

Capítulo 4

DISBIOSE INTESTINAL E SUAS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES NA FISIOPATOLOGIA DO ALZHEIMER

RODRIGO BRAGA PACHECO¹
JOICE RODRIGUES RACHID AMIN¹

1. Discente – Acadêmico do curso de medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte, MG-Brasil.

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

INTRODUÇÃO

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

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

MÉTODO

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

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

Foram encontrados 233 artigos no total, sendo 13 excluídos por serem duplicados e,

posteriormente, foi feita a seleção de 116 trabalhos pelo título, 39 pelo resumo e, por fim, 6 artigos para leitura completa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alzheimer

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

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

No entanto, evidências crescentes sugerem um papel importante da neuroinflamação no desenvolvimento e progressão da DA, dando espaço à “hipótese da inflamação” (LIU *et al.*, 2020). Estudos demonstram a presença de várias variações imunoinflamatórias em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA, como elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e microglia ativada, os quais seriam responsáveis, juntamente com as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares, por formar espécies reativas de oxigênio, resultando em neuroinflamação e morte celular (SHABBIR *et*

al., 2021). Acredita-se, também, que infecções e eventos traumáticos que afetam a região cerebral podem interferir na homeostase imunológica central, acelerando a progressão da DA (VARESI *et al.*, 2022).

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

Microbiota

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

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

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

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

Alzheimer e Disbiose

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

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

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

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

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

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

Especificamente na Doença de Alzheimer, percebeu-se que ocorre alteração da microbiota com aumento de bactérias pró-inflamatórias (*Verrucomicrobia*, *Escherichia/Shigella*, *Proteobacteria* e *Pseudomonas aeruginosa*) e diminuição das anti-inflamatórias (*Eubacterium*

hallii, *Bacillus fragilis*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium*) gerando assim prejuízo na permeabilidade do trato gastrointestinal e, futuramente, na barreira hematoencefálica (SHABBIR *et al.*, 2021; VARESI *et al.*, 2022).

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

Tratamento

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

1º: Dieta

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

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

2º: Prebióticos

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

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

3º: Probióticos

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

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

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

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

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

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

4º: Melatonina

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

Estudos demonstram que pacientes com DA geralmente apresentam níveis mais baixos

de melatonina se comparados à pacientes saudáveis e que a sua suplementação pode promover efeitos neuroprotetores e exercer melhora no desempenho cognitivo (SHABBIR *et al.*, 2021).

5º: Transplante de microbiota fecal

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

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

CONCLUSÃO

A disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro, relacionada à disbiose intestinal, tem sido associada à cascata patológica da DA, especialmente pelo processo de neuroinflamação. Nesse sentido, a microbiota intestinal e suas substâncias sintetizadas se tornam possíveis alvos terapêuticos, fomentando estudos clínicos que visam solucionar a disbiose e, consequentemente, atuar na redução da progressão da doença. No entanto, é necessário elucidar a correlação entre disbiose e doença de alzheimer por meio de novas pesquisas acerca do tema, haja vista que apesar de muitos estudos demonstrarem a escassez e/ou alteração da microbiota nesses pacientes, ainda são insuficientes para comprovar e esclarecer essa associação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KANDPAL M, *et al.* Dysbiosis of Gut Microbiota from the Perspective of the Gut-Brain Axis: Role in the Provocation of Neurological Disorders. *Metabolites*. 2022 Nov 3;12(11):1064. doi: 10.3390/metabo12111064. PMID: 36355147; PMCID: PMC9692419.

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

LIU S, *et al.* Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular Neurobiology*. 2020 Dec;57(12):5026-5043. doi: 10.1007/s12035-020-02073-3. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32829453; PMCID: PMC7541367.

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

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

VARESI A, *et al.* The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*. 2022 Feb 5;14(3):668. doi: 10.3390/nu14030668. PMID: 35277027; PMCID: PMC8840394.