priscila Maia que soube com maestria conduzir com atenção e seriedade todas as demandas durante o curso. Também não podemos deixar de agradecer a todos os professores e preceptores de estágios durante toda graduação, tornando 4220h primordiais para conclusão acadêmica.

Aos nossos colegas e amigos de curso, obrigado pelo convívio dentro do cotidiano da vida acadêmica que tivemos nos últimos quatro anos.

Agradecemos também a diversas pessoas que igualmente nos ajudaram durante o seu decorrer, direta ou indiretamente.

Por fim, gratidão pelo desafio de chegar a este momento especial para o trabalho de conclusão de curso - TCC.

“Prometo que, ao exercer a profissão de nutricionista, o farei com dignidade e eficiência, valendo-me da ciência da nutrição, em benefício da saúde da pessoa, sem discriminação de qualquer natureza. Prometo, ainda, que serei fiel aos princípios da moral e da ética. Ao cumprir este juramento com dedicação, desejo ser merecedor dos louros que a profissão proporciona.”

(Resolução CFN nº 382/2006).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 A Doença de Alzheimer	12
2.2 Mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer	13
2.3 Tratamentos e terapia complementar natural.....	16
2.4 Probióticos, Prebióticos e Psibióticos	18
2.5 Eixo intestino - cérebro	20
2.7 Microbiota Intestinal	22
3. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS.....	38

RESUMO

Introdução: O Eixo Intestino-Cérebro exerce uma função importante na regulação da saúde do hospedeiro, consentindo a comunicação bidirecional entre intestino e cérebro. Em situações do desequilíbrio da microbiota intestinal (MI) ocorre o comprometimento das vias de comunicação desse eixo e exerce um impacto negativo na saúde do ser humano, o que pode conduzir a patologias distintas, nomeadamente, do foro psiquiátrico como a Doença de Alzheimer (DA). Estudos sugerem que o manejo nutricional adequado tem-se destacado como uma nova opção terapêutica relevante desses pacientes promovendo um efeito prevenindo complicações, reduzindo o risco de demência, retardo do declínio cognitivo e progressão da patologia. Baseado neste contexto, o presente estudo é uma revisão bibliográfica que tem como, **Objetivo:** Identificar a relação entre o Eixo Intestino-Cérebro e a Doença de Alzheimer, analisar os benefícios de alimentos e suplementos probióticos para função cognitiva e a sua capacidade imunomoduladora na prevenção e no tratamento da patologia. **Metodologia:** irá tratar de uma revisão de literatura, através de buscas nas bases de dados eletrônicas (LILACS), SCIELO, BIREME, PubMed e ScienceDirect. As buscas serão feitas do período de janeiro de 2022 a maio de 2022. Serão incluídas análises de livros e revistas científicas de nutrição publicadas no período de pesquisa, que apresentem relação com a temática do trabalho. **Resultados e discussão:** Nas buscas foram encontrados 125 artigos onde após a avaliação dos critérios de inclusão, dos quais 75 foram selecionados para compor a revisão. Os estudos corroboraram as evidências científicas, sobre a ingestão de alimentos probióticos como recursos coadjuvantes, com intuito de maximizar as funções fisiológicas individuais de possibilitar o incremento da saúde. Assim, com o interesse elevado no controle clínico e nutricional, muitos estudos já foram realizados comprovando a eficácia na melhora e/ ou prevenção como recursos coadjuvantes no tratamento do Alzheimer. **Considerações finais:** Apesar dos dados obtidos se mostrarem favoráveis, é imprescindível que haja mais estudos relacionados à demência e eixo bidirecional com resultados mais sólidos, que assim possua mais alternativas de tratamento para os pacientes diagnosticados com Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer. Microbiota. Probióticos. Eixo Intestino-Cérebro. Demência.

ABSTRACT

Introduction: The Gut-Brain Axis plays an important role in the regulation of host health, allowing for bidirectional communication between gut and brain. In situations of intestinal microbiota (IM) imbalance, the communication pathways of this axis are compromised and have a negative impact on human health, which can lead to distinct pathologies, namely, of a psychiatric nature such as Alzheimer's Disease (AD). Studies suggest that adequate nutritional management has emerged as a relevant new therapeutic option for these patients, promoting an effect preventing complications, reducing the risk of dementia, delaying cognitive decline and pathology progression. Based on this context, the present study is a literature review that aims to **Objective:** Identify the relationship between the Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease, analyze the benefits of probiotic foods and supplements for cognitive function and their immunomodulatory capacity in prevention. and in the treatment of the pathology. **Methodology:** it will deal with a literature review, through searches in electronic databases (LILACS), SCIELO, BIREME, PubMed and ScienceDirect. The searches will be carried out from January 2022 to May 2022. Analyzes of books and scientific journals on nutrition published during the research period, which are related to the theme of the work, will be included. **Results and discussion:** In the searches, 125 articles were found where after the evaluation of the inclusion criteria, of which 35 were selected to compose the review. The studies corroborated the scientific evidence on the intake of probiotic foods as supporting resources, with the aim of maximizing individual physiological functions to enable the increase in health. Thus, with the high interest in clinical and nutritional control, many studies have already been carried out proving the effectiveness in improving and/or preventing as adjuvant resources in the treatment of Alzheimer's. **Final considerations:** Although the data obtained are favorable, it is essential that there are more studies related to dementia and bidirectional axis with more solid results, which thus have more treatment alternatives for patients diagnosed with Alzheimer's.

Keywords: Alzheimer. Microbiota. Probiotics. Gut-Brain Axis. Insanity.

1. INTRODUÇÃO

Uma das patologias mais desafiadoras e misteriosas do século XX, a Doença de Alzheimer (DA) é considerada uma enfermidade neurodegenerativa de curso insidioso e progressivo, caracterizada por déficits graves na memória, cognição e funções motoras, sendo a principal causa mais frequente do declínio na capacidade intelectual com prevalência global crescente fortemente correlacionada com o envelhecimento (GEISER; CHASTAIN; MOSS, 2017).

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021) a demência é a sétima origem de mortalidade entre todas as doenças no mundo. Estima-se mais de um milhão de brasileiros diagnosticados com alguma demência, sendo a Doença de Alzheimer o tipo mais frequente, conforme a idade avança.

Muitos fatores podem contribuir para o Alzheimer, além do processo de envelhecimento, estudos indicam que alterações na microbiota intestinal (MI) estejam associadas ao desenvolvimento da demência mediante a diminuição do aporte de nutrientes, que ocasiona desequilíbrios no trato gastrointestinal (TGI) e têm sido agregados a um risco aumentado de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (JARBRINK-SEHGAL; ANDREASSON, 2020).

O intestino é chamado de “segundo cérebro” por conter trilhões de micróbios comensais vivem em nossos corpos e mais de 30 neurotransmissores. Vários estudos sobressaem com foco em elucidar como a microbiota tem alcance nos mecanismos neuronais, regulação de processos inflamatórios, controle do estresse e o surgimento de neuropatologias através destas vias (WU *et al.*, 2017).

Entretanto, já existem alguns tratamentos farmacológicos inibidores da acetilcolinesterase de primeira linha representados por donepezila, galantamina, rivastigmina e tacrina, porém, também são necessárias intervenções não farmacológicas nutricionais, como objeto de pesquisas para prevenção no manejo dos sintomas comportamentais e funções cognitivas que ajudam a estimular a neurogênese reduzindo as placas amiloides (CARVALHO *et al.*, 2016).

Dada as recentes descobertas científicas acerca da comunicação do mecanismo de sinalização bidirecional entre o trato gastrointestinal, grande zelo tem sido direcionado às dietas com pré e probióticos que estimulem o crescimento de

uma flora intestinal saudável o que pressupõe uma consciência alimentar com vistas à garantia da saúde não somente do corpo, mas também da mente (JASPEN *et al.*, 2019).

Desta forma, a pesquisa pretende destacar uma temática de especial interesse científico, para a saúde pública, realçando ainda o seu contributo para o esclarecimento de mecanismos da doença e o alargar do horizonte para novas terapêuticas. Portanto, o objetivo do presente estudo é descrever a comunicação que se estabelece entre o eixo intestino-cérebro e o desenvolvimento a Doença de Alzheimer, bem como as repercussões no estado nutricional, e de que modo intervenções nutricionais podem exercer influência na prevenção e retardo deste tipo de demência.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é um tipo específico de demência, de caráter progressivo degenerativo das células cerebrais, que desenvolve a perda de memória recente, comprometendo o raciocínio, funções intelectuais e sociais (FERNANDES; ANDRADE, 2017).

À medida que a doença avança, os sinais se agravam, de modo que o paciente passa a apresentar problemas na coordenação motora e estímulos sensoriais básicos dos sentidos, além de mudanças expressivas em seu caráter e comportamento, como irritabilidade, agressividade, inquietação, nervosismo e depressão (HERNÁNDEZ; PRADO, 2021; TAYLOR *et al.*, 2019).

Foi descrita pela primeira vez há pouco mais de 100 anos, relatada por Alois Alzheimer, psiquiatra e neuropatologista alemão, através de resultados de exames cerebrais de uma paciente, as placas extensas formadas por agregação extracelular de beta amiloide (A β) e intracelular emaranhados neurofibrilares formados pela proteína TAU superfosforilada, reconhecida nos dias atuais como o padrão ouro para o diagnóstico patológico da enfermidade (SILVA *et al.*, 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2021) cerca de 55 milhões de pessoas sofrem de demência no mundo. A prevalência voltada para os idosos vem aumentando em quase todos os países, espera-se que esse número alargue para 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050.

Em termos de custos a patologia tem implicações sociais e econômicas significativas. No ano de 2019, o custo social global obteve uma estimativa de US \$ 1,3 trilhão, com previsão de ultrapassar US \$ 2,8 trilhões até 2030. Dentre este e outros motivos, a demência é reconhecida como uma prioridade na saúde pública (OMS, 2021).

A DA é sexta principal causa de morte entre adultos e a única entre as dez principais doenças que não pode ser prevenida, curada nem tratada (GEISER *et al.*, 2017). Observou-se que o maior número de óbitos provocados por esse tipo de demência (VIDOR *et al.*, 2019). Neste contexto, a prevenção de DA e tratamentos não farmacológicos são objetos de inúmeras pesquisas.

Faz-se necessário esclarecer as fases e a influência do agravamento da doença no declínio das funções cognitivas. A perda progressiva da autonomia, assim como a de pendência e a necessidade de cuidados específicos, contribui para o aumento do risco de institucionalização (FRIEDLAND, 2015; QUIGLEY, 2017).

As funções cognitivas executivas, de atenção e memória são comprometidas progressivamente em pacientes com doença de Alzheimer, com aumento da demanda de cuidados de familiares ou cuidadores (PISTOLLATO *et al.*, 2016).

Ainda de acordo com Pistollato (2016) acometidos apresentam danos de atividades de gestão somente em estágios mais avançados da doença, enquanto as atividades de vida diária básicas podem estar comprometidas em todas as fases da doença.

Em estágios iniciais da doença, são observadas a perda de memória recente e a dificuldade em realizar novas tarefas. Esses danos gradualmente envolvem outros comprometimentos cognitivos, como a capacidade de julgamento, cálculo, capacidade de abstração e habilidades visioespaciais (VOGT *et al.*, 2017).

Outro sintoma como afasia ocorre na fase intermediária, dificultando a identificação de objetos ou escolher a palavra certa para expressar ideias, assim como apraxia. Em estágios terminais da doença, algumas mudanças notáveis são observadas, como alteração do ciclo do sono, alterações comportamentais (irritação e agressividade, sintomas psicóticos, até incapacidade para caminhar, falar e realizar o autocuidado (BHATTACHARJEE e LUKIW, 2013; SOCHOCKA *et al.*, 2019).

Além disso, alterações na função motora podem ser observadas em pacientes com DA. Distúrbios de marcha (diminuição da velocidade, redução no comprimento do passo e redução na largura do passo), diminuição da força nos membros superiores e inferiores e alterações no controle de postura podem estar presentes em fases iniciais da demência ou mesmo em estágios pré-clínicos da DA (GAO *et al.*, 2018).

O fato de idosos com comprometimento cognitivo leve já apresentarem diminuição de equilíbrio e coordenação além da diminuição nos níveis de atividade física, aumentando o risco de lesões, quedas e fraturas, faz com que cerca de 60% dos pacientes idosos com declínio cognitivo sofrem o dobro com quedas do que

idosos sem comprometimento. Todas essas mudanças estão associadas com a perda de independência e qualidade de vida (JENA *et al.*, 2018).

2.2 Mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer

Os marcadores biológicos da descrição fenotípica da patologia identificaram mecanismos priônicos na doença de Alzheimer. E obtém uma única base do diagnóstico, explanando que biomarcadores do líquido cefalorraquidiano bem como a neuroimagem molecular das placas amiloides com tomografia por emissão de pósitrons (TEP) e permitem comparar as evidências clínicas com a análise fisiopatológicas (ALBERT *et al.*, 2011; DE SOUZA & TEIXEIRA, 2013; DUBOIS *et al.*, 2016).

Segundo Kinney JM. *et al.*, (2018) os depósitos extracelulares e emaranhados neurofibrilares de beta-amiloide levam à perda de sinapses e neurônios, o que resulta em atrofia total das áreas afetadas do cérebro.

A acumulação progressiva de beta-amiloide no cérebro desencadeia uma cascata complexa de eventos findando na morte neuronal celular, perda de sinapses neuronais e défices neurotransmissores progressivos que contribuem para os sintomas clínicos da demência (KINNEY *et al.*, 2018).

De acordo com Pais *et al.* (2020) a progressão da doença implica no acúmulo de um peptídeo beta amiloides 42 (A-beta42) que envolve as células nervosas, em decorrência de uma deficiência no mecanismo de drenagem cerebral, ocasionando baixos níveis de A-beta42 no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Estes mecanismos geram uma redução dos níveis de acetilcolina, um neurotransmissor com importante papel na atividade cognitiva, estrutura básica que funcionam os circuitos neurais responsáveis pela fixação de memórias, pelo aprendizado, entre outras atividades a nível intelectual, assim por sua vez uma elevada de espécies reativas de oxigênio leva à neuroinflamação e à morte celular. (ALVIM *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a carência de micronutrientes, como as vitaminas B12 e folato, são muito presentes em idosos diagnosticados, tendo um importante papel no desenvolvimento da doença, pois, o ácido fólico em especial, está diretamente ligado ao funcionamento de neurotransmissores, que são correlacionados a uma piora do desempenho cognitivo, interferindo na memória e na velocidade psicomotora do

paciente. Baixos níveis de B12 e folato elevam os níveis de homocisteína, que é neurotóxico e por isso pode gerar alterações degenerativas e agravá-las (CHAVES *et al.*, 2020).

Ainda segundo Campos *et al.*, (2020) outra deficiência importante que está muito ligada a sensibilidade e a distúrbios neurológicos e de humor é a do selênio, como também a colina, quando sua deficiência está ligada a incidências de defeitos no tubo neural.

Diante disso, Weber *et al.*, (2019) observaram que comportamentos alimentares saudáveis ao longo da vida desempenham um papel protetor no desenvolvimento da DA, garantindo a ingestão diária de vitamina E, C, e selênio por seus efeitos antioxidantes, enquanto B9 e B12, controla o nível de homocisteína. Por outro lado, uma dieta rica em gordura saturada e álcool estão associados ao declínio cognitivo.

Metabolicamente, o empenho na captação da glicose em regiões do cérebro é uma das marcas da DA e antecede o início das manifestações clínicas da doença. Evidências mostram que o comprometimento bioenergético celular incide quando há desregulação no processo de respiração celular (CROTEAU *et al.*, 2018; CASTELLANO *et al.*, 2015).

Outros fatores, como o estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e anormalidades do ciclo celular também podem ser citados em associação à DA (KANDIMALLA *et al.*, 2017).

Pesquisadores ainda propuseram o termo 'Diabetes Tipo 3' para a doença de Alzheimer devido às características moleculares e celulares compartilhadas entre Diabetes Tipo 1, Diabetes Tipo 2 e a resistência à insulina associada a déficits de memória e declínio cognitivo em idosos (KANDIMALLA e REDDY, 2016).

Pois, a insulina está envolvida na ativação do glicogênio sintase quinase 3β que por sua vez causa fosforilação de tau, a qual está envolvida na formação de emaranhados neurofibrilares. Curiosamente, a insulina também desempenha um papel crucial na formação de placas amiloides (KANDIMALLA e REDDY, 2016).

Em suma, ainda segundo Kandimalla e Reddy (2016), a resistência à insulina na doença de Alzheimer / DM2 pode ocorrer por meio de disfunção mitocondrial que por sua vez causa danos sinápticos e morte neuronal, hemoglobina glicosilada por falha no transporte de glicose para os neurônios, beta amiloide e formações tau

fosforiladas induzidas por estresse oxidativo, inflamação por disfunção mitocondrial e toxicidades de beta amiloide e produtos finais de glicação, ou ainda, por meio da ativação do canal aniônico dependente de voltagem por indução de beta amiloide em perda neuronal.

Considerando que as mitocôndrias são a principal fonte de geração de energia na célula e suas características bioenergéticas podem ser transformadas na DA, isso sustenta a hipótese de que o déficit dessa organela pode ser o centro da progressão da própria doença (CADONIC *et al.*, 2016).

2.3 Tratamentos e terapia complementar natural

A inquietação crescente da população com o envelhecimento saudável leva o ser humano a buscar modificações em seus aspectos fisiológicos, e a nutrição é uma destas formas de mudanças que pode ter efeito benéfico na doença de Alzheimer (WEBER *et al.*, 2019).

Apesar de não possuir cura para o Alzheimer, as pesquisas científicas progredem na compreensão dos mecanismos responsáveis pela enfermidade e no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, afim de garantir uma sobrevida maior e uma qualidade de vida (QV), mesmo na fase grave da doença (NAGPAL *et al.*, 2019).

Diversos medicamentos que inibam a degradação da acetilcolina podem ajudar a melhorar temporariamente os sintomas de demência em algumas pessoas. Neste sentido com os meios disponíveis, possa manter ao máximo o nível cognitivo do idoso, gerando qualidade de vida para ele e não sobrecarregando os familiares, que são geralmente os responsáveis pelos cuidados (GONÇALVES; CARMO, 2012).

De acordo NAGPAL *et al.*, (2019) existem evidências científicas sobre o benefício na intervenção não farmacológicas, com atividades de estimulação cognitiva, social e física para a manutenção e preservação de habilidades que favoreçam a funcionalidade.

Dessa forma, treinar funções cognitivas como atenção, memória, linguagem e orientação são essenciais para as pessoas com Alzheimer. Isso porque, os indivíduos que utilizam o cérebro de maneira mais ampla e frequente, desenvolvem maior segurança ao praticar algumas atividades (NAGPAL *et al.*, (2019).

Estudos demonstram que a mudança no estilo de vida e nos hábitos alimentares pode modular o risco bem como retardar a manifestação de demências, (CANEVELLI *et al.*, 2016; RUBIO-PEREZ, 2016; SINGH *et al.*, 2016; FERNANDO *et al.*, 2017; DE LA RUBIA ORTÍ *et al.*, 2018; POLITO *et al.*, 2018; NAGPAL *et al.*, 2019).

Contudo, o risco da demência inerente à DA está associado a padrões alimentares ricos em gordura saturada e carboidratos simples, também denominados dietas "ocidentais" (WD – do inglês *Western Diet*); por outro lado, dietas ricas em gorduras mono e poli-insaturadas, legumes, frutas, e proteínas magras estão associadas à redução do risco (CHIANESE *et al.* 2018; GU e SCARMEAS, 2011; MORRIS e TANGNEY 2014; NAGPAL, *et al.*, 2019).

Existem relatos que indivíduos com manifestação de demência também apresentam déficits de ácido fólico, vitaminas B12, B6, C, E, A, D, K, beta-carotenos e ômega-3, entre outros, os quais devem ser resolvidos com uma alimentação adequada e, de acordo com o caso, com suplementação de nutrientes (REQUEJO, 2016).

Acredita-se que vários nutrientes podem atuar de forma direta nas 33 vias patogênicas ou melhorar a capacidade de regeneração celular (CAO *et al.*, 2016). Alguns deles funcionam como fatores protetivos contra danos oxidativos como as vitaminas C, E, o selênio e os flavonoides, sendo que a ingestão dos nutrientes por meio da alimentação é preferível à suplementação (PRINCE *et al.*, 2014; SOLFRIZZI *et al.* 2003; LI, SHEN *et al.*, 2017).

A associação entre dieta e seus efeitos protetivos ou seus danos à cognição tem despertado o interesse da comunidade científica e tem sido objeto de diversas pesquisas.

Neste estudo realizado por Swaminathan & Jicha (2014) demonstrou estreita relação entre a avitaminose B12 com altos níveis de homocisteína plasmática e o maior risco de desenvolvimento de demência. O selênio, importante antioxidante, é essencial para a formação de selenoproteínas no cérebro, como a glutatona peroxidase e a redutase de tioredoxina e, portanto, pode ser protetivo contra o declínio cognitivo induzido por estresse oxidativo. Leveduras enriquecidas com selênio (Seleveduras) são comumente usadas como fontes de selênio orgânico para nutrição e a redução dos níveis desse mineral a partir dos 50 anos pode contribuir

para o declínio da função cognitiva associado ao envelhecimento (ZHANG *et al.* 2016).

Nos últimos anos, estudos identificaram a dieta como um elemento crucial na formação e na composição da MI, participando, conseqüentemente, do sistema imunológico como uma potente moduladora da saúde cerebral (RUBIO-PEREZ, 2016; NAGPAL, 2019). Sugere-se que a mudança nos hábitos alimentares é um estímulo relevante para modificar comunidades microbianas do TGI e metabólitos intestinais (GENTILE e WEIR, 2018).

WESTFALL *et al.* (2019) propõem o uso de microbiota modificativa intestinal, uma combinação de probióticos e prebióticos, para aliviar fatores de risco induzidos pelo estresse que podem aumentar os riscos de DA. A justificativa para esse tipo de intervenção é que metabólitos bioativos derivados de simbióticos podem aumentar a integridade da barreira epitelial intestinal, impedindo a infiltração de peptídeos bacterianos e outras substâncias imunoativas.

A dieta cetogênica (KD, do inglês *Ketogenic Diet*), desenvolvida na década de 1920 como tentativa de controle da epilepsia refratária, caracteriza-se por ser pobre em carboidratos e rica em gorduras e proteínas adequadas (FREITAS *et al.*, 2007).

Após um período de desuso durante as décadas de 40 e 60, houve um renovado interesse pela KD (FREITAS *et al.*, 2007), conhecida como uma moduladora da MI e considerada uma aliada na preservação das funções cognitivas (NAGPAL *et al.*, 34 2019).

Hipóteses buscaram explicar o mecanismo de ação desta dieta, sendo a acidose metabólica, a desidratação extra e intracelular, a ação direta do acetoacetato e do b-hidroxibutirato e o deslocamento das fontes de suprimento de energia para o cérebro algumas das teorias que procuram esclarecer a ação benéfica da dieta KD sobre a cognição. (FREITAS *et al.*, 2007).

A dieta ao estilo mediterrâneo, cujos efeitos sobre a cognição também são investigados, tipifica uma dieta nutricionalmente equilibrada, caracterizada por uma alta e frequente ingestão de fibras, azeite de oliva, frutas, nozes, legumes e cereais; um consumo moderado de peixes e aves; uma baixa ingestão de laticínios, carne vermelha, carnes processadas, e doces; e vinho com moderação, consumido com as refeições (WILLETT *et al.*, 1995 apud NAGPAL *et al.*, 2019).

2.4 Probióticos, Prebióticos e Psibióticos

Os probióticos podem ser definidos como microorganismos vivos que ao serem ingeridos pela alimentação ou suplementação, conferem efeitos benéficos ao hospedeiro por meio da melhoria da população microbiana intestinal, chamada microbiota ativa, incluindo as bactérias lácticas e leveduras na forma de células liofilizadas (KAREB *et al.*, 2018).

Seu uso é direcionado à uma estimulação seletiva ou favorecendo o crescimento e/ou atividade de bactérias não patogênicas na microbiota intestinal. Uma das classes mais conhecidas é a dos Lactobacilos, a exemplo do *Lactobacillus acidophilus*, e outras espécies de bacilos como as bifidobactérias. São vários os benefícios, mas nutricionalmente sua relevância se deve ao fato de agregar valor nutritivo e terapêutico aos alimentos, elevando os níveis de vitamina B e aminoácidos, e de aumentar a absorção de ferro, magnésio e cálcio (OKADA *et al.*, 2015).

Além disso, pode destacar da administração de probióticos, situações de distúrbios intestinais, tais como: medicamentos que degeneram a flora intestinal, dietas inadequadas, cirurgias do trato gastrointestinal entre outras situações que levem a ruptura da flora intestinal, situações essas que deixam o hospedeiro suscetível a doenças (DENIPOTE *et al.*, 2010).

Os prebióticos são carboidratos não digeríveis, ou seja, passam por todo o TGI sem serem digeridos pelas enzimas digestivas, até que chegam ao intestino, estimulando o crescimento e a atividade de bactérias no cólon, promovendo saúde ao indivíduo. Para tal é importante que este seja resistente à acidez gástrica, à hidrólise por enzimas intestinais e que também não sejam absorvidos pelo TGI. Dessa forma, servem de substrato para as bactérias intestinais benéficas, favorecendo sua proliferação (NATH *et al.*, 2018).

Destacam-se entre os prebióticos os frutooligossacarídeos comumente chamados por FOS, carboidratos complexos com moléculas resistentes à ação da enzima salivar e intestinal. O FOS é capaz de exercer diversas funções no organismo humano, incluindo a capacidade de alterar o trânsito intestinal ocasionando a redução de metabólitos tóxicos, prevenção do câncer de cólon, reduz o colesterol plasmático, melhoram a disponibilidade de minerais e contribuem

também para o aumento do número de bifidobactérias no colón (DENIPOTE *et al.*, 2010).

Já os simbióticos são caracterizados pela interação entre os prebióticos e probióticos. Exercem papel fundamental para a sobrevivência e atividade das cepas que devem compor de modo adequado e saudável a microbiota intestinal. (NATH *et al.*, 2018).

Conforme alguns estudos indicam, os simbióticos podem reduzir os sintomas de diarreia, constipação, doenças inflamatórias intestinais, câncer de cólon, encefalopatia hepática, doença renal crônica, hiperglicemia, hipercolesterolemia, infecção respiratória e processos alérgicos (PEI *et al.*, 2018).

Os principais mecanismos dos probióticos incluem a síntese de agentes antimicrobianos como bacteriocinas, peptídeos antimicrobianos, mucina, fibronectina, melhoria da mucosa intestinal através da formação de uma camada de muco e conversão dos prebióticos em ácido láctico e ácidos graxos de cadeia curta como ácido acético, propanoico, ácido butírico, por meio de fermentação anaeróbica (PEI *et al.*, 2018).

O pH ácido, impede a colonização de muitos patógenos, alterando o ambiente intestinal. Dessa forma, reduz a inflamação, restaurando a simbiose da microflora intestinal bem como, promove o aumento do peristaltismo e o controle, portanto, do trânsito intestinal (HUANG *et al.*, 2018).

2.5 Eixo intestino - cérebro

O eixo intestino-cérebro é fundamentado na comunicação neuroimunoendócrino, que é situado tanto a nível geral, bem como em cada órgão, permitindo uma homeostase adequada e, conseqüentemente, a saúde do Individual. Neste contexto, é um mecanismo de sinalização bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (M DE LA FUENCE, 2020; MEGUR *et al.*, 2021).

Há muito que é reconhecido o papel que o (SNC) exerce sobre o intestino o papel de regular funções gastrointestinais como a motilidade, secreção de mucina, produção hormonal e uma componente imunológica, que se revela na produção de

citocinas pelas células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal e o Sistema Nervoso Entérico (SNE) funciona a nível central (MAYER, 2014).

O SNE representa a maior e mais complexa rede neuronal do sistema nervoso periférico e autonômico, que se organiza nos plexos de Auerbach e Meissner. Já o intestino aliado à sua estrutura neuronal, à comunidade microbiana e aos seus metabolitos possui a capacidade de modular o SNC (FORYPHE *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, há evidências crescentes de que a comunidade microbiana intestinal exerce um impacto crucial no diálogo do eixo cérebro-intestino, fundamental para a manutenção da saúde humana. Assim, a interação dinâmica que se estabelece entre o grande e o pequeno cérebro (intestino) possui um papel crítico para a homeostasia (MEGUR *et al.*, 2021).

Desta forma, a complexidade do ecossistema intestinal é extraordinária e compreende mais de 100 trilhões de células microbianas que habitam o intestino delgado e grosso, e essa interação entre a microbiota e o epitélio intestinal pode causar mudanças fisiológicas no cérebro e influenciar o humor e o comportamento (GENEROSO *et al.*, 2021).

As alterações na composição da MI induzem o aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal (KOHLENER *et al.*, 2016), resultando na invasão por parte de bactérias, vírus e seus produtos neuroativos que suportam reações neuroinflamatórias no cérebro (SOCHOCKA *et al.*, 2019), levando à inflamação sistêmica a qual, por sua vez, pode prejudicar a barreira hematoencefálica (BHE) e promover a neuroinflamação, a lesão neural e, finalmente, a neurodegeneração (KOHLENER *et al.*, 2016).

Estudo com administração de antibióticos e intervenção de probióticos em camundongos GF comprovou que a dieta pode induzir alterações da MI e mudanças do comportamento cognitivo do hospedeiro, ampliando ou minimizando os riscos de DA (HU, WANG *et al.*, 2016). Verificou-se, ainda, que o aumento da permeabilidade do intestino e da BHE induzida pela perturbação da MI elevou a incidência de distúrbios neurodegenerativos (HU, WANG *et al.*, 2016).

Neste contexto, segundo Athayde Guidali (2019) a microbiota intestinal, adquirido no período pós-natal, é composta por grande diversidade de bactérias que

desempenham diferentes funções no hospedeiro humano, entre elas a absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e modulação do sistema imune.

Desta forma o conteúdo bacteriano intestinal ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que é influenciado por fatores internos e principalmente externos que modulam a maturação e a função das células imunitárias residentes no tecido no Sistema Nervoso Central e desempenham um papel importante nas interações intestino-cérebro (GUIDALI, 2019).

2.6 Microbiota Intestinal em Pacientes Saudáveis e com Alzheimer

De acordo com Shabbir *et al.*, (2021) a microbiota intestinal (GM) representa a gama de bactérias que habitam o tubo digestório, onde essas são responsáveis por diversas funções como: controle da proliferação de micro-organismos patogênicos, manejo na absorção de nutrientes e modulação do sistema imunológico.

Segundo Silvestre (2015) todo o corpo humano possui cerca de 50 a 100 trilhões de células somáticas, a população de bactérias que nele vive é estimada entre 75 e 200 trilhões que vivem no trato gastrointestinal (TGI). E quando surge mudança na microbiota intestinal, podem ativar citocinas pró-inflamatórias e aumentar a permeabilidade intestinal, o que leva ao desenvolvimento de resistência à insulina que está associada à DA.

Esses microrganismos ainda possuem a capacidade de intervir sobre o sistema imunológico, sobre a resistência aos patógenos e sobre o aproveitamento dos alimentos. A disfunção intestinal pode afetar a homeostase imunológica do cérebro por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro e pode desempenhar um papel fundamental na patogênese de doenças neurodegenerativas, incluindo demência e doença de Alzheimer (GONÇALVES, 2014).

Dentre essas funções, é importante salientar sua função imunomoduladora (desenvolvimento do sistema imune inato e adquirido), função nutricional (absorção de nutrientes, metabolismo de lipídios, distribuição da gordura corporal), função antibacteriana ou de resistência (proteção contra a agressão do epitélio e proteção contra agentes patogênicos e xenofóbicos), função de modulação da motilidade intestinal, entre outras (BARBOSA, 2010).

Ademais, o microbioma intestinal é essencial na transmissão de sinais químicos para o cérebro, tendo essa, um papel fundamental no eixo intestino-cérebro (LANDEIRO, 2016).

De acordo com LIN *et al.*, (2019) a microbiota intestinal influencia o cérebro e pode estar envolvida em distúrbios neuropsiquiátricos, parcialmente modulando a disponibilidade de triptofano circulante, serotonina, quinurenina e ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), bem como permeabilidade e ativação da barreira hematoencefálica (BBB) de células imunológicas periféricas e células glias cerebrais.

Ainda de acordo com LIN *et al.*, (2019) o nervo vago modula a comunicação entre o intestino e o cérebro, mantendo todo o microambiente em homeostase. Com o envelhecimento, há o aumento da permeabilidade nas junções entre as células do epitélio intestinal. Na DA, a diversidade de microbiota diminui enquanto a população de bactérias próinflamatórias aumenta.

Deste modo as bactérias podem ativar os TLR no epitélio intestinal, ativando uma cascata de sinalização que culmina na produção de citocinas próinflamatórias. Essas citocinas podem seguir na circulação sanguínea e alcançar o SNC, ou ativar as vias aferentes do nervo vago que, por meio de potenciais de ação, leva essas informações até o cérebro, ampliando uma resposta neuro-inflamatória e promovendo a neurodegeneração do sistema nervoso central (LIN *et al.*, 2019).

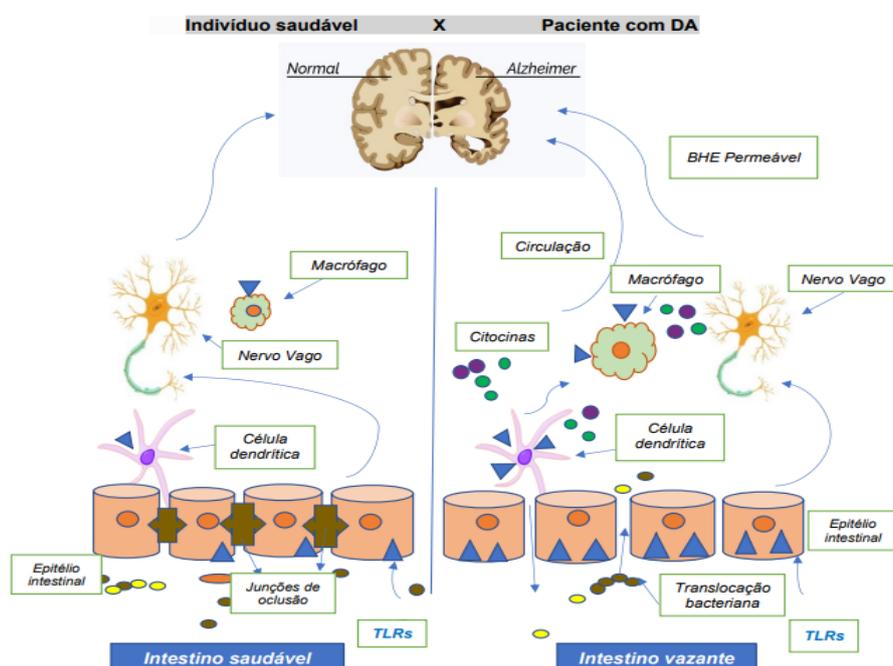


Figura 1- O eixo intestino-cérebro e resposta neuro-inflamatória. O epitélio intestinal é protegido por junções de oclusão entre as células, muco e receptores Toll-Like funcionando como guardiões do monitoramento de patógenos no intestino. O nervo vago modula a comunicação entre o intestino e o cérebro, mantendo todo o microambiente em homeostase. Com o envelhecimento, há o aumento da permeabilidade nas junções entre as células do epitélio intestinal. Na DA, a diversidade de microbiota diminui enquanto a população de bactérias pró-inflamatórias aumenta. Bactérias podem ativar os TLR no epitélio intestinal, ativando uma cascata de sinalização que culmina na produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas podem seguir na circulação sanguínea e alcançar o SNC, ou ativar as vias aferentes do nervo vago que, por meio de potenciais de ação, leva essas informações até o cérebro, ampliando uma resposta neuro-inflamatória e promovendo a neurodegeneração do sistema nervoso central. Fonte: Adaptado de LIN *et al.*, 2019f.

3. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizada uma revisão da literatura com utilização das bases de dados eletrônicas Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), SCIELO, BIREME, PubMed e ScienceDirect. Os descritores utilizados foram Microbiota, Alzheimer, Eixo Intestino-Cérebro, Probióticos selecionados após consulta nos Descritores em Ciência e Saúde (DeCS). Foram encontrados ao todo 125 resultados (Tabela 2.) até o dia da busca realizada em 20 de maio de 2022. Os artigos foram selecionados com base no ano de publicação (2012 a 2022).

Os critérios de inclusão foram artigos sem restrições de idioma, título e resumo relacionados com os nossos objetivos e leitura do trabalho completo que demonstrou ser relevante em relação à proposta do nosso trabalho. Envolvendo todo o tratamento e prevenção do Alzheimer, com uso de prebióticos e/ou probióticos de forma isolada ou simbiótica assim como terapia complementar natural dos chás.

Foram excluídos trabalhos que se distanciaram do nosso tema e estudos *in vitro*, artigos de revisão, pesquisas com animais, pesquisas cujo objetivo não se trate especificamente do Alzheimer e publicações feitas no período superior há 10 anos.

A figura 2 apresenta o fluxograma do processo de seleção de artigos incluídos nesta revisão.

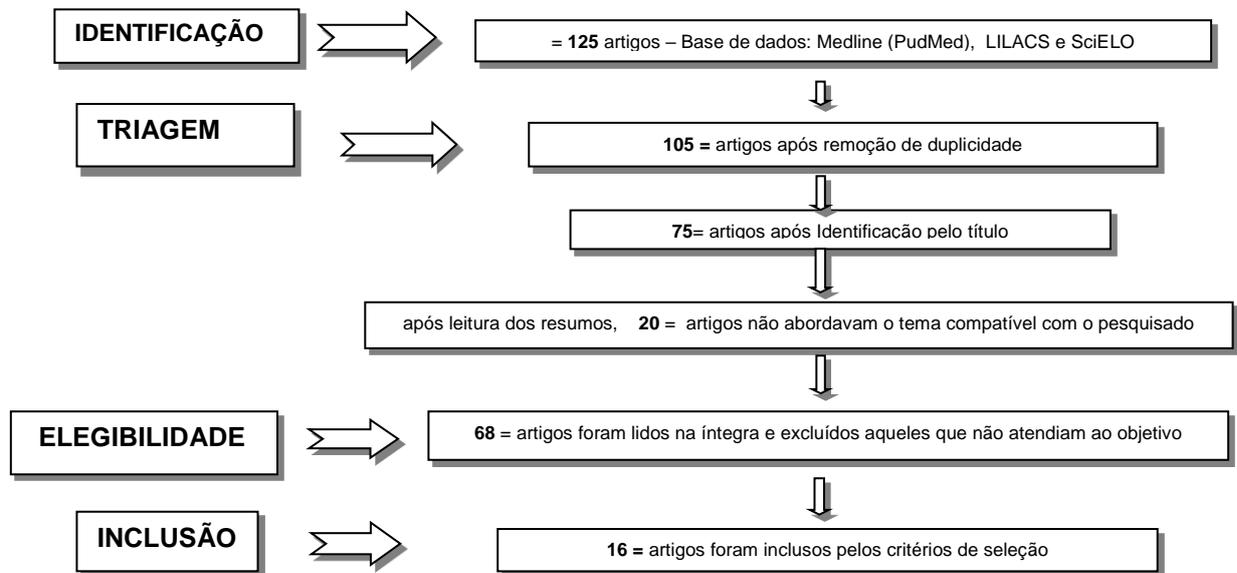


Figura 2: Fluxograma de seleção dos artigos para revisão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As Tabelas 1, 2, 3 e 4 fazem um resumo dos artigos encontrados e que investigaram os efeitos da modulação da microbiota em modelos animais e da utilização de dietas/alimentos em modelos animais e em seres humanos com DA.

Após o final de busca na literatura e aplicados os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados dezesseis artigos que foram analisados e incorporados a presente pesquisa aos quais estão apresentados na figura 1.

Mesmo com um crescente corpo de evidências associando a microbiota ao comportamento alimentar, ainda há a necessidade de mais estudos em humanos, com uma abordagem mais profunda sobre causa e efeito no que tange esse tema, principalmente em relação ao cérebro e o intestino que ocorre através de quatro vias principais interligadas entre si: imune, neuronal, endócrina e metabólica.

Os resultados obtidos pelo estudo de FULOP *et al.*, (2018) concluem que a gênese da DA acontece no intestino, pela relação que há entre o intestino-cérebro,

demonstrando que alterações nesse eixo podem comprometer a homeostase sistêmica, que leva ao desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos. Isso a partir da comunicação que ocorre entre o sistema nervoso central e a microbiota por meio dos metabólitos neuroinflamatórios.

M. DE LA FUENTE, (2021) conclui que essa comunicação é bidirecional e acontece por meio do nervo vago, onde sinais microbianos e aferentes vagais são detectados por este nervo, formando com as células enteroendócrinas do intestino conexões sinápticas que facilitam a comunicação por neurotransmissão com o cérebro.

Segundo BULGART *et al.*,(2020) esta comunicação através dos metabólitos neuroinflamatórios podem ocorrer devido uma disbiose da microbiota, que faz com que metabólitos bacterianos sejam liberados, ligando-se a receptores locais e de modo simultâneo cruzando a barreira hematoencefálica, acessando o sistema nervoso central, aumentando os mediadores de processos inflamatórios. Pistollato *et al* complementa ainda que, além da neuroinflamação e do prejuízo à barreira hematoencefálica, a circulação desses metabólitos pelo eixo intestino-cérebro causam neurodegeneração.

Os resultados dos estudos de VOGT *et al.*, (2017) que compararam a composição da microbiota de indivíduos de mesma faixa etária, mostram que os indivíduos com DA possuem população microbiana intestinal diferente e menos diversificada. Estudos de Angelucci *et al* demonstram, analisando o sangue de pacientes com comprometimento cognitivo e amiloidose cerebral, altos níveis de *Escherichia* e *Shighella* e níveis diminuídos de *Escherichia retale*, ou seja, um aumento de micróbios pró-inflamatórios e redução de anti-inflamatórios, o que reforça a teoria da presença de metabólitos inflamatórios quando há uma desregulação do eixo intestino-cérebro. Evidenciando ainda essa importância de uma composição saudável da microbiota, os resultados de Medeiros e Costa concluem que várias espécies probióticas são capazes de produzir substâncias neuroativas, a exemplo dos neurotransmissores GABA, histamina, serotonina, catecolaminas, serotonina e acetilcolina (VOGT *et al.*, 2017).

Segundo SHERWIN *et al.*, (2019) apesar da maioria dos estudos ainda trazerem resultados em animais, e a microbiota animal ser diferente da humana, o

que poderia não contribuir com elucidações claras para intervenções humanas, uma conclusão importante é a influência da alimentação na modulação da microbiota intestinal.

FRIEDLAND (2017) mostra que bactérias que compõem a microbiota são capazes de excretar substâncias como misturas imunogênicas de amilóides, LPS e outros exudatos microbianos, que comprometem a permeabilidade da barreira intestinal, facilitando o contato da microbiota com o tecido linfóide submucoso. Moraes et al ressalta que o LPS, presente na superfície celular das bactérias Gram-negativas, age como antígenos estimulando resposta imune. Indivíduos que possuem na dieta altos teores de gorduras saturadas apresentam, então, uma grande quantidade de endotoxina.

Além de uma dieta pouco saudável, outros fatores podem causar a disbiose. GAO *et al.*, (2018) em estudos com animais, conclui que o uso de antibióticos foi capaz de alterar a comunidade microbiana intestinal, e que essa alteração resultou na diminuição da concentração e na expressão de neurotransmissores no hipotálamo. Acabam por contribuir também com essa desregulação da microbiota fatores emocionais e inflamações intestinais.

POLITO *et al.*, (2018) traz de modo muito relevante, em um estudo transversal com 2501 participantes, com idades iguais ou superiores a 55 anos, que o consumo de chás contendo Teaflavinas, polifenóis antioxidantes com importantes efeitos neuroprotetores contra isquemia, Doença de Alzheimer e distúrbios neurodegenerativos, estava associado ao melhor desempenho na cognição e um menor risco de declínio cognitivo e DA. O tratamento oral com galato de epigallocatequina (EGCG) durante 3 semanas (1,5 e 3 mg/Kg em água potável) foi capaz de reduzir a indução por LPS sobre os níveis de A β , amenizando o comprometimento da memória ocasionado pelo LPS, e impediu o processo de apoptose celular, inibiu β e γ -secretase, comprometendo, consequentemente, o crescimento da formação de placas amiloides (POLITO *et al.*, 2018).

Um estudo feito com 44 pacientes com DA, realizado por DE LA RUBIA ORTÍ *et al.*, (2018) mostra que pacientes que receberam dieta mediterrânea enriquecida com óleo de côco isocalórico, obtiveram efeitos positivos sobre a cognição especialmente em mulheres em estado leve-moderado da DA, mas que outros

ganhos foram evidenciados também em pacientes do sexo masculino com a doença em estágio avançado.

CUTULI (2017), traz em seus estudos que o envelhecimento humano é acompanhado de uma redução da concentração de ácidos graxos do tipo ômega 3, que agem no cérebro e no sistema vascular protegendo contra o declínio cognitivo e a demência. Neste estudo ele demonstra a importância do PUFA ω -3 no combate à neurodegeneração e disfunções relacionadas à idade.

JENA *et al.*, (2018) constata que uma dieta rica em vegetais, peixe, grãos e produtos lácteos com baixo teor de gordura é capaz de proteger contra o desenvolvimento da demência.

Outro dado importante, relatado por ZILLY *et al.*, (2021) traz uma relevância da intervenção nutricional na modulação da microbiota, onde alimentos antioxidantes e probióticos afetam de modo direto o funcionamento do Sistema Nervoso Entérico e Central, auxiliando na inibição de respostas inflamatórias e diminuindo riscos de comprometimento neurocognitivo, conseqüentemente diminuindo os riscos de desenvolvimento da DA.

A avaliação realizada por DO CARMO *et al.*,(2020) mostra que os efeitos do extrato aquoso das folhas de *Passiflora edulis* aumentam a adesão às monocamadas Caco-2, um modelo epitelial do intestino humano *in vitro*, em uma faixa de 150 a 880% de três probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, MB154; *Lactobacillus casei*, MB151; e *Bifidobacterium lactis*), e que em relação a quatro cepas patogênicas (*Escherichia coli* 11229, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis* e *Salmonella typhimurium*) o extrato da folha diminuiu a adesão destas. Do Carmo *et al.*, traz ainda como resultados que a predominância de bactérias probióticas no TGI pode inibir a adesão de espécies nocivas bloqueando os receptores específicos por mecanismos competitivos de exclusão, e que portanto o extrato da folha de *Passiflora* representa um suplemento simbiótico potencial, em conjunto com a suplementação de probióticos, para que haja uma microbiota mais saudável (DO CARMO *et al.*, 2020).

AGAHÍ *et al.*, (2019) também avaliou os efeitos benéficos da combinação de probióticos, baseando-se no fato de que a DA está associada a alterações nos biomarcadores oxidantes/antioxidantes e inflamatórios/anti-inflamatórios e que a

suplementação de probióticos é capaz de modificar a expressão dos biomarcadores oxidantes e inflamatórios, o que afetaria, assim, a doença. Porém, medindo-se as concentrações séricas de óxido nítrico, glutathiona, capacidade antioxidante total (TAC), malondialdeído, 8- hidróxi-2'-desoxguanosina e citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-10) dos pacientes, antes e após a intervenção, verificou-se que os indivíduos sem demência se beneficiaram cognitivamente e da função cerebral, e que avaliadas as indicações cognitivas e bioquímicas dos pacientes com DA grave demonstraram que estes são insensíveis à suplementação com probióticos (AGAHI *et al.*, (2019).

QUADRO RELATIVO A RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: Resultados obtidos a partir da análise de revisões bibliográficas acerca da doença de Alzheimer e o eixo intestino-cérebro

AUTOR / ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Angelucci <i>et al.</i> ,2019	Avaliar como a disbiose pode provocar respostas inflamatórias e estimular o aparecimento e/ou agravamento da doença de Alzheimer	Estudo longitudinal. Todos os pacientes foram submetidos à análise de sangue para avaliação de bactérias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.	Pacientes com comprometimento cognitivo e amiloidose cerebral mostraram níveis aumentados de Escherichia e shighella, com níveis reduzidos de Escherichia retale. Dessa forma, um aumento de microorganismos pró-inflamatórios e redução dos anti-inflamatórios, reforçando a teoria da desregulação intestino-microbiota-cérebro.
Bulgart, Hannah; Neczpor, Evan; Wold, Loren, 2020	Investigar a hipótese recente de que as populações bacterianas residentes no intestino contribuem para o desenvolvimento e progressão da DA, convergindo para a neuroinflamação, formação de placa senil e potencial acúmulo de emaranhados neurofibrilares.	A revisão bibliográfica analisou mais de 10 artigos, os quais mostraram dados relacionando o eixo intestino-cérebro com o avanço dos sintomas da doença de Alzheimer.	As exposições ambientais ou fatores de estilo de vida contribuem para o desenvolvimento da disbiose, que leva ao aumento da inflamação da mucosa, afrouxando assim as junções epiteliais, permitindo que os subprodutos bacterianos entrem na circulação. A entrada dessas substâncias potencialmente nocivas na circulação pode contribuir para o desenvolvimento de uma inflamação com vazamento, permitindo sua entrada no cérebro onde podem induzir neuroinflamação que podem contribuir para o desenvolvimento da DA.
Friedland, Robert, Chapman, Matthew, 2017	Avaliar o papel do amiloide microbiano na neurodegeneração, como a DA.	Ensaio clínico randomizado em 60 pacientes sendo eles, 30 no grupo controle e 30 no grupo DA que receberam tratamento por 12	Proteínas ou metabólitos microbianos podem influenciar a neurodegeneração através da promoção da formação de amiloide por proteínas humanas ou aumentando as respostas inflamatórias a amiloides neuronais endógenos.

		dias consecutivos.	
M. De La Fuente, 2021.	Compreender o papel do eixo intestino-cérebro na patogênese da DA e o uso de probióticos como possível auxílio para prevenção e intervenção terapêutica.	Revisão bibliográfica nos bancos de dados: PubMed, ScienceDirect, Scielo e Bireme relacionando a doença de Alzheimer com os biomarcadores inflamatórios e uma alimentação ocidental, da qual decorre hábitos alimentares ruins.	O eixo microbiota-intestino-cérebro pode desempenhar um papel importante na taxa de envelhecimento, bem como no risco de doenças relacionadas à idade, como as doenças neurodegenerativas e, concretamente, a DA. O estilo de vida de cada indivíduo determinará seu eixo microbiota-intestino-cérebro e a taxa de envelhecimento e, conseqüentemente, o risco dessas patologias relacionadas à idade
GAO <i>et al.</i> , 2018	Investigar as mudanças estruturais da comunidade microbiana do intestino na doença de Alzheimer.	Ensaio clínico randomizado, com uma amostra de 30 suínos. Realizaram uma infusão de antibióticos no íleo distal de suínos	Encontraram evidências de alteração na expressão de neurotransmissores no hipotálamo e, paralelamente, no metabolismo de aminoácido aromático no intestino grosso, sangue e hipotálamo dos leitões. Neurotransmissores de monoamina, incluindo serotonina (5-HT) e dopamina após a infusão de antibióticos
Medeiros, Costa T, 2020	Avaliar a repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas.	Estudo clínico utilizou camundongos transgênicos livres de germes para realizar um transplante de microbiota.	Houve redução significativa da patologia amiloide AB cerebral, quando comparados com os camundongos controle. Mostrando que o tratamento com pode trazer melhoras no déficit cognitivo e reduzir a deposição cerebral de B-amilóide em camundongos. Várias espécies de bactérias probióticas podem produzir substâncias neuroativas, como os neurotransmissores serotonina, GABA, catecolaminas, acetilcolina e histamina.
Rijke TJ, Doting MHE, van Hemert S, De Deyn PP, van Munster BC, Harmsen HJM and Sommer IEC, 2022	Buscar uma visão geral das evidências disponíveis sobre o efeito de diferentes cepas de probióticos na composição da microbiota intestinal, SCFAs, marcadores inflamatórios, A β e funcionamento cognitivo em modelos de doença de Alzheimer.	Foi realizado um estudo sistemático sobre suplementação de probióticos. Pelo menos uma das seguintes medidas de resultado foi analisada: funcionamento cognitivo, composição da microbiota intestinal, deposição de A β , marcadores inflamatórios e SCFAs. A busca sistemática da literatura resultou em 633 estudos, mas apenas 18 obedeciam os critérios de inclusão, neles os animais não podiam suplementar	Nesta revisão, quatro estudos usaram modelos de ratos com DA (32,53, 54, 59). Três desses estudos usaram uma mistura de bifidobactérias e cepas de lactobacilos, enquanto um estudo usou <i>L. plantarum</i> . Evidências significativas podem ser encontradas para melhora tanto no funcionamento cognitivo quanto na composição da microbiota intestinal, enquanto resultados mais ambíguos podem ser encontrados para os níveis de A β . B. longum (NK46), C. butírico, e a mistura SLAB51 são os probióticos mais promissores.

		<p>probióticos com outros nutrientes. A duração do estudo variou de 4 semanas a 6 meses. Em quinze estudos, os probióticos foram administrados por via oral, enquanto em três estudos os probióticos foram administrados por via intragástrica. A maioria dos artigos reflete uma qualidade metodológica moderada ou relativamente alta com base no SYRCLE</p>	
<p>VOGT <i>et al.</i>, 2017</p>	<p>Analisar as alterações do microbioma intestinal em doença de Alzheimer.</p>	<p>Caracterizou-se a composição taxonômica bacteriana de amostras fecais de participantes com e sem diagnóstico de demência por DA.</p> <p>Os participantes com demência devido à DA (n = 25) foram recrutados no Wisconsin Alzheimer's Disease Research Center (ADRC). Participantes não dementes (n=94) foram recrutados tanto do ADRC quanto do Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention (WRAP)56</p>	<p>Descobriu-se que o microbioma intestinal dos participantes da DA diminuiu a riqueza e a diversidade microbiana e uma composição distinta em comparação com os participantes do Controle assintomáticos com idade e sexo. Também identificamos várias diferenças taxonômicas amplas entre os grupos AD e Controle e determinou-se que os níveis de gêneros diferencialmente abundantes se correlacionam tardiamente com os biomarcadores do LCR da patologia da AD.</p> <p>Identificou-se diferenças em todo o gênero na abundância bacteriana, incluindo diminuição de Firmicutes, aumento de Bacteroidetes e diminuição de Bifidobacterium no microbioma dos participantes da DA.</p>

Tabela 2: Resultados obtidos a partir da análise da microbiota em estudos com modelos experimentais da doença de Alzheimer

AUTOR / ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
BÄUERL <i>et al.</i> , 2018	<p>Comparar a microbiota intestinal de camundongos transgênicos APP/PS1 (TG), (modelo de camundongo que mimetiza a DA), com seus companheiros de ninhada do tipo c57BL/6 (WT). Período de avaliação: 24 meses</p> <p>O estudo foi composto por dois grupos de camundongos:</p> <p>1.Grupo TG (transgênico);</p> <p>2.Grupo WT (selvagem)</p>	<p>Estudo experimental longitudinal comparativo entre a evolução dos perfis bacterianos do intestino de camundongos transgênicos APP/PS1 (TG) de DA, com seus companheiros de ninhada do tipo c57BL/6 (WT) no processo de envelhecimento.</p> <p>Foram coletadas as amostras fecais e analisadas por meio do método de pirosequenciamento das regiões V1- V3 aos 3, 6 e 24 meses.</p> <p>1.Grupo TG - camundongos do tipo transgênico APP/PS1; 2.Grupo WT- camundongos do tipo selvagem c57BL/6.</p>	<p>Perfis bacterianos: - 3 meses: Semelhança nos dois grupos de camundongos jovens; - 6 meses: Início de divergência nos dois grupos com MI diferente e mais diversificada; A partir de 6 meses: aumento de Proteobactéria no grupo TG (principalmente o gênero Sutterella (Betaproteobacteria) e aumento no transtorno do autismo. - 24 meses: Aumento de Turicibacteriaceae (grupo bacteriano típico de camundongos) e Rikenellaceae. Estabilidade de Bacteroidetes; aumento da família Erysipelotrichaceae relacionada à inflamação foi mais abundante em camundongos TG aos 24 meses em comparação com o controle do tipo selvagem. Os resultados mostram que, a partir de 6 meses, a patologia da DA em camundongos mudou a composição da microbiota intestinal durante o envelhecimento para um perfil bacteriano relacionado às Proteobactérias e Erisipelotrichaceae, perfis que compartilham características com o autismo e com distúrbios inflamatórios, cujas alterações podem contribuir para a progressão e a gravidade da DA.</p>
SHEN <i>et al.</i> , 2019	<p>Explorar os efeitos da administração oral de silibinina e silimarina em camundongos APPswe / PS1dE9 e da regulação da sua microbiota intestinal pelo sequenciamento do gene 16S RNAr.</p> <p>Período de avaliação: 15 dias.</p> <p>Estudo realizado com 24 camundongos machos duplamente transgênicos APPswe / PS1dE9, de 7 meses, divididos aleatoriamente em três grupos (n = 8 em cada grupo):</p> <p>1.Grupo Silibinina;</p> <p>2.Grupo Silimarina;</p> <p>3.Grupo Controle;</p>	<p>Estudo experimental longitudinal comparativo entre a administração oral de silibina e de silimarina sobre as manifestações comportamentais e histológicas, e seus efeitos regulatórios sobre a microbiota intestinal de camundongos transgênicos APP/PS1.</p> <p>1. Grupo Silibinina: recebeu Silibinina dissolvida em 0,5% de CMC-Na por gavagem (dosagem de 100 mg/kg) uma vez ao dia por 15 dias;</p> <p>2.Grupo Silimarina: recebeu Silimarina dissolvida em 0,5% de CMC-Na por</p>	<p>Em comparação com o grupo controle, os grupos de ratos APP/PS1 administrados com silibinina e silimarina: - maior tempo de permanência no quadrante alvo do que o grupo controle (P<0,01)- menos tempo para chegar ao local da plataforma após o treinamento. - atenuação dos déficits de memória; - Diminuição da carga da placa amiloide no cérebro; - Redução da diversidade da MI com efeitos regulatórios na MI sobre as abundâncias de espécies bacterianas associadas à DA.</p> <p>Os resultados indicam que tanto a administração oral de silimarina quanto de silibinina melhoram a memória espacial de camundongos APP / PS1; além disso, taxas bacterianas significativamente alteradas indicam que a regulação da microbiota intestinal por silimarina e silibinina pode contribuir para os efeitos contra a DA.</p>

		<p>gavagem (dosagem de 100 mg/kg) uma vez ao dia por 15 dias;</p> <p>3. Grupo Controle: não tratado;</p>	
--	--	--	--

Tabela 3: Resultados obtidos a partir da utilização de dietas/alimentos em estudos com modelos experimentais da doença de Alzheimer.

AUTOR / ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Jena <i>et al.</i> , 2018	<p>Investigar o efeito combinado de gordura e açúcar na saúde cognitiva. Período total de estudo: 10 meses. Período de administração das dietas: 3 semanas</p> <p>Estudo realizado com diferentes dietas oferecidas a dois grupos de camundongos machos C57BL/6 do tipo selvagem (WT) sem patógenos (GF)</p>	<p>Estudo experimental longitudinal comparativo. Administração de diferentes dietas para dois grupos de camundongos, com período de limpeza, do desmame até a eutanásia. O Grupo 1 recebeu a Dieta ocidental (WD) com elevado teor de gordura e sacarose. Grupo 2 recebeu o controle dietético (CD).</p>	<p>Efeitos da Dieta WD: - Desregulação da síntese de ácidos biliares; - Disbiose acompanhada por inflamação sistêmica; - Rebaixamento do nível de LTP no cérebro; - Ativação de ERK1/2; - Ativação de micróglia; - Redução da densidade pós sináptica-95 no cérebro; - Redução da plasticidade sináptica do hipocampo; Os resultados mostram que a ingestão de WD por 3 meses aumentou a sinalização inflamatória, sugerindo danos pós-sinápticos, o que evidencia neuroplasticidade reduzida e prejuízo à cognição.</p>
Polito <i>et al.</i> , 2018	<p>Investigar a associação entre o consumo de chá verde e preto e o risco reduzido de DA. Adultos com 65 anos ou mais (42,2% homens).</p> <p>Período do estudo: 2 anos (2014-2016)</p>	<p>Estudo prospectivo. Levantamento de prevalência com avaliação dos efeitos do consumo de quatro xícaras de chá verde ou preto por semana até duas (ou mais) xícaras ao dia, sobre as funções cognitivas em idosos com idade igual ou superior a 65 anos</p> <p>Avaliação cognitiva (Teste Miniexame do Estado Mental).</p>	<p>- Melhora da linguagem e da memória verbal. O estudo evidenciou a associação entre: Catequinas do chá verde, teaflavinas do chá preto e o risco reduzido de DA. A baixa prevalência de DA indicou que o consumo de chá verde e preto, a partir de quatro xícaras por semana, pode prevenir ou tratar os declínios cognitivos associados à neurodegeneração provocada pela DA.</p>

Tabela 4: Resultados obtidos a partir da utilização de dietas e alimentos em estudos com humanos com doença de Alzheimer.

AUTOR / ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
De La Rubia Ortí, et al., 2018.	Detectar alterações em funções cognitivas de pacientes com DA após dieta mediterrânea enriquecida com óleo de coco e determinar se há diferenças na cognição associadas ao estágio da doença ou sexo do paciente. O estudo foi composto por dois grupos de pacientes com DA: 1.Grupo controle (Ctrl); 1.Grupo Dieta Mediterrânea com óleo de coco (HD)	Estudo prospectivo, longitudinal, experimental, analítico, qualitativo, realizado em 44 pacientes institucionalizados com DA em estágios moderado a grave, divididos aleatoriamente em dois grupos homogêneos de 22 indivíduos. - Grupo Ctrl – Dieta comum - Grupo HD– Dieta mediterrânea enriquecida com 40 ml de óleo de coco não especificado Antes e após a intervenção com as dietas, os participantes foram submetidos a teste neuropsicológico (Tela de 7 Minutos). Período das dietas: 21 dias	- Grupo HD: - Obteve melhora na linha de base de memória episódica, orientação temporal e memória semântica. - Grupo CTRL: - Não exibiu alteração no desempenho do teste cognitivo. O estudo mostrou resultados benéficos da associação de óleo de coco à dieta mediterrânea isocalórica sobre a cognição de um grupo de pacientes com DA moderada a grave, sendo os efeitos mais evidentes em mulheres com DA em estado levemente moderado, embora outras melhorias também foram evidenciadas em homens com DA em estágio avançado.
Do Carmo <i>et al.</i> , 2020	Verificar se a <i>Passiflora edulis</i> é um produto seguro capaz de promover, simultaneamente, a adesão de cepas probióticas e inibir a adesão de patógenos.	Estudo longitudinal experimental, analítico com avaliação dos efeitos do extrato aquoso das folhas de <i>Passiflora edulis</i> sobre a adesão de três probióticos e quatro estirpes patogênicas às monocamadas Caco-2, modelo epitelial intestinal humano in vitro.	- Aumento da adesão de todas as cepas probióticas testadas em uma faixa de cerca de 150 a 880%; dependendo da cepa testada. - Redução da adesão para todas as espécies de cepas patogênicas testadas; O estudo evidenciou que, devido à sua ação antioxidante e preventiva contra processos inflamatórios no cólon in vivo, o extrato de <i>Passiflora edulis</i> mostrou-se um potencial produto modulador da microbiota, estimulando a adesão de bactérias probióticas e inibindo a adesão de cepas de patógenos.
	Identificar assinaturas específicas de MI associadas com MCI e investigar como essas assinaturas se correlacionam com biomarcadores de DA no líquido cefalorraquidiano (CSF) incluindo A β -40, A β -42 Tau total e tau-181 Grupo CN: 6 idosos cognitivamente normais	Estudo piloto randomizado, duplocego, longitudinal e monocêntrico comparando os efeitos das dietas MMKD (Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada) e AHAD (Dieta Americana) com 17	- Idosos com MCI, CN e com demência possuem sinais microbianos únicos; - Os idosos com MCI evidenciaram MI menos diversificada que os indivíduos CN; - A dieta MMKD alterou as taxas de bactérias do trato gastrointestinal e influenciou a concentração fecal de SCFAs; Os resultados indicaram que: - Os padrões alimentares podem exercer papel no aumento do risco da patologia DA; - A demência e DA estão associadas a padrões alimentares ricos em gordura saturada e carboidratos

<p>Nagpal <i>et al.</i>, 2019</p>	<p>(CN); Grupo MCI: 11 idosos com MCI.</p>	<p>participantes separados em dois grupos. Tempo total de Intervenção: 18 semanas Período das dietas: Intervenção composta por 3 etapas de 6 semanas cada, sendo, um período de 6 semanas com cada dieta intercalada por período de limpeza de 6 semanas. Excluídos participantes com comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas e uso de estatinas ou medicamentos antidiabéticos ou agentes com efeitos proeminentes de SNC (exceto antidepressivos e medicamentos da DA). Antes e após a intervenção das dietas, os participantes foram submetidos a teste cognitivo para avaliação da memória verbal, análise da concentração fecal de ácidos orgânicos e sua correlação com taxa bacteriana.</p>	<p>simples; - A MMKD tem eficácia comparável à dieta KD original; O estudo demonstrou que a MMKD é moduladora da MI e dos metabólitos microbianos, e evidenciou o efeito benéfico da intervenção cetogênica de 6 semanas na memória verbal de indivíduos com MCI.</p>
<p>Yang <i>et al.</i>, 2017</p>	<p>Investigar a associação entre o consumo de chá verde e preto e o risco reduzido de DA. Adultos com 65 anos ou mais (42,2% homens). Período do estudo: 2 anos (2014-2016)</p>	<p>Estudo prospectivo. Levantamento de prevalência com avaliação dos efeitos do consumo de quatro xícaras de chá verde ou preto por semana até duas (ou mais) xícaras ao dia, sobre as funções cognitivas em idosos com idade igual ou superior a 65 anos.</p>	<p>- Melhora da linguagem e da memória verbal. O estudo evidenciou a associação entre: Catequinas do chá verde, teaflavinas do chá preto e o risco reduzido de DA. A baixa prevalência de DA indicou que o consumo de chá verde e preto, a partir de quatro xícaras por semana, pode prevenir ou tratar os declínios cognitivos associados à neurodegeneração provocada pela DA.</p>

5. CONCLUSÃO

Esta revisão apresentou evidências atuais sobre a atividade do eixo intestino-cérebro por meio de diferentes vias com poucos estudos com seres humanos é uma limitação que dificulta os avanços na área.

Foi possível constatar que ocorre uma diminuição da diversidade das espécies de bactérias que compõem a microbiota humana na medida que a DA avança. Esse processo, chamado disbiose, é responsável por comprometer a permeabilidade intestinal, aumentando a translocação bacteriana e dos seus metabólitos, afetando diretamente o funcionamento adequado do eixo intestino cérebro, contribuindo com processos de neuroinflamação e neurodegeneração.

Por outro lado, pesquisas com diferentes tipos de dietas mostram que a alimentação balanceada pode ser benéfica, auxiliando a restabelecer a eubiose intestinal. Porém os estudos feitos in vitro e em animais sugerem que a alterações na microbiota intestinal tem papel na neuroinflamação e com isso pode desempenhar efeitos em neuropatologias, como a doença de Alzheimer.

Esses achados fornecem evidências de compostos e nutrientes potencialmente viáveis para prevenção e tratamento da DA.

Sabe-se que o envelhecimento já é um fator desencadeante deste processo, e que, somado a isso, uma dieta não saudável, rica em gorduras saturadas, prejudicam ainda mais essa composição microbiana intestinal, favorecendo que espécies patogênicas se fixem e se reproduzam, agravando um quadro neurodegenerativo, compatível com a evolução da doença.

Mesmo com estudos com humanos ainda muito discretos, os resultados obtidos por meio desta revisão bibliográfica podem trazer benefícios no que diz respeito, desde já, a hábitos alimentares e intervenções nutricionais com vistas à prevenção de um declínio cognitivo neurodegenerativo, e consequente prevenção da Doença de Alzheimer, ao mesmo tempo que podem trazer elucidacões que possam contribuir para futuras intervenções que sejam capazes de tratar os sintomas tão debilitantes da demência, ou mesmo retardar seu desenvolvimento, trazendo qualidade de vida aos indivíduos afetados e seus familiares.

REFERÊNCIAS

- ANGELUCCI F. *et al.*, **Antibióticos, microbiota intestinal e doença de Alzheimer.** *Journal of neuroinflammation*, v. 16, n. 1, pág. 1-10, 2019.
- ALBERT, M.S.; DeKosky, S.T.; Dickson, D.; Dubois, B.; Feldman, H.H.; Fox, N.C.; Gamst, A.; Holtzman, D.M.; Jagust, W.J.; Petersen, R.C.; Snyder, P.J.; Carrillo, M.C.; Thies, B.; Phelps, C.H. **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging/Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2011.
- AGAHI, A.; Hamidi, G.A.; Daneshvar, R.; Hamdieh, M.; Soheili, M.; Alinaghypour, A.; Esmaeili, T. S.M.; Salami, M. **Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial.** *Frontiers in Neurology.* 2018 Aug 15;9:662. doi: 10.3389/fneur.2018.00662. eCollection 2018. PMID: 30158897 [PubMed].
- ALVIM *et al.*, **O uso dos fármacos na qualidade de vida dos idosos com a doença de Alzheimer: uma revisão de literatura.** Out-2019 disponível em: ri.ucsal.br:8080/jspui/handle/prefix/1407.
- BHATTACHARJEE, S.; Lukiw, W.J. **Alzheimer's disease and the microbiome.** *Front Cell Neurosci.*2013;7:153. Published 2013 Sep 17. doi:10.3389/fncel.2013.00153 *Frontiers in Cellular Neuroscience.*2013;7:153 [PubMed].
- BARBOSA R.S.D. e Coelho M.A.V., **Probióticos e prebióticos: enfoque nos transtornos psiquiátricos – uma revisão sistemática** 27 nov 2019 doi: 10.1093 / nutrit / nuz080.
- BULGART *et al.*, **Molecular Neurodegeneration** (2020). 15:42 <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00378-4>.
- BÄUERL, C.; Collado, M.C.; Diaz, C.A.; Viña, J.; Pérez, M.G. **Shifts in gut microbiota composition in an APP/PSS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease during lifespan.** *Letters in Applied Microbiology.* 2018; 66(6):464-471. doi:10.1111 /lam.12882 [PubMed].
- CADONIC, C.; Sabbir, M.G.; Albeni, B.C. **Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease.** *Molecular Neurobiology.* 2016 Nov;53(9):6078- 6090. doi:10.1007/s12035-015-9515-5 [PubMed].
- CANEVELLI, M.; Lucchini, F.; Quarata, F.; Bruno, G.; Cesari, M. **Nutrition and Dementia: Evidences for Preventive Approaches?.** *Nutrients.* 2016; 8(3):144. Published 2016 Mar 4. doi:10.3390/nu8030144 [PubMed].
- CASTELLANO, C.A., Nugent, S.; Paquet, N.; Tremblay, S.; Bocti, C.; Lacombe, G.; Imbeault, H.; Turcotte, E.; Fulop, T.; Cunnane, S.C. **Lower brain 18Ffluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia.** *Journal of Alzheimer's Disease.*2015;43(4):1343-53. doi: 10.3233/JAD-141074. PMID: 25147107 [PubMed].
- CARVALHO *et al.*, **Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática.** *Jornal*

Brasileiro de Psiquiatria, Rio de Janeiro, 2016. DOI 10.1590/0047-20850000001422016 Nov 3. doi:10.2147/JIR.S86958 [PubMed].

CAO, L.; Tag, L.; Wang, H.F.; Jiangt,Zhu, X.C.; Luh. et al.: **Dietary Patterns. and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Molecular Neurobiology**. 2016; 53 (9): 6144-54. doi:10.1007/s12035-015-9516-4 [PubMed].

CUTULI, D. EDITORIAL: **Neuroprotection Mechanisms and their Potential Applications. Current Neuropharmacology**. 2017;15(4):458. doi: 10.2174/1570159X15999170208155946. PMID: 28497726; PMCID: PMC5543668.

CARDOSO, Sofia Alves; PAIVA, Isabel. **Nutrição e Alimentação na prevenção e terapêutica da Demência**. Acta Port Nutr, Porto , n. 11, p. 30-34, dez. 2017 . Disponível em <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2183-59852017000400005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 05 out. 2021.

CHAVES *et al.*, **Doença de Alzheimer. Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. Dementia & Neuropsychologia**. 2020; 5 (1): 21-33.]. ISSN: 1980-5764. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=339529025004>

CROTEAU, E.; Castellano, C.A.; Fortier, M. et al. **A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease**. Experimental Gerontology.2018;107:18-26. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.004 [PubMed].

DENIPOTE, Fabiana Gouveia; TRINDADE, Erasmo Benício Santos de Moraes; BURINI, Roberto Carlos. **Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon**. Arquivos de Gastroenterologia, v.47, n.1, p. 93-98, 2010.

DE LA RUBIA, Ortí J.E.; García-Pardo, M.P.; Drehmer, E. et al. **Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. Journal of Alzheimer's Disease**. 2018;65(2):577-587. doi:10.3233/JAD-180184 [PubMed].

DE SOUZA, L.C.; Teixeira, A.L. **Envelhecimento Patológico do Sistema Nervoso. Neuropsicologia do Envelhecimento**. 2013; (5) 100-13.

DUBOIS, B.; Hampel, H.; Feldman, H.H.; Scheltens, P.; Aisen, P.; Andrieu, S.; Bakardjian, H.; Benali, H.; Bertram, L.; Blennow, K.; Broich, K.; Cavado, E.; Crutch, S.; Dartigues, J.F.; Duyckaerts, C.; Epelbaum, S.; Frisoni, G.B.; et al., **Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"**; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002. PMID: 27012484; PMCID: PMC6417794 [PubMed].

FULOP T. *et al.*, **Can an infection hypothesis explain the beta Amyloide hypothesis of Alzheimer's disease? Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, p. 224, 2018.

FERNANDES S G; Andrade J; Siqueira M., **Revisão sobre a Doença de Alzheimer: Diagnóstico, evolução e cuidados Psicologia, Saúde e Doenças**, vol. 18, núm. 1, 2017, pp. 131-139 Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde Lisboa, Portugal.

FERNANDO, W.M.A.D.B.; Somaratne, G.; Goozee, K.G.; William, S.; Singh, H.; Martins, R.N.; **Diabetes and Alzheimer's Disease: Can Tea Phytochemicals Play a Role in Prevention?** Journal of Alzheimer's Disease. 2017;59(2):481-501. doi: 10.3233/JAD-161200. PMID: 28582855 [PubMed].

FREITAS, A.; Da Paz, J.A.; Casella, E.B. & Marques-Dias, M.J. Ketogenic diet for **the treatment of refractory epilepsy: a 10 year experience in children.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2007 65(2b), 381–384. doi:10.1590/s0004-282x2007000300003 [SCIELO].

FORYTHE *et al.* **Mood and gut feelings.** Brain, Behavior, and Immunity 24:9-16, 2010.

FRIEDLAND, R. P. **Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration.** Journal of Alzheimer's Disease. 2015;45(2):349-62. doi: 10.3233 /JAD-142841. PMID: 25589730 [PubMed].

GAO, K.; PI, Y.; MU, C.L.; PENG, Y.; HUANG, Z.; ZHU, W.Y. **Antibiotics-induced modulation of large intestinal microbiota altered aromatic amino acid profile and expression of neurotransmitters in the hypothalamus of piglets.** Journal of Neurochemistry. 2018;146(3):219-234. doi:10.1111/jnc.14333 [PubMed].

GEISER R.J., Chastain S.E., Moss M.A. Regulation of Bace1 mRNA expression in **Alzheimer's disease by green teacatechins and black tea theaflavins.** Biophys. J. 2017; 112 (Suppl. 3):362a. doi: 10.1016/j.bpj.2016.11.1965. [CrossRef] [Google Scholar].

GONÇALVES, M. A. P. **Microbiota - implicações na imunidade e no metabolismo. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.**

GU, Y.; Scarmeas, N. **Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging.** Current Alzheimer Research. 2011 Aug;8(5):510-9. doi:10.2174/1567205117963918 36. PMID: 21605048; PMCID: PMC3283139 [PubMed].

GENTILE, C.L.; Weir, T.L. **The gut microbiota at the intersection of diet and human health.** Science (New York NY). 2018; 362:776-780 doi: 10.1126/science.aau5812. [PubMed].

GAO, K.; PI, Y.; MU, C.L.; PENG, Y.; HUANG, Z.; ZHU, W.Y. **Antibiotics-induced modulation of large intestinal microbiota altered aromatic amino acid profile and expression of neurotransmitters in the hypothalamus of piglets.** Journal of Neurochemistry. 2018;146(3):219-234. doi:10.1111/jnc.14333 [PubMed].

GUIDALI F. A., **Gut microbiota: Influences on Depression.** Lages, SC. 2019.

GENEROSO JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. **O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro em transtornos neuropsiquiátricos.** Braz J Psychiatry. 2021; 43: 293-305. [http://dx.doi.org/ 10.1590/1516-4446-2020-0987](http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987).

GONÇALVES, M. A. P. **Microbiota - implicações na imunidade e no metabolismo. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014.**

HUANG LS, Kong C, Gao RY, Yan X, Yu HJ, Wen B, et al. **Analysis of fecal microbiota in patients with functional constipation undergoing treatment with synbiotics.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Germany: *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; 2018 Mar;37(3):555–63.

HERNANDEZ- NARANJO, YDALSYS e PEREZ-PRADO, LAY YAMILA . **Cuidado ao paciente com doença de Alzheimer.** *AMC* [online]. 2021, vol.25, n.1, e7299. Epub 01 de fevereiro de 2021. ISSN 1025-0255.

REQUEJO - HERNANDO, Virgílio. **Nutrición y deterioro cognitivo.** *Nutrición Hospitalaria.* 2016 Jul 12;33(Suppl 4):346. Spanish. doi: 10.20960/nh.346. PMID: 27571865 [PubMed].

HU, X.; Wang, T. & Jin, F. **Alzheimer's disease and gut microbiota.** *Science China Life Sciences* 2016; 59(10) 1006–1023. doi:10.1007/s11427-016-5083-9 [PubMed].

JENA, P.K.; Sheng, L.; Di Lucente, J.; Jin L.-W.; Maezawa, I.; Wan, Y.-Jy. **Dysregulated bile acid synthesis and dysbiosis are implicated in Western diet-induced systemic inflammation microglial activation and reduced neuroplasticity.** *FASEB Journal.* 32 2866-2877 (2018). www.fasebj.org [PubMed].

JARBRINK-SEHGAL, Ellionore, and Anna Andreasson. **“The gut microbiota and mental health in adults.”** *Current opinion in neurobiology* vol. 62 (2020): 102-114. doi:10.1016/j.conb.2020.01.016.

JENA, P.K.; Sheng, L.; Di Lucente, J.; Jin L.-W.; Maezawa, I.; Wan, Y.-Jy. **Dysregulated bile acid synthesis and dysbiosis are implicated in Western diet induced systemic inflammation microglial activation and reduced neuroplasticity.** *FASEB Journal.* 32 2866-2877 (2018). www.fasebj.org [PubMed].

JASPER P; Trentadue, G; Haveman, J W; Dijkstra, G ; Harmsen, H; Olinga, A **mudança da microbiota durante a preservação do intestino.** 5d junho de 2019 - Volume 101 - Edição 6S2 - p S115 doi: 10.1097/01.tp.0000521456.1970.

KAREB O, Aïder M. **Whey and Its Derivatives for Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Functional Foods: a Critical Review.** *Probiotics Antimicrob Proteins.* *Probiotics and Antimicrobial Proteins*; 2018;1–22.

KÖHLER, C.A.; Maes, M.; Slyepchenko, A.; Berk, M.; Solmi, M.; Lanctôt, K.L.; Carvalho, A.F. **The Gut-Brain Axis Including the Microbiome Leaky Gut and Bacterial Translocation: Mechanisms and Pathophysiological Role in Alzheimer's Disease.** *Current Pharmaceutical Design.* 2016; 22(40):6152-6166. doi: 10.2174/1381612822666160907093807. PMID: 27604604 [PubMed].

KANDIMALLA, R.; Thirumala, V.; Reddy, P.H. **Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal.** *Biochimica et Biophysica Acta. Mol Basis Disease.* 2017 May;1863(5):1078-1089. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27567931; PMCID: PMC5344773 [PubMed].

KINNEY JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al: **Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* (NY) 4:575–590, 2018. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014.

LESKO, L. J. AND ATKINSON, A. J., JR. **Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation**, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 347-366. (2001).

KANDIMALLA, R.; Thirumala, V.; Reddy, P.H. **Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal.** *Biochimica et Biophysica Acta. Mol Basis Disease*. 2017 May;1863(5):1078-1089. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27567931; PMCID: PMC5344773 [PubMed].

LOMBARDI, V.; DE MEIRLEIR, K.; SUBRAMANIAN, K.; NOURANI, S.; DAGDA, R.; DELANEY, S.; PALOTÁS, A. - **Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and euroinflammatory disease.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*. ISSN 0955-2863. 61(2018) 1–16.

LIN, C.; Zhao, S.; Zhu, Y.; Fan, Z.; Wang, J.; Zhang, B.; Chen, Y. **Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease.** *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2019 Oct 24;17:1309-1317.eCollection. Published 2019 Oct 24. doi: 10.1016/j.csbj.2019.09.008. PMID: 31921396; PMCID: PMC6944716 [PubMed].

MEDEIROS C, Costa T. **Recuperação da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas.** *Revista de ciências médicas e biológicas*, v.19, n. 2, p. 342-346, 2020.

M De la Fuente. **An Microbiota Probióticos Prebióticos.** 2020;1(1):47-53. Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología. Universidad Complutense de Madrid.

MAYER, E. A., **Gut feelings:the emerging biology of gut and brain communication.** *Nature Reviews* 12:453-466 (2011).

MORRIS, J.K.; Honea, R.A.; Vidoni, E.D.; Swerdlow, R.H.; Burns, J.M. **Is Alzheimer's disease a systemic disease?** *Biochimica et Biophysica Acta* 2014 Sep;1842(9):1340-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.04.012. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24747741; PMCID: PMC4126236 [PubMed].

NATH A, Haktanirlar G, Varga Á, Molnár MA, Albert K, Galambos I, et al. **Biological activities of lactose-derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system.** *Med*. 2018;54(2).

NAGPAL, R.; Neth B.J.; Wang, S.; Craft, S.; Yadav, H. **Modified Mediterraneanketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in subjects with mild cognitive impairment.** *EBioMedicine* 2019; Sep; 47:529-542. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032.Epub 2019 Aug 30. PMID: 31477562; PMCID: PMC6796564 [PubMed].

OKADA BTT, Silva JF de SG. **Efeitos terapêuticos dos probióticos para o controle de doenças do trato gastrointestinal.** 2015 [cited 2018 Nov 2];1–23. Availablefrom: <http://www.bibliotecadigital.funvicpinda.org.br:8080/jspui/bitstream/123456789/413/1/OkadaSilva.pdf>.

M DIAS *et al.*, **Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges.** *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2020, v. 42,

n. 4 [Accessed 3 October 2021] , pp. 431-441. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>>. Epub 24 Jan 2020. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Relatório Mundial de Demência**. Genebra: OMS, 2021. ONU - Organização das Nações Unidas. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

JARBRINK-SEHGAL E, ANDREASSON A. **The gut microbiota and mental health in adults**. *Curr Opin Neurobiol*. 2020 Jun;62:102-114. doi: 10.1016/j.conb.2020.01.016. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32163822.

PAIS *et al.*, **Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges**. *Brazilian Journal of Psychiatry* [online]. 2020, v. 42, n. 4 [Accessed 3 October 2021] , pp. 431-441. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>>. Epub 24 Jan 2020. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>.

PEI M, Wei L, Hu S, Yang B, Si J, Yang H, et al. **Probiotics, prebiotics and synbiotics for chronic kidney disease: Protocol for a systematic review and meta-analysis**. *BMJ Open*. 2018;8(7):1–5.

PRINCE, M.; Albanese, E.; Guerchet, M.; Prina, M. **Nutrition and Dementia: A review of available research**. London: **Alzheimer's Disease International**. 2014 [SCIELO].

PISTOLLATO, F.; Sumalla, C.S.; Elio, I.; Masias, V.M.; Giampieri, F.; Battino, M. **Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease**. *Nutrition Reviews*. 2016 Oct;74(10):624-34. doi: 10.1093/nutrit/n uw023.PMID: 27634977 [PubMed].

POLITO, C.A.; Cai, Z.Y.; Shi, Y.L.; Li, X.M.; Yang, R.; Shi, M.; Li, Q.S.; Ma, S.C.; Xiang, L.P.; Wang, K.R.; Ye, J.H.; Lu, J.L.; Zheng, X.Q.; Liang, Y.R. **Association of Tea Consumption with Risk of Alzheimer's Disease and Anti-Beta-Amyloid Effects of Tea**. *Nutrients*. 2018 May 22;10(5):655. doi: 10.3390/nu10050655. PMID: 29789466; PMCID: PMC5986534 [PubMed].

QUIGLEY, E.M.M. **Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases**. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017; Oct 17;17(12):94. doi: 10.1007/s11910-017-0802-6 [PubMed].

RIJKE TJ, Doting MHE, van Hemert S, De deyn PP, van Munster BC, Harmsen HJM e Sommer IEC (2022) **Uma Revisão Sistemática sobre os Efeitos de Diferentes Tipos de Probióticos em Estudos da Doença de Alzheimer Animal**. *Frente. Psiquiatria* 13:879491. doi: 10.3389/fpsy.2022.879491.

RUBIO-PEREZ, J.M.; Albaladejo, M.D.; Zafrilla, P.; Vidal-Guevara, M.L.; Morillas-Ruiz J.M. **Effects of an antioxidant beverage on biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's patients**. *European Journal of Nutrition*. 2016; 55(6):2105-2116. doi:10.1007/s00394-015-1024-9 [PubMed].

SHARBBIR *et al.*, **Conversa cruzada entre intestino e cérebro na doença de Alzheimer: o papel das estratégias de modulação da microbiota intestinal Nutrientes**. 2021 fevereiro; 13(2): 690.Publicado online em 21 de fevereiro de 2021.

SOLFRIZZI, V.; Panza, F.; Capurso, A. **The role of diet in cognitive decline.** *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. 2003 Jan;110(1):95-110. doi: 10.1007/s00702-002-0766-8. PMID: 12541015 [PubMed].

SILVA, Amanda Moreira Da. REIS, Wander Parente Dos. CORREIA, Aline Roepke Loss. **Doença De Alzheimer: A Importância Do Diagnóstico Precoce.** *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 06, Ed. 05, Vol. 08, pp. 136-153. Maio de 2021. ISSN: 2448-0959.

SHERWIN *et al.*, **Microbiota and the social brain.** *Science*, v. 366, p. 6465, 2019.

SOCHOCKA, M.; Donskow-Łysoniewska, K.; Diniz, B.S.; Kurpas, D.; Brzozowska, E. & Leszek, J. **The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review.** *Molecular Neurobiology*. 2019 Mar;56(3):1841-1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936690; PMCID: PMC6394610 [PubMed].

SWAMINATHAN, A.; Jicha, G.A. **Nutrition and prevention of Alzheimer's Dementia.** *Front Aging Neuroscience*. 2014; 6:282. Published 2014 Oct 20. doi: 10.3389/fnagi.2014.00282 [PubMed].

SHEN, L.; Liu, L.; Ji, H.F. **Alzheimer's disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state.** *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;56(1):385–390. doi:10.3233/JAD-160884. PMID: 27911317 [PubMed].

SOCHOCKA, M.; Donskow-Łysoniewska, K.; Diniz, B.S.; Kurpas, D.; Brzozowska, E. & Leszek, J. **The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review.** *Molecular Neurobiology*. 2019 Mar;56(3):1841-1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936690; PMCID: PMC6394610 [PubMed].

SILVESTRE C., **O diálogo entre o cérebro e o intestino – Qual o papel dos probióticos?** repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26287/1/CarinaRFSilvestre.2015.

VIDOR, R.C.; Sakae, T.M.; Magajewski, F.R.L. **Mortalidade por doença de Alzheimer e desenvolvimento humano no século XXI: um estudo ecológico nas grandes regiões brasileiras.** *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2019; 48(1): 94-107. LILACS-Express | ID: biblio-1023418. Biblioteca responsável: BRI966.

VOGT, N.M.; Kerby, R.L.; Dill-Mcfarland, K.A.; Harding, S.J.; Merluzzi, A.P.; Johnson, S.C.; Carlsson, C.M.; Asthana, S.; Zetterberg, H.; Blennow, K.; Bendlin, B.B.; Rey, FE. **Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease.** *Scientific Reports* 2017. Oct 19;7(1):13537. doi: 10.1038/s41598-017-13601-y. PMID: 29051531; PMCID: PMC 5648830 [PubMed].

WILLETT, W.C.; Sacks, F.; Trichopoulou, A.; Drescher, G.; Ferro-Luzzi, A.; Helsing, E.; Trichopoulos, D. **Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating.** *American Journal of Clinical Nutrition*. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S. doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S. PMID: 7754995 [PubMed].

WEBER *et al.*, **Nutrição e doença de Alzheimer no idoso: uma revisão.** *Estud. interdiscipl. envelhec.*, Porto Alegre, v. 24, n. 3, p. 45-61, 2019 disponível em: seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/view/85168/57061.

WESTFALL, S.; Iqbal, U.; Sebastian, M. & Pasinetti, G.M. **Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease.** Progress in Molecular Biology and Translational Science 2019; 168:147-181. doi:10.1016/bs.pmbts. 2019.06.013 [PubMed].

WU *et al.*, **Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in Drosophila.** Nature Communications. 2017 DOI 8. 10.1038/s41467-017-00040-6.

WEBER, I.T.S.,Conte, F.A.,Busnello, M.B.,& Franz, L.B.B. **Nutrição e doença de Alzheimer no idoso: Uma Revisão. Estudo interdisciplinar no envelhecimento,** 24 (3), 45-61, 2019.

YANG, Y.H.; Cheng, G.W.; RONG, S.; ZHU, H.L.; CHEN, D.; YANG, B.; LI, W.F. **A cross-sectional study on mild cognitive impairment among the elderly in communities of Huangshi City.** China. Journal Disease. Control Prev. 2017 21 67–771.

ZHANG, Z-H.; Chen, C.; Wu, Q-Y.; Zheng, R.; Liu, Q.; Ni, J.Z.; Hoffmann, P.R.; Song, G.L. **Selenomethionine reduces the deposition of β -amyloid plaques by modulating β -secretase and enhancing selenoenzymatic activity in a mouse model of Alzheimer's disease.** Metallomics 2016; 8(8):782-789. doi:10.1039/c6mt00117c [PubMed].

ZILLY, A. *et al.*, **Microbioma Intestinal e doenças neurais: revisão integrativa da literatura.** Journal of biology & pharmacy and agricultural manegement, v. 17, n. 2, 2021.