

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

A RELAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA

BRUNA ALIEVI

CAXIAS DO SUL
2023

BRUNA ALIEVI

**A RELAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção de título Bacharel (a) em
Biomedicina na Universidade de Caxias do
Sul.

Orientador: Prof^o Rafael Colombo

CAXIAS DO SUL

2023

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva que afeta as funções cognitivas e da memória, representando até 70% dos casos de demência em idosos no mundo. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas vivam com demência em todo o mundo, e esse número pode triplicar até 2050, especialmente em países de baixa e média renda, que já concentram dois terços das pessoas com demência. A DA, devido ao envelhecimento da população, tem crescido exponencialmente, representando um desafio urgente de saúde pública no século XXI. Fatores genéticos, ambientais e neuroinflamação desempenham um papel significativo na sua etiologia. Além das alterações citadas, outros fatores envolvidos com a sua etiologia começam a ganhar mais atenção da comunidade científica. Dentre esses fatores, destacam-se as alterações na microbiota intestinal e sua possível relação com a DA, que influenciam a gravidade da doença através da neuroinflamação exacerbada e a comunicação pelo eixo microbiota-cérebro. Esta revisão sistemática visa analisar as alterações no perfil da microbiota intestinal de indivíduos com a DA em comparação com indivíduos saudáveis. Os resultados mostram que o desequilíbrio na microbiota está associado ao desenvolvimento e progressão da DA. A produção da proteína beta-amilóide (A β) e a disfunção mitocondrial são centrais na patogênese, levando ao estresse oxidativo e ao desequilíbrio do cálcio intracelular. Receptores acoplados à proteína G e a hiperativação da via mTOR também são importantes devido ao acúmulo de A β . Este achado sugere que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante na patogênese da DA, abrindo novas perspectivas para a identificação de biomarcadores e desenvolvimento de intervenções terapêuticas. Assim, este estudo contribui para a compreensão da relação entre a saúde intestinal e a neurodegeneração, indicando que a modulação da microbiota intestinal pode ser uma estratégia promissora para o diagnóstico precoce e tratamento da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; microbiota intestinal; demência; neuroinflamação; eixo intestino-cérebro.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects cognitive and memory functions, accounting for up to 70% of dementia cases in the elderly worldwide. It is estimated that around 50 million people live with dementia globally, and this number could triple by 2050, especially in low- and middle-income countries, which already account for two-thirds of dementia cases. Due to population aging, AD has been growing exponentially, representing an urgent public health challenge in the 21st century. Genetic, environmental factors, and neuroinflammation play a significant role in its etiology. In addition to these factors, other aspects related to its etiology are gaining more attention from the scientific community. Among these, alterations in the gut microbiota and its possible relationship with AD stand out, as they influence the severity of the disease through exacerbated neuroinflammation and communication via the microbiota-gut-brain axis. This systematic review aims to analyze changes in the intestinal microbiota profile of individuals with AD compared to healthy individuals. The results show that an imbalance in the microbiota is associated with the development and progression of AD. The production of beta-amyloid protein ($A\beta$) and mitochondrial dysfunction are central to the pathogenesis, leading to oxidative stress and intracellular calcium imbalance. G protein-coupled receptors and the hyperactivation of the mTOR pathway are also important due to $A\beta$ accumulation. This finding suggests that the intestinal microbiota may play a significant role in the pathogenesis of AD, opening new perspectives for the identification of biomarkers and the development of therapeutic interventions. Thus, this study contributes to the understanding of the relationship between gut health and neurodegeneration, indicating that modulation of the intestinal microbiota could be a promising strategy for the early diagnosis and treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's Disease; intestinal microbiota; dementia; neuroinflammation; gut-brain axis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	8
2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	8
2.3 ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	8
2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO.....	9
2.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	9
2.6 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS.....	10
3. RESULTADOS.....	11
3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	12
3.2 NÍVEL EDUCACIONAL E OCUPAÇÃO NO EMPREGO.....	13
3.3 GRAVIDADE DA DOENÇA E SUBGRUPOS CLÍNICOS.....	13
3.4 ANÁLISE DA MICROBIOTA INTESTINAL.....	14
3.5 PERFIS METABÓLICOS.....	17
3.6 ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS.....	17
3.7 POTENCIAIS BIOMARCADORES E INTERVENÇÕES.....	17
4. DISCUSSÃO.....	18
4.1 IMPLICAÇÕES DAS ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	18
4.2 RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES MICROBIANAS E MARCADORES CLÍNICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	18
4.3 POTENCIAIS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS BASEADAS NA MICROBIOTA INTESTINAL.....	19
4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
4.5 LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FUTURAS.....	20
REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa devastadora que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, representando aproximadamente 70% dos casos de demência em idosos. Com o aumento da expectativa de vida global, a prevalência da DA tem crescido exponencialmente, impondo desafios não apenas para os indivíduos afetados, mas também para suas famílias e a sociedade em geral. (LIVINGSTON et al., 2017) A complexidade e o impacto socioeconômico da DA são evidenciados pela sua capacidade de comprometer a qualidade de vida dos idosos e demandar recursos substanciais em termos de cuidados de saúde e suporte social. Embora muitos avanços tenham sido feitos na compreensão dos aspectos clínicos e patológicos da DA, a causa exata e os mecanismos subjacentes da doença ainda não são completamente compreendidos. Recentemente, a microbiota intestinal tem emergido como um possível fator influenciador na patogênese da DA.

A DA é caracterizada por uma deterioração progressiva das funções cognitivas e da memória, juntamente com o comprometimento das atividades diárias e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais. Essa complexidade clínica adiciona uma camada de dificuldades aos esforços de tratamento e gerenciamento da doença. (ZHAO, 2020) A identificação precoce, os avanços científicos contínuos e a implementação de estratégias abrangentes são cruciais para enfrentar os crescentes desafios impostos pela expansão da incidência da DA na sociedade contemporânea. (JACK et al., 2010) Os estágios clínicos da DA, divididos em pré-clínico, comprometimento cognitivo leve e demência, representam marcos importantes na progressão da doença. A transição para a demência é um ponto crítico em que as intervenções terapêuticas podem oferecer benefícios significativos, retardando ou até mesmo revertendo o curso da DA em alguns casos. (SPERLING et al., 2011)

O diagnóstico precoce e preciso da DA é essencial para a implementação de intervenções terapêuticas e de suporte adequado. Métodos de imagem cerebral e avaliações cognitivas têm sido aprimorados para possibilitar a detecção precoce e diferenciar a DA de outras formas de demência. (ALBERT et al., 2011) Além disso, pesquisas estão em andamento para identificar biomarcadores que possam auxiliar no diagnóstico precoce e no acompanhamento da progressão da doença.

Entre os biomarcadores estudados e relacionados com a DA estão as alterações na microbiota intestinal. A comunicação bidirecional entre o eixo microbiota-cérebro, desempenha um papel fundamental na saúde cerebral e pode influenciar a gravidade da DA. Estudos recentes revelam alterações significativas na microbiota intestinal de pacientes com DA, sugerindo um potencial papel causal na patogênese da doença. Essas descobertas destacam a importância do eixo intestino-cérebro na comunicação entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central. Abrindo portas para novas abordagens terapêuticas e uma compreensão mais profunda das bases biológicas da DA. (ALBERT et al., 2011)

Nesse contexto, esta revisão sistemática tem como objetivo analisar as alterações na composição da microbiota intestinal em indivíduos com DA, contribuindo para uma

compreensão mais abrangente da relação entre a microbiota intestinal e a patogênese da doença. Utilizando diretrizes estabelecidas e uma estratégia de busca sistemática, buscamos identificar e sintetizar as evidências disponíveis sobre as alterações no perfil genômico da microbiota intestinal de indivíduos acometidos pela DA em comparação à indivíduos saudáveis. A necessidade desta revisão se justifica pela crescente evidência de que o eixo intestino-cérebro pode desempenhar um papel crucial na patogênese da DA, e pela necessidade de consolidar essas evidências para melhor compreender essas mudanças, identificar lacunas no conhecimento atual e direcionar pesquisas futuras. Compreender essa relação pode abrir novas vias para intervenções terapêuticas e auxiliar profissionais de saúde e formuladores de políticas públicas na elaboração de estratégias mais eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção da DA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão foi registrada no *PROSPERO* e segue as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A questão de pesquisa foi desenvolvida através da estratégia *PECOS (Patient, Exposure, Comparators, Outcome, Study Design)*. Os estudos foram elegíveis quando apresentaram (1) amostra de população adulta com maior de 18 anos; (2) sujeitos diagnosticados com Doença de Alzheimer; (3) comparados com sujeitos sem a doença/controle; (4) que realizaram análises da microbiota intestinal, medidas de diversidade e abundância; (5) apenas estudos observacionais; e (6) estudos intervencionistas que contenham um grupo controle. Os estudos de revisões sistemáticas, capítulos de livros, resenhas, teses/dissertações, estudos que apresentam pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer associada a outros transtornos mentais e com doenças inflamatórias crônicas foram excluídos desta revisão sistemática. Foram excluídos os estudos que não contemplarem todos os critérios de elegibilidade.

2.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada com foco na língua inglesa e sem restrições de ano de publicação. Os estudos foram selecionados em março de 2024 na base de dado do *PubMed*. As listas de referências de todos os artigos incluídos foram examinadas para identificar outros estudos elegíveis. Realizamos buscas manuais nos documentos que citam qualquer um dos estudos inicialmente incluídos em nossa revisão, bem como nos artigos incluídos em revisões sistemáticas anteriores.

2.3 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Para a busca nos bancos de dados utilizamos os seguintes *Mesh-Terms*: “*Alzheimer Disease*” OR “*Gastrointestinal Microbiome*” OR “*Gut Microbiome*” OR “*Gastrointestinal Microbiota*” OR “*Gastric Microbiome*” OR “*Intestinal Microbiome*” OR “*Brain-Gut Axis*”.

2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO

O processo de triagem foi dividido em três etapas. Na primeira etapa, os artigos duplicados foram eliminados por meio do *software Rayyan*®. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos por cada revisor (cinco) e foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Por último, todos os artigos incluídos e considerados relevantes foram avaliados através da leitura completa do texto. A lista de referências foi revisada e os estudos potencialmente relevantes foram avaliados quanto à elegibilidade para garantir que todos os estudos que atendam aos critérios de inclusão sejam incluídos.

2.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Para esta etapa, coletamos as seguintes informações: (1) os autores e data do estudo; (2) população (ou seja, número de sujeitos e suas características); (3) características clínicas da população em estudo, (4) desenho do estudo, (5) métodos de coleta, sequenciamento e análise de dados da microbiota intestinal; (6) e dados de resultados da microbiota intestinal (por exemplo, diversidade alfa e beta, descobertas taxonômicas nos níveis de filo, família e gênero). Como desfechos primários foram avaliadas as medidas da composição da microbiota intestinal em nível comunitário (diversidade alfa e beta) e descobertas taxonômicas nos níveis de filo, família e gênero (abundância relativa).

A diversidade alfa fornece um resumo da comunidade microbiana em amostras individuais e pode ser comparada entre grupos para avaliar o papel de um fator específico (neste caso, relação com a Doença de Alzheimer) na riqueza (número de espécies) e na uniformidade (quão bem cada espécie é representada) na amostra. Essa análise nos permite entender como a presença ou ausência de determinadas espécies microbianas está associada à condição de Alzheimer, examinando como a diversidade de espécies varia entre os grupos de pacientes e de controle.

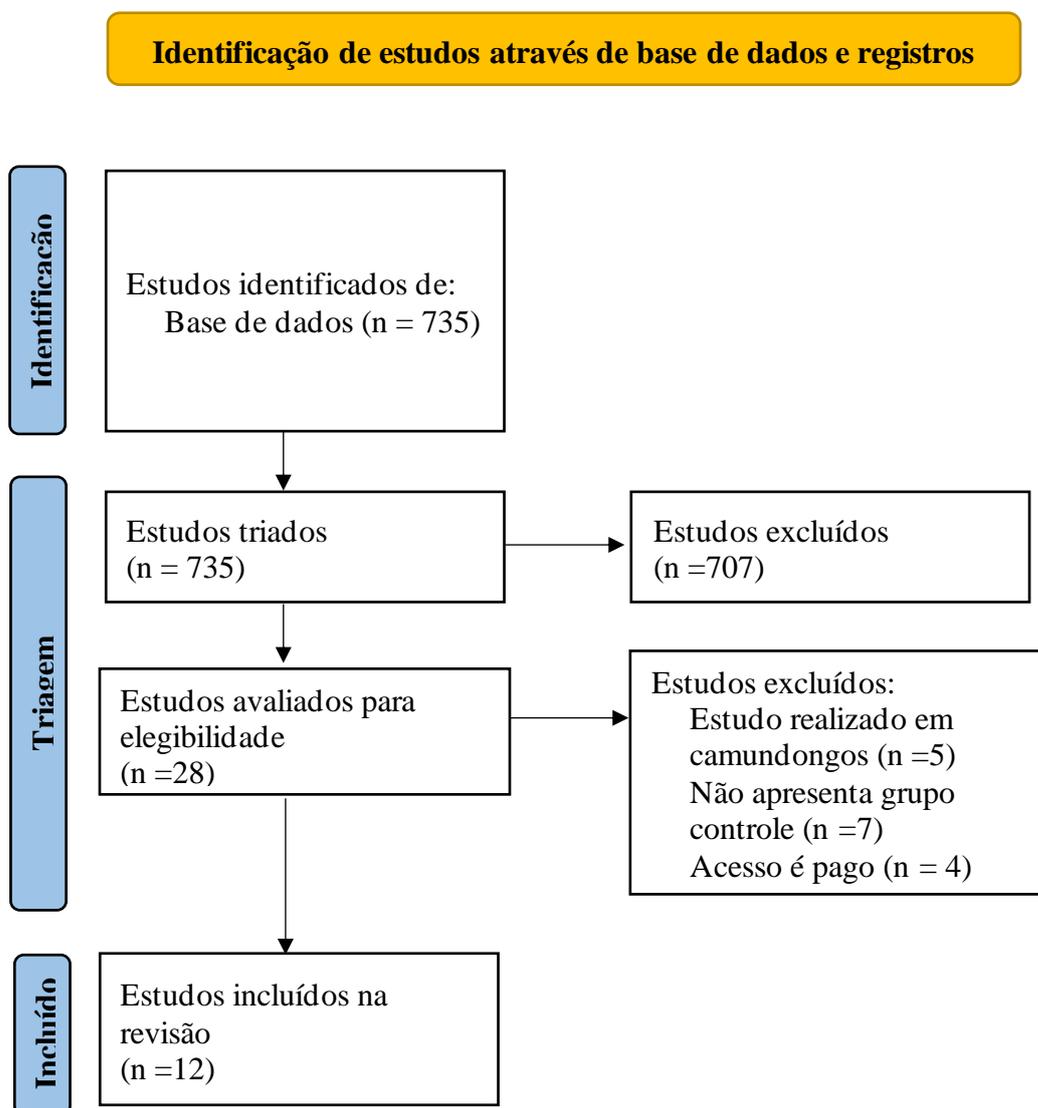
A diversidade beta é uma medida de diversidade interindividual (entre amostras) que avalia a similaridade das comunidades em comparação com as demais amostras analisadas. Esta análise permite-nos ver se as amostras de pacientes se agrupam de forma significativamente diferente (ou seja, com pouca ou nenhuma sobreposição) em comparação com as amostras de participantes do grupo controle, ou se se sobrepõem, sugerindo assim que os dois grupos não são distintos. As amostras do grupo controle foram definidas como os indivíduos sem a condição patológica (Doença de Alzheimer).

2.6 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi verificada através da escala *Quality Assessment of Case-Control Studies* desenvolvida pela *National Heart, Lung and Blood Institute*.

3 RESULTADOS

Nesta revisão sistemática, foram analisados 735 artigos, dos quais foram triados 28 estudos e 12 deles foram incluídos na revisão para compreender as características clínicas, demográficas e microbiológicas dos pacientes com Doença de Alzheimer (DA) em comparação aos controles saudáveis.



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. doi: 10.1136/bmj.n71.

3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Os dados demográficos revelaram que a média de idade dos pacientes com DA variou de 68 a 80,05 anos, destacando a natureza predominantemente idosa da doença. Quanto à distribuição de gênero, observou-se uma variabilidade significativa, com proporções de homens nos estudos variando de 30% a 71,8%. Essas variações podem refletir diferenças na prevalência da DA entre os sexos, sendo as mulheres ligeiramente mais propensas a desenvolver a doença, possivelmente devido à maior longevidade.

TABELA 1: Dados demográficos dos grupos de pacientes dos estudos incluídos.

Artigo	Participantes	Média de idade	Homens (%)	Educação (%)	Empregado (%)
(CHEN et al., 2022)	Controles n= 40 Demência leve da DA n= 43 Demência moderada da DA n = 89	76,27	64	71,8	-
(FERREIRO et al., 2023)	Controle n= 115 DA pré-clínica n= 49	78,49	49 24	82,77	-
(HARAN et al., 2019)	Controle n=51 DA n= 24 Outras demências n= 33	80,05	50	-	-
(KAIYRLY KYZY et al., 2022)	Controle n= 43 DA n= 41	68	45,4	-	-
(LASKE et al., 2022)	Controle n= 100 DA n= 75	69,8	49,71	-	-
(LIU et al., 2019)	Controle n= 32 MCI n= 32 DA n= 33	74,09	50,51	9,32	-

(UEDA et al., 2021)	Controle n= 21 MCI n= 15 DA n 7	78,5	37,20	-	-
(VOGT et al., 2017)	Controle n= 25 DA n= 25	70,3	30	-	-
(WANAPA ISAN et al., 2022)	Controle n= 20 MCI n= 12 DA n= 20	71,17	47,30	12,4	-
(WU et al., 2021)	Controle n= 28 MCI n= 22 DA n=27	72,8	54,54	9	-
(YILDIRIM et al., 2022)	Controle n= 51 MCI n= 27 DA n= 47	69,2	41,6	7,3	-
(ZHU et al., 2022)	Controle n= 94 MCI n= 125 DA n= 83	73,8	38,1	11,3	-

Legenda: Grupo controle (Controle), Grupo Doença de Alzheimer (DA) e Comprometimento cognitivo leve (MCI).

3.2 NÍVEL EDUCACIONAL E OCUPAÇÃO NO EMPREGO

Embora muitos estudos não tenham fornecido dados detalhados sobre nível educacional e a ocupação no emprego, entre os estudos que incluíram essas informações, foi observado que a porcentagem de participantes empregados era geralmente baixa, refletindo o impacto debilitante da DA nas funções cognitivas e capacidade de trabalho.

3.3 GRAVIDADE DA DOENÇA E SUBGRUPOS CLÍNICOS

A gravidade da DA foi categorizada em diferentes estágios, incluindo pré-clínico, demência leve, moderada, avançada e comprometimento cognitivo leve (MCI). Estudos destacaram diferenças significativas na composição da microbiota intestinal entre esses estágios, sugerindo uma correlação potencial entre a severidade da doença e alterações microbiológicas (FERREIRO et al., 2023). Pacientes com DA apresentaram um declínio cognitivo significativo, medido por pontuações no Mini Exame do Estado Mental

(MEEM) e na Escala de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). Os controles saudáveis apresentaram pontuações mais altas (MEEM: 27,1), enquanto pacientes com DA pontuaram significativamente mais baixo (MEEM: 16,9) (LASKE et al., 2022)

3.4 ANÁLISE DA MICROBIOTA INTESTINAL

A análise da microbiota intestinal revelou padrões distintos entre os pacientes com DA e controles saudáveis. A diversidade alfa, que mede a riqueza e uniformidade das espécies microbianas, foi significativamente menor em pacientes com DA, indicando uma disbiose intestinal. A diversidade beta mostrou que as comunidades microbianas dos pacientes com DA eram significativamente diferentes das dos controles saudáveis (CHEN et al., 2022). *Firmicutes* foram mais abundantes nos grupos controle, enquanto *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* foram mais prevalentes nos grupos com DA e MCI (UEDA et al., 2021).

TABELA 2: Resultados encontrados em cada artigo.

ARTIGO	GRUPO CONTROLE	GRUPO DA
Estratificação do cenário da composição da microbiota intestinal em todo o continuum da doença de Alzheimer em uma coorte turca	- Perfil típico da microbiota intestinal humana; - Diversidade alfa e beta sem diferenças significativas;	- Super-representação de <i>Proteobacteria</i> ; - Abundância diferencial de: <i>Prevotella_9</i> , <i>Bacteroidetes</i> e membros da família <i>Ruminococcaceae</i> ;
Microbiota intestinal alterada e sua relevância clínica no comprometimento cognitivo leve e na doença de Alzheimer: Estudo de envelhecimento de Xangai e estudo de memória de Xangai	- Composição predominante: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> e <i>Proteobacteria</i> ; - Diversidade alfa e beta sem diferenças significativas;	- Aumento significativo de <i>Erysipelatoclostridiaceae</i> , <i>Erypelostrichales</i> , <i>Saccharimonadales</i> , <i>Patescibacteria</i> e <i>Saccharimonadia</i> ; - Portadores do alelo APOE4 apresentaram abundância significativamente maior destas taxas;
A composição do microbioma intestinal pode ser um indicador da doença de Alzheimer pré-clínica	- Diversidade alfa e beta sem diferenças significativas; Perfil taxonômico normal;	- Não houve diferença significativa nos filos de <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> comparado ao controle; - Correlações significativas foram observadas entre os

<p>O microbioma da doença de Alzheimer está associado à desregulação da vida anti-inflamatória da glicoproteína P</p>	<p>- <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroidetes</i> em sua composição normal.</p> <p>- Variedade de espécies no microbioma; - Alta expressão de P-gp (proteína)</p>	<p>perfis da microbiota intestinal e biomarcadores da DA, como Aβ e tau, destacadas em análises de PCoA; - Espécies como <i>Dorea formicigenerans</i>, <i>Oscillibacter sp.</i> e <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> mostraram maior abundância ou padrões distintos; - Caminhos metabólicos relacionados à degradação de arginina e ornitina foram significativamente associados ao status pré-clínico da DA. - Aumento de <i>bacteroidetes spp.</i>, <i>AListipes spp.</i>, <i>odoribacter spp.</i>, <i>Barnesiella spp.</i>; Redução de <i>Lachnoclostridium spp.</i>; - Presença de espécies bacterianas como <i>Odoribacter splanchnicus</i>, <i>Bacteroidetes vulgatus</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Bacteroidetes fragilis</i>, <i>Eggerthella lenta</i>. - Espécies produtoras de butirato, que têm efeitos anti-inflamatórios, estão diminuídas. - Alta expressão de MRP2 (proteína)</p>
<p>Estudo das alterações da microbiota intestinal em pacientes com demência de Alzheimer do Cazaquistão</p>	<p>- Predominância de filos <i>Firmicutes</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Proteobacteria</i> e <i>Actinobacteria</i>; - Predominância de classes bacterianas de <i>Clostridia</i>, <i>Bacteroidia</i> e <i>Gammaproteobacteria</i>; - Predominância dos gêneros <i>Bifidobacterium</i>, bactérias <i>Clostridia</i> não cultivadas, <i>Castellaniella</i>, <i>Erysipelotrichaceae UCG-003</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Tuzzerella</i> e gêneros da família <i>Lactobacillaceae</i> e <i>Monoglobus</i>.</p>	<p>- Aumento significativo dos filos <i>Acidobacterota</i>, <i>Latescibacteota</i>, <i>Verrucomicrobiota</i>, <i>Synergistota</i>, <i>Planctmycetota</i> e <i>Zixibacteria</i>. - Diminuição de <i>Actinobacteria</i>, <i>Bifidobacterium</i>, bactéria <i>Clostridia</i> não cultivada, <i>Castellaniella</i>, <i>Erysipelotrichaceae UCG-003</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Tuzzerella</i>, <i>Lactobacillaceae</i> e <i>Monoglobus</i>; - Aumento de <i>Blastocatellia</i>, <i>Synergistia</i>, <i>Vicinamibacteria</i>,</p>

Assinatura da doença de Alzheimer no microbioma intestinal: resultados do estudo AlzBiom	<ul style="list-style-type: none"> - Variedade de espécies no microbioma; - Distribuição uniforme de gêneros; 	<p><i>Pla4, Phycihaerae, Akkermansia, Niastella, Oxalobacter, Prevotella e Flavobacterium.</i></p>
Microbiomas alterados distinguem a doença de Alzheimer do comprometimento cognitivo amnésico e da saúde em uma coorte chinesa	<ul style="list-style-type: none"> - Maior diversidade microbiana; - Maior abundância de <i>Firmicutes</i> e menor de <i>Proteobacteria</i>; - <i>Clostridiaceae</i>, <i>Lachnospiraceae</i> e <i>Ruminococcaceae</i> predominantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - 5 dos 10 táxons de <i>Proteobacterias</i> em níveis mais elevados; - Maior atividade de aldeído desidrogenase e proteína permease - Diversidade microbiana reduzida; - Diminuição de <i>Firmicutes</i> e aumento notável de <i>Proteobacteria</i>; - <i>Bacteroidetes</i> diminuídos; - Gêneros como <i>Blautia</i> e <i>Ruminococcus</i> apresentaram redução significativa; - E família patogênicas como <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Veillonellaceae</i> prevaleceram. - Aumento em módulos relacionados à biossíntese e metabolismo de glicanos em DA; - Diminuição de vias relacionadas ao sistema imunológico.
Identificação de cepas de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> para intervenção baseada no microbioma intestinal na demência do tipo Alzheimer.	<ul style="list-style-type: none"> - Predominância do filo <i>Firmicutes</i>; - Prevalência enriquecida de <i>Proteobacteria</i>, especialmente nas famílias <i>Gammaproteobacteria</i>, <i>Enterobacteriales</i> e <i>Enterobacteriaceae</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição significativa na diversidade microbiana fecal; - Diminuição no filo <i>Firmicutes</i> e pelo enriquecimento acentuado de <i>Proteobacteria</i>, incluindo <i>Gammaproteobacteria</i>, <i>Enterobacteriales</i> e <i>Enterobacteriaceae</i>. - Resultados do KEGG revelaram módulos metabólicos aumentados, particularmente relacionados à biossíntese e metabolismo de glicanos, enquanto vias ligadas ao sistema imunológico mostraram-se reduzidas;

Legenda: Grupo controle (Controle), Grupo Doença de Alzheimer (DA) e Comprometimento cognitivo leve (MCI).

3.5 PERFIS METABÓLICOS

Os perfis metabólicos destacaram alterações significativas em metabólitos relacionados ao triptofano, ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e ácido litocólico, que diminuíram à medida que a condição progredia de controle para MCI e DA. A análise metabólica revelou desregulação das vias do triptofano, SCFAs e ácidos biliares, sugerindo uma relação entre a microbiota intestinal e os mecanismos metabólicos envolvidos na DA (WU et al., 2021).

3.6 ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

O índice de Simpson e a abundância de certas bactérias, como *Clostridium sensu stricto 1*, *Fusicatenibacter* e *Lachnospiraceae*, foram significativamente maiores em pacientes sem demência, enquanto *Escherichia-Shigella* e *Bacteroidetes* foram dominantes nos grupos DA (VOGT et al., 2017). A presença do alelo APOE4 foi significativamente maior nos participantes com DA (63,4%), associada ao aumento do risco de desenvolvimento da doença (ZHU et al., 2022).

3.7 POTENCIAIS BIOMARCADORES E INTERVENÇÕES

A combinação de medições de indolpiruvatólise (IPYA) e SCFA podem servir como biomarcadores não invasivos para triagem e manejo da DA. As assinaturas microbianas fecais fornecem alvos potenciais para diagnóstico precoce e intervenções eficazes para o MCI e a DA. Essas descobertas sugerem que a modulação da microbiota intestinal pode ser uma abordagem viável para prevenir e tratar a doença de Alzheimer (WU et al., 2021)

4 DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, representando um desafio crescente para a saúde pública devido ao seu impacto devastador e à falta de tratamentos eficazes. Esta revisão sistemática explorou diversas facetas das características clínicas, demográficas e microbiológicas dos pacientes com DA, com um foco específico na análise da microbiota intestinal e suas implicações potenciais na progressão da doença.

4.1 IMPLICAÇÕES DAS ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A análise dos estudos revelou que pacientes com DA apresentam alterações significativas na composição da microbiota intestinal, caracterizadas por uma menor diversidade e por mudanças na abundância de diferentes grupos bacterianos (Vogt et al., 2017; Liu et al., 2019). Essa disbiose intestinal pode desempenhar um papel crucial na patogênese da DA, influenciando a sinalização neuroinflamatória e a formação de placas beta-amilóide no cérebro, características centrais envolvidas na progressão da doença (“2023 Alzheimer’s disease facts and figures”, 2023). A conexão entre a microbiota intestinal e inflamação cerebral sugere um mecanismo potencial pelo qual as condições intestinais podem afetar diretamente o cérebro, além de implicar novas estratégias terapêuticas que visam modular a microbiota para reduzir a carga alostática patológica na DA.

Estudos identificaram uma presença aumentada de certas espécies bacterianas, como *Prevotella_9* e membros da família *Ruminococcaceae*, frequentemente associadas a biomarcadores neuropatológicos como A β e tau, indicando uma possível contribuição para o processo patológico da doença. Além disso, padrões metabólicos específicos identificados, como o relacionados à degradação de arginina e ornitina, fornecem pistas sobre mecanismos potenciais envolvidos no desenvolvimento precoce da DA.

4.2 RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES MICROBIANAS E MARCADORES CLÍNICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A associação entre as alterações na microbiota intestinal e marcadores clínicos da DA, como a presença do alelo APOE4 e a gravidade da demência, foi consistentemente

observada (vogt et al., 2017; Liu et al., 2019). Perfis microbianos distintos foram identificados em pacientes com DA, incluindo um aumento de *Proteobacteria* e uma redução de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Essas descobertas não apenas reforçam a hipótese da microbiota intestinal como um fator na patogênese da DA, mas também sugerem potenciais biomarcadores baseados na microbiota que podem ser explorados para diagnóstico precoce e desenvolvimento de novas terapias personalizadas (“2023 Alzheimer’s disease facts and figures”, 2023).

Além da influência direta na sinalização neuroinflamatória e na formação de placas beta-amiloide, investigações recentes têm explorado outros possíveis mecanismos pelos quais a microbiota intestinal pode afetar o cérebro na DA. Por exemplo, estudos sugerem que metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), podem atravessar a barreira hematoencefálica e exercer efeitos neuroprotetores ou neurotóxicos, dependendo do contexto e das condições do hospedeiro. Esta interação complexa entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central adiciona uma camada de complexidade à compreensão da patogênese da DA e pode oferecer novos alvos terapêuticos.(YILDIRIM et al., 2022)

4.3 POTENCIAIS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS BASEADAS NA MICROBIOTA INTESTINAL

Estratégias terapêuticas que visam modular a microbiota intestinal, como o uso de probióticos, prebióticos e dietas ricas em fibras, têm demonstrado promessa na melhoria dos sintomas cognitivos em modelos animais e em estudos preliminares em humanos (VOGT et al., 2017). A capacidade dessas intervenções de influenciar a composição e o metabolismo da microbiota intestinal abre caminho para novas abordagens terapêuticas que podem complementar ou mesmo substituir os tratamentos convencionais para DA, representando um campo emocionantes de pesquisa translacional.

4.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática destaca a complexidade da interação entre fatores demográficos, clínicos e microbiológicos na patogênese da DA. Os resultados sugerem que a composição e função da microbiota intestinal desempenham um papel crucial na

progressão da doença, oferecendo *insights* importantes para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e biomarcadores clínicos. No entanto, a heterogeneidade das populações estudadas e as variações nos métodos de coleta e análise de dados são desafios que devem ser abordados em futuras pesquisas.

Em suma, a revisão sistemática confirma a associação entre a microbiota intestinal e a DA, destacando a importância da disbiose na patogênese da doença. As implicações clínicas dessas descobertas sugerem um potencial significativo para novas estratégias de diagnóstico, prognóstico e intervenção terapêutica na DA, com o objetivo de modificar a progressão da doença através da manipulação da microbiota intestinal. Continuar avançando nessas investigações é essencial para desvendar completamente os mecanismos subjacentes e desenvolver terapias mais eficazes e personalizadas para essa condição neurodegenerativa crescente e prevalente.

4.5 LIMITAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FUTURAS

Apesar dos avanços, existem várias limitações que devem ser abordadas. A heterogeneidade nos critérios diagnósticos da DA, nos métodos de análise da microbiota e nas características demográficas dos pacientes pode complicar a interpretação dos resultados e a generalização das descobertas (Vogt et al., 2017; Liu et al., 2019). Além disso, a maioria dos estudos revisados é observacional, o que limita a capacidade de estabelecer relações causais definitivas entre microbiota intestinal e DA. Para avançar nesse campo, são necessários estudos longitudinais bem controlados e ensaios clínicos randomizados que avaliem intervenções específicas na microbiota intestinal. Investigações mais detalhadas sobre os mecanismos moleculares também são essenciais para compreender melhor como os microrganismos intestinais influenciam a função cerebral na DA.

Este estudo preliminar segue o protocolo estabelecido para realização de revisões sistemáticas e meta-análises. Pretendemos realizar uma análise mais aprofundada, envolvendo a consulta de três bancos de dados para confirmar esses achados iniciais. Posteriormente, conduziremos uma meta-análise abrangente dos dados, focando especialmente na avaliação da diversidade alfa e beta do microbioma em indivíduos com DA pré-clínica e sintomática. A integração dessas análises mais detalhadas permitirá uma compreensão mais robusta das associações entre microbioma intestinal e DA,

potencialmente identificando biomarcadores úteis e direcionando futuras intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 19, n. 4, p. 1598–1695.

ALBERT, M. S. et al. 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. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 270, 2011.

JACK, C. R. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **Lancet neurology**, v. 9, n. 1, p. 119, 2010.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10113, p. 2673–2734.

SPANGENBERG, E. et al. Sustained microglial depletion with CSF1R inhibitor impairs parenchymal plaque development in an Alzheimer's disease model. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2019.

2023 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**, v. 19, n. 4, p. 1598–1695, 1 abr. 2023.

CHEN, L. et al. A comparison of the composition and functions of the oral and gut microbiotas in Alzheimer's patients. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, 24 ago. 2022.

FERREIRO, A. L. et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. **Science translational medicine**, v. 15, n. 700, p. eabo2984, 6 jun. 2023.

HARAN, J. P. et al. Alzheimer's Disease Microbiome Is Associated with Dysregulation of the Anti-Inflammatory P-Glycoprotein Pathway. **mBio**, v. 10, n. 3, 1 maio 2019.

KAIYRLKYZY, A. et al. Study of gut microbiota alterations in Alzheimer's dementia patients from Kazakhstan. **Scientific Reports 2022 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–11, 6 set. 2022.

LASKE, C. et al. Signature of Alzheimer's Disease in Intestinal Microbiome: Results From the AlzBiom Study. **Frontiers in neuroscience**, v. 16, 19 abr. 2022.

LIU, P. et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. **Brain, behavior, and immunity**, v. 80, p. 633–643, 1 ago. 2019.

SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 280, 2011.

UEDA, A. et al. Identification of *Faecalibacterium prausnitzii* strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia. **Cell reports. Medicine**, v. 2, n. 9, 21 set. 2021.

VOGT, N. M. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.

WANAPAIAN, P. et al. Association between Gut Microbiota with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Thai Population. **Neuro-degenerative diseases**, v. 22, n. 2, p. 43–54, 1 jan. 2022.

WU, L. et al. Altered Gut Microbial Metabolites in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Signals in Host-Microbe Interplay. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 1–15, 1 jan. 2021.

YILDIRIM, S. et al. Stratification of the Gut Microbiota Composition Landscape across the Alzheimer's Disease Continuum in a Turkish Cohort. **mSystems**, v. 7, n. 1, 22 fev. 2022.

ZHU, Z. et al. Altered Gut Microbiota and Its Clinical Relevance in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Shanghai Aging Study and Shanghai Memory Study. **Nutrients**, v. 14, n. 19, 1 out. 2022.

.