

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *LATO SENSU* EM NEUROCIÊNCIAS

**MICROBIOTA INTESTINAL, DISBIOSE, NUTRIÇÃO E DOENÇA DE
ALZHEIMER: EXISTE ALGUMA RELAÇÃO?**

Belo Horizonte
2021

Denise de Carvalho Lima Martinez

**MICROBIOTA INTESTINAL, DISBIOSE, NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER:
EXISTE ALGUMA RELAÇÃO?**

Monografia de especialização apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Neurociências e suas Fronteiras da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Paula Luciana Scalzo

**Belo Horizonte
2021**

043 Martinez, Denise de Carvalho Lima.
 Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e doença de Alzheimer: existe alguma relação?
 [manuscrito] / Denise de Carvalho Lima Martinez. – 2020.

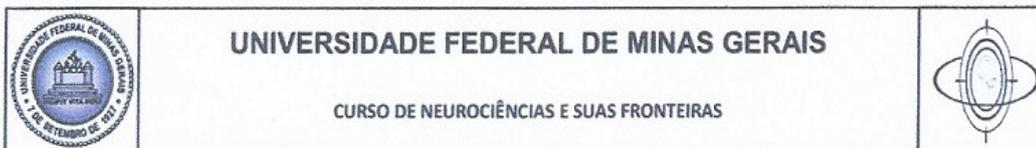
82 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Doença de Alzheimer. 2. Microbioma Gastrointestinal. 3. Disbiose. 4. Nutrição do Idoso. 5. Ácidos Graxos Ômega-3. 6. Envelhecimento. I. Scalzo, Paula Luciana. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

MICROBIOTA INTESTINAL, DISBIOSE, NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTE ALGUMA RELAÇÃO?

DENISE DE CARVALHO LIMA MARTINEZ

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS.

Aprovada em 08 de dezembro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Luciene Bruno Vieira (Doutora)

Prof (a). Paula Luciana Scalzo (Doutora)

Prof(a). Roberta Cristelli Fonseca (Mestre)

Belo Horizonte, 8 de dezembro de 2020.

Foi pensando nas pessoas, sobretudo naquelas que buscam um envelhecimento saudável, que executei este projeto, por isso dedico este trabalho a todos aqueles a quem essa pesquisa possa ajudar de alguma forma.

Agradecimentos

À Prof^a. Dr^a. Paula Luciana Scalzo agradeço por sua solícita orientação e pelos relevantes ensinamentos que muito contribuíram para meu crescimento acadêmico. Agradeço também às professoras que compuseram a banca pelo olhar criterioso sobre o trabalho.

Aos colegas de pós-graduação agradeço pelas parcerias, diálogos e compartilhamento de suas experiências acadêmicas, profissionais bem como as alegrias e angústias vivenciadas ao longo do processo de pesquisa.

Agradeço especialmente à minha mãe, às minhas filhas e ao meu marido pelo apoio incondicional.

*“Envelhecer é o único meio de viver muito tempo.
A idade madura é aquela na qual ainda se é jovem,
porém com muito mais esforço.
O que mais me atormenta em relação às tolices
de minha juventude não é havê-las cometido...
e sim não poder voltar a cometê-las.”*

Albert Camus

Resumo

A microbiota intestinal humana (MI) consiste em um grupo de microorganismos que residem no trato digestivo, em uma relação simbiótica com o hospedeiro. Existe um eixo intestino-cérebro, um sistema de comunicação bidirecional neuro-humoral, que integra o intestino e o cérebro do hospedeiro. O desequilíbrio da MI (disbiose) pode aumentar a permeabilidade da barreira intestinal e comprometer as vias de comunicação desse eixo. Disfunções no eixo microbiota-intestino-cérebro têm sido associadas a doenças do sistema nervoso central, como a doença de Alzheimer (DA) e outras doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento. A DA é caracterizada clinicamente por um declínio progressivo e gradual na função cognitiva e neuropatologicamente pela presença de depósitos de placas extracelulares de peptídeo beta amiloide (A β) e por emaranhados neurofibrilares de proteína tau. Estudos em humanos e com modelos animais indicam que dietas com uma alimentação balanceada podem proporcionar benefícios, restabelecendo a eubiose intestinal. Essas descobertas fornecem evidências de compostos e de nutrientes potencialmente viáveis para a prevenção e tratamento da DA. O objetivo desta revisão literária é resumir e discutir as descobertas atuais que podem elucidar o papel da dieta na MI, a relação com o eixo intestino-cérebro e com as funções cognitivas. O entendimento desses mecanismos pode estimular a adoção de estratégias de prevenção e terapêuticas para a DA.

Palavras-chave: Envelhecimento; Doença de Alzheimer; Amiloide; Doenças Crônicas, Cognição; Cognitivo; Demência; Neurodegeneração; Idoso, Distúrbios de nutrição; Disbiose; Intestino; Microbioma; Microbiota; Terapias nutricionais; Ômega-3; Fatores de risco.

Abstract

The human intestinal microbiota (IM) consists in a group of microorganisms that live in the digestive tract, in a symbiotic relationship with the host. There is a gut-brain-axis, a bidirectional neuro-humoral communication system, that integrates the host gut and brain activities. IM imbalance (dysbiosis) can increase the permeability of the intestinal barrier and it affects the communication routes of this axis. Dysfunctions in the microbiota-gut-brain axis have been associated with diseases of the nervous system, such as Alzheimer's disease (AD) and other neurodegenerative diseases associated with aging. AD is characterized clinically by a progressive and gradual decrease in cognitive function and neuropathologically by the presence of extracellular plaque deposits of the β -amyloid peptide ($A\beta$) and the neurofibrillary tangles of the protein tau. Studies with animal models and human indicate that balanced diet can provide benefits, restoring intestinal eubiosis. These findings provide evidence of potentially viable compounds and nutrients for the prevention and treatment of AD. The purpose of this literature review is to summarize and discuss the current findings that may elucidate the role of diet in IM, the relationship with the gut-brain axis and cognitive functions. The understanding of these mechanisms can encourage the adoption of preventive and therapeutic strategies for AD.

Keywords: Aging; Alzheimer's disease; Amyloid; Chronic disease; Cognition; Cognitive; Dementia; Neurodegeneration; Older, Disorders nutrition; Dysbiosis; Gut; Microbiome; Microbiote; Nutritional therapies; Ω mega-3; Risk factors.

Lista de Ilustrações

Figura 1. Hipótese amiloide da DA.....	20
Figura 2. Clivagem APP e constituição da placa amiloide.....	21
Figura 3. Fluxograma do processo de busca de artigos científicos.....	29
Figura 4. O eixo intestino-cérebro e resposta neuroinflamatória.....	36
Figura 5. Efeitos anti-amiloidose do chá.....	44
Figura 6. Efeitos da dieta sobre a cognição e neuropatologia	62

Lista de Abreviaturas

- A β – Peptídeo β amiloide
A β 40 – Peptídeo amiloide com 40 aminoácidos
A β 42 – Peptídeo amiloide com 42 aminoácidos
ADAS-Cog – Subescala cognitiva da escala de avaliação de doenças de Alzheimer
AHAD – Dieta Americana
ApoE – Apolipoproteína E
APP – Proteína precursora amiloide
APP-PS1 – Camundongo transgênico geneticamente propenso à DA
BA – Ácidos biliares
BACE1 – Enzima beta-secretase 1
BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro
BHE – Barreira hematoencefálica
C – Catequina
CE – Epicatequina
CCL – Comprometimento cognitivo leve
CD – Controle dietético
CFH – Fator H do complemento humano
CSF – Líquido cefalorraquidiano
DA – Doença de Alzheimer
ECG – Epicatequina galato
EGC – Epigalocatequina
EGCG – Epigalocatequina-3-galato ou galato de epigalocatequina
ERK – Sinal regulador de quinase extracelular
ERK 1/2 – Anticorpo bloqueador de ERK
GF – Camundongos livres de germes
GI – Gastrointestinal
GTP – Polifenóis do chá verde
HB – Dieta Benéfica para a Saúde
HD – Dieta saudável
IAB – Instituto Alzheimer Brasil
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IL-1b – Interleucina-1b
IL-6 – Interleucina-6
KD – Dieta cetogênica
LPS – Lipopolissacarídeos
MCI – Comprometimento cognitivo leve
MCP1 – Proteína de quimioterapia monocitada 1
MI – Microbiota intestinal
MID – Dieta Isocalórica do Mediterrâneo
MMKD – Dieta Mediterrânea Cetogênica Modificada
MMSE – Miniexame do Estado Mental
MWM – Teste de Labirinto Aquático de Morris
PCR – Proteína C-reativa
PSEN – Proteína presenilina
PUFA – Ácidos graxos poliinsaturados
PUFA ω -3 – Ácidos graxos poliinsaturados do tipo Ômega-3
RA – Ácido retinóico
RNAm – Ácido ribonucleico mensageiro
RNAr – Ácido ribonucleico ribossômico
SBGG – Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SCFA – Ácidos graxos de cadeia curta
SNC – Sistema nervoso central
SNE – Sistema nervoso entérico
TAU-p181 – TAU-181 fosforilado
TF – Teaflavinas
TGI – Trato gastrointestinal
TNF α – Fator de necrose tumoral alfa
Unesco – Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura
UPS – Sistema ubiquitina-proteassoma
WD – Dieta ocidental
WHO – World Health Organization
WT – Tipo selvagem
5-HT – 5-hidroxi-triptofano (Serotonina)

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resultados obtidos a partir da análise da microbiota em estudos com modelos experimentais de doença de Alzheimer.....	50
Tabela 2. Resultados obtidos a partir da utilização de dietas / alimentos em estudos com modelos experimentais de doença de Alzheimer.....	53
Tabela 3. Resultados obtidos a partir da utilização de dietas / alimentos em estudos com humanos com doença de Alzheimer.....	58

SUMÁRIO

Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Ilustrações	x
Lista de Abreviaturas	xi
Lista de Tabelas	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Doença de Alzheimer	14
1.1.1 Epidemiologia da Doença de Alzheimer	14
1.1.2 Etiologia e Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	15
1.2 Modelos Animais	26
1.3 Microbiota Intestinal	27
1.3.1 Eixo Intestino-Cérebro	30
1.3.2 Disbiose	31
1.4 Fatores Nutricionais na Doença de Alzheimer e Efeitos de Dietas na Regulação da Microbiota Intestinal	32
2 MÉTODOS	35
3 RESULTADOS	36
4 DISCUSSÃO.....	37
4.1 Microbiota Intestinal, Dieta e Doença de Alzheimer	37
4.1.1 Estudos com Modelos Animais	39
4.1.2 Estudos com Humanos.....	43
Tabela 1	50
Tabela 2	53
Tabela 3	58
5 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum, sendo a principal causa de demência no mundo (SHEN *et al.*, 2017; KOWALSKI *et al.*, 2019), representando 60% a 80% dos casos (ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER, 2015). A DA foi descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, psiquiatra e neuropatologista alemão. É caracterizada por comprometimento gradual e progressivo da memória, afetando a linguagem e personalidade, levando ao prejuízo de habilidades intelectuais e sociais (KÖHLER *et al.*, 2016; TAYLOR *et al.*, 2019).

1.1.1 Epidemiologia da Doença de Alzheimer

O envelhecimento, fenômeno que faz parte do processo da vida, é acompanhado por mudanças biopsicossociais, as quais podem tornar o ser humano suscetível ao aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis, particularmente as demências (BRISCHILIARI *et al.*, 2014). Em 2019, a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) estimou haver mais de 45 milhões de pessoas no mundo com demências (SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2019). Acredita-se que, até 2050, 115 milhões de pessoas no mundo terão demência, como resultado do aumento da expectativa de vida (XU *et al.*, 2006a). Essas estimativas corroboram dados de 2012 da *World Health Organization* (WHO) que inferiu que o número de pessoas com demência dobrará a cada 20 anos, caso não sejam identificadas e implementadas estratégias de prevenção eficazes contra sua ocorrência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Caso seja possível adiar a ocorrência de demência em cinco anos, a prevalência será reduzida aproximadamente em 50% (HERNANDO-REQUEJO, 2016a).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), há, no Brasil, mais de 29 milhões de pessoas acima dos 60 anos e quase dois milhões delas apresentam demências. A revisão literária de estudos de prevalência estimou a incidência de 2,7 novos casos de demência a cada 1.000 idosos por ano no país (BURLÁ *et al.*, 2013). A DA representa aproximadamente 40% a 60% desses casos

(IAB, 2019). Em 2010, o grupo de indivíduos com DA representava 10,8% da população total do país, de acordo com os dados Censo do IBGE (VIDOR *et al.*, 2019).

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). Associações entre a evolução da mortalidade relacionada à DA e os componentes do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foram apontados em grandes regiões brasileiras entre os anos de 2000 e 2010 (VIDOR *et al.*, 2019). Observou-se que o maior número de óbitos provocados por esse tipo de demência ocorreu nas regiões Sul e Sudeste (VIDOR *et al.*, 2019). Por esses motivos, a prevenção de DA e tratamentos não farmacológicos são objetos de inúmeras pesquisas.

1.1.2 Etiologia e Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

Estudos fizeram evoluir a compreensão da fisiopatologia da DA, avançando nos esclarecimentos de marcadores biológicos para além da descrição fenotípica, até então única base do diagnóstico desta patologia, evidenciando que biomarcadores do líquido cefalorraquidiano bem como a neuroimagem molecular das placas amiloides com tomografia por emissão de pósitrons (TEP) permitem comparar as evidências clínicas com o diagnóstico fisiopatológico (ALBERT *et al.*, 2011; DE SOUZA & TEIXEIRA, 2013; DUBOIS *et al.*, 2016). Apesar de a DA ser extensivamente estudada, a etiologia ainda não está bem elucidada e não existe um biomarcador ideal e de custo acessível para seu diagnóstico (LU *et al.*, 2020). A DA apresenta caráter multifatorial, sendo apontados fatores genéticos e ambientais como elementos causadores (KANDIMALLA e REDDY, 2016), e tornando-se cada vez mais reconhecida como uma doença de origem metabólica (ABOLHASSANI *et al.*, 2017; MORRIS, *et al.*, 2014; AN *et al.*, 2018).

O avanço da idade é o principal fator de risco, sendo que a DA geralmente se manifesta em pessoas com idade superior a 65 anos (KÖHLER *et al.*, 2016; HERNANDO-REQUEJO, 2016; PENKE *et al.*, 2017; SCHMIDT & BORK, 2018, *apud* TICINESI *et al.* 2018; JENA *et al.*, 2018; LIN *et al.*, 2019). Diversos outros elementos causadores são apontados na literatura, tais como: a exposição ao estresse contínuo (TICINESI *et al.* 2018; CRYAN *et al.* 2018; WESTFALL *et al.*, 2019), incluindo o estresse sonoro prolongado (CUI *et al.*, 2018); a elevação do cortisol (WESTFALL *et*

al., 2019); o sedentarismo (ROMERO-GÓMEZ *et al.*, 2017); sono inadequado (SILVA *et al.*, 2019); o tabagismo (SILVA *et al.*, 2019); o consumo abusivo de álcool; as carências nutricionais (LIN *et al.*, 2019b); a desregulação no processamento de cálcio e o desequilíbrio lipídico (PENKE *et al.*, 2017; AISEN *et al.*, 2017); além do uso prolongado de alguns medicamentos como os antibióticos (CRYAN *et al.* 2018; GAO *et al.* 2018). Os antibióticos têm um impacto profundo na microbiota, alterando o panorama nutricional do intestino e podendo levar à expansão de populações patogênicas. (BÄUERL *et al.*, 2018). Quando persistentes ao longo de décadas, estressores psicológicos e físicos crônicos interrompem as adaptações naturais do corpo ao estresse resultando em um "desgaste" geral no corpo, levando à hipercortisolemia, à regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), à elevação das citocinas próinflamatórias e quimiocinas, à plasticidade sináptica reduzida, à micróglia ativada persistentemente e à microbiota intestinal disbiótica (WESTFALL *et al.*, 2019).

A carência de ácido fólico bem como das vitaminas B₁₂, B₆, C, E, A, D, K, betacarotenos e ômega-3 (HERNANDO-REQUEJO, 2016; KANDIMALA *et al.*, 2016) está associada com o prejuízo da função neuronal e com a elevação dos níveis de homocisteína plasmática (PRINCE *et al.*, 2013). O uso de antibióticos pode alterar a microbiota intestinal (MI) e reduzir a concentração de aminoácidos no hipocampo (GAO *et al.*, 2018), afetando o processo de memorização (DAULATZAI, 2014).

Comorbidades como diabetes *mellitus*, obesidade, hipertensão (DEN BESTEN *et al.*, 2013), doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, dislipidemia, depressão, sarcopenia (SILVA *et al.*, 2019), resistência à insulina, má nutrição, precursores de anorexia do envelhecimento e distúrbios hormonais incluindo hipogonadismo e hipovitaminose D também desempenham papéis na etiologia da DA (SCHMIDT & BORK, 2018, *apud* TICINESI *et al.* 2018; JENA *et al.*, 2018; KANDIMALA *et al.*, 2016). A hipercolesterolemia está associada à produção de déficits cognitivos, conforme demonstrado no estudo realizado por KUO *et al.* (2015). Os danos à cognição provocados pelos níveis elevados de colesterol foram acompanhados por uma expressão aumentada de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de fator genético de risco para a DA (Cyp46), de Beta secretase1 (BACE1, do inglês *beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1*), de peptídeos beta amiloides (Aβ) e de 24-hidroxicolesterol no córtex cerebral e hipocampo (KUO *et al.* 2015). Como a BACE1 é uma enzima que age na clivagem da proteína precursora da beta amiloide (APP), ela

participa ativamente da formação das placas senis (GARCIA, 2011). Também foi confirmado estar implicado na DA, o poliformismo de único nucleotídeo (T/C) em íntron 2, rs754203, (GARCIA, 2011).

Outros fatores que predispõem o indivíduo à DA incluem traumatismo craniano grave, sexo feminino, depressão anterior, fatores vasculares e baixos níveis de escolaridade (KANDIMALLA e REDDY, 2016). Há indícios de que o elevado nível educacional ou maior nível pré-mórbido de inteligência pode ser protetivo, sendo ambos associados à menor incidência de DA (DESAI *et al.*, 2011; DRAG & BIELIAUSKAS, 2010; LA RUE, 2010; STERN 2009 *apud* COSENZA & MALLOY-DINIZ, 2013a. p.339). Estudos mostram que indivíduos cujos exames de neuroimagem mostram o mesmo grau de neurodegeneração podem apresentar comprometimentos cognitivos distintos, de acordo com o nível de reserva cognitiva de cada um (STERN & BARULLI, 2019), evidenciando que o processo de envelhecimento em duas pessoas evoluirá diferentemente em substratos diversos (COSENZA & MALLOY-DINIZ, 2013).

Estudo realizado por LU *et al.* (2020b) evidenciou redução drástica em fatores de Proteína C-reativa (PCR), fator H do complemento humano (CFH, do inglês *complement factor H*) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes com DA em comparação com os indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) e o grupo cognitivamente normal. O CFH é uma grande glicoproteína solúvel que circula no plasma humano e é a proteína mais importante para a regulação da via alternativa do sistema complemento (SC) e este sistema representa o maior componente do nosso sistema inato de defesa (LUÍS, 2014).

Metabolicamente, o comprometimento na captação da glicose em regiões do cérebro é uma das marcas da DA e precede o início das manifestações clínicas da doença (LYING-TUNELL *et al.*, 1981; JICHA *et al.*, 2008; BROWN *et al.*, 2014 *apud* CROTEAU *et al.*, 2018; PAGANI *et al.*, 2014 *apud* CROTEAU *et al.*, 2018). Evidências mostram que o prejuízo do metabolismo de glicose na fase CCL pode ocorrer de forma isolada ou juntamente com o comprometimento do mecanismo bioenergético celular e que a redução metabólica em determinadas regiões cerebrais em indivíduos com DA pode chegar a 33% em relação aos demais adultos com mesma idade (CASTELLANO *et al.*, 2015). Esse comprometimento bioenergético celular ocorre quando há desregulação no processo de respiração celular (CASTELLANO *et al.*, 2015). Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e anormalidades do ciclo celular

também podem ser citados em associação à DA (KANDIMALLA e REDDY, 2016; REDDY *et al.*, 2012 *apud* KANDIMALLA *et al.*, 2017). Considerando que as mitocôndrias são a principal fonte de geração de energia na célula e suas propriedades bioenergéticas podem ser alteradas 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).

Pesquisadores 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, 2016d). Por exemplo, 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, a resistência à insulina na doença de Alzheimer / DM2 pode ocorrer das seguintes formas: por meio de disfunção mitocondrial que por sua vez causa danos sinápticos e morte neuronal; hemoglobina glicosilada em função cognitiva prejudicada por falha no transporte de glicose para os neurônios; beta amiloide e formações tau fosforiladas induzidas por estresse oxidativo por meio de produtos finais de glicação avançada; 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. (KANDIMALLA e REDDY, 2016).

1.1.2.1. Fatores Genéticos da Doença de Alzheimer

A DA também pode se manifestar em pessoas mais jovens com evolução mais rápida e geralmente relacionada a um padrão genético dominante (TRUZZI *et al.*, 2005). Os casos de DA de início precoce são raros e representam de 5% a 6% do total de ocorrências (MENDEZ, 2019) e, de acordo com estudo de ALZHEIMER'S ASSOCIATION, (2013), menos de 1% dos casos de DA são causados por mutações genéticas incluindo alterações na APP, proteína presenilina 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2). Herdar qualquer uma dessas mutações genéticas acelera a produção de $A\beta$, resultando no desenvolvimento da DA geralmente antes dos 60 anos, também

conhecido como DA familiar (FAD - do inglês, *Familial Alzheimer's Disease*) de início precoce (KANEKIYO *et al.*, 2014).

Alelos Apolipoproteína-E (ApoE) $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ apresentaram riscos diferentes para o desenvolvimento de DA (LIU *et al.*, 2013a, *apud* NAGPAL *et al.*, 2019). A ApoE é uma glicoproteína de 299 aminoácidos, sintetizada especialmente pelo fígado, que faz a mediação do transporte e liberação do colesterol e outros lipídios por meio de receptores de ApoE presentes na superfície celular (MAHLEY, 1988; MAHLEY & RALL, 2000 *apud* KANEKIYO *et al.*, 2014). Apesar de ter como função primária o transporte de colesterol, a ApoE também regula o metabolismo, a agregação e a deposição A β . No cérebro, os astrócitos, a microglia, as células musculares lisas vasculares e os plexos coroides expressam ApoE, enquanto os neurônios sintetizam predominantemente ApoE em condições de estresse (XU *et al.*, 2006 *apud* KANEKIYO *et al.*, 2014). Isoformas de ApoE apresentam diferentes níveis de afinidade por A β , e isso pode explicar seus efeitos na liberação e captação celular desse peptídeo (KANEKIYO *et al.*, 2014). A heterogeneidade das principais isoformas ApoE2, ApoE3 e ApoE4 é provocada por polimorfismos genéticos (ZANNIS e BRESLOW, 1981 *apud* KANEKIYO *et al.*, 2014), sendo que a alteração na posição de apenas um aminoácido já produz isoformas de apolipoproteína com funções diferenciadas. Embora não sejam conhecidas as estruturas de comprimento total da ApoE do tipo selvagem, devido à sua natureza altamente agregativa (KANEKIYO *et al.*, 2014), o sequenciamento de aminoácidos das isoformas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ revelou que ApoE2, ApoE3 e ApoE4 têm resíduos de Cys e Arg em diferentes posições e que essas sutis diferenças induzem mudanças significativas em suas estruturas e funções biológicas, as quais podem alterar o risco de doenças cardiovasculares e DA (RALL *et al.*, 1982; WEISGRABER *et al.*, 1981 *apud* KANEKIYO *et al.*, 2014).

Indivíduos com mais ApoE4 têm risco aumentado em quatro vezes em comparação com indivíduos com mais alelo $\epsilon 3$ comum, enquanto o alelo $\epsilon 2$ está relacionado à diminuição do risco (LIU *et al.*, 2013, *apud* NAGPAL *et al.*, 2019). Considerando que alelo $\epsilon 2$ tem maior afinidade com o peptídeo A β , os receptores presentes na superfície celular de ApoE2 captam melhor a proteína A β , promovendo sua eliminação ou reciclagem, enquanto os alelos alelo $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, por sua menor afinidade, não auxiliam na degradação do A β incorretamente configurado ou excedente (KANEKIYO *et al.*, 2014). O acúmulo do peptídeo A β contribui para a formação de placas, que podem se depositar em diversas partes do corpo, causando

diferentes doenças, incluindo as demências; e as chances dos indivíduos com o alelo ϵ -4 desenvolverem a DA aumentam para dez vezes se estiverem associados os polimorfismos dos genes ApoE e Cyp46 (GARCIA, 2011).

1.1.2.2. Hipótese Amiloide

A hipótese amiloide é caracterizada pela presença de placas senis formadas pelo peptídeo A β (AHMED *et al.*, 2017a) e de emaranhados neurofibrilares compostos de proteína tau hiperfosforilada (JOUANNE, 2017; HOLTZMAN *et al.*, 2011; KOWALSKI *et al.*, 2019) (**Figura 1**).



Figura 1. Hipótese amiloide da DA: O acúmulo de peptídeos amiloides, formando placas, juntamente com os emaranhados fibrilares de proteína tau e a redução da quantidade de neurotransmissor Acetilcolina na fenda pré-sináptica desencadeiam uma resposta imune, a qual, em seguida, vai impulsionar a neuroinflamação, causando a neurodegeneração, com perda de sinapses colinérgicas e morte neuronal. A disfunção de sinapses, quando interfere nos neurotransmissores colinérgicos das sinapses hipocámpais, provoca o declínio cognitivo.

A proteína Tau pertence ao grupo das proteínas associadas aos microtúbulos (*microtubule-associated protein- MAP*) e, está implicada, fisiologicamente, nos mecanismos de polimerização dos microtúbulos, os quais fazem parte do citoesqueleto neuronal (SCHRAEN-MASCHKE *et al. apud* DE SOUZA & TEIXEIRA, 2013).

O acúmulo e a agregação de peptídeos A β , especialmente com 42 aminoácidos, são resultados da clivagem da APP por enzimas β -secretase (ou BACE) e γ -secretase (via amiloidogênica) (SELKOE, 1998; GREENFIELD *et al.*, 2000 *apud* CAO *et al.*, 2019) (**Figura 2**).

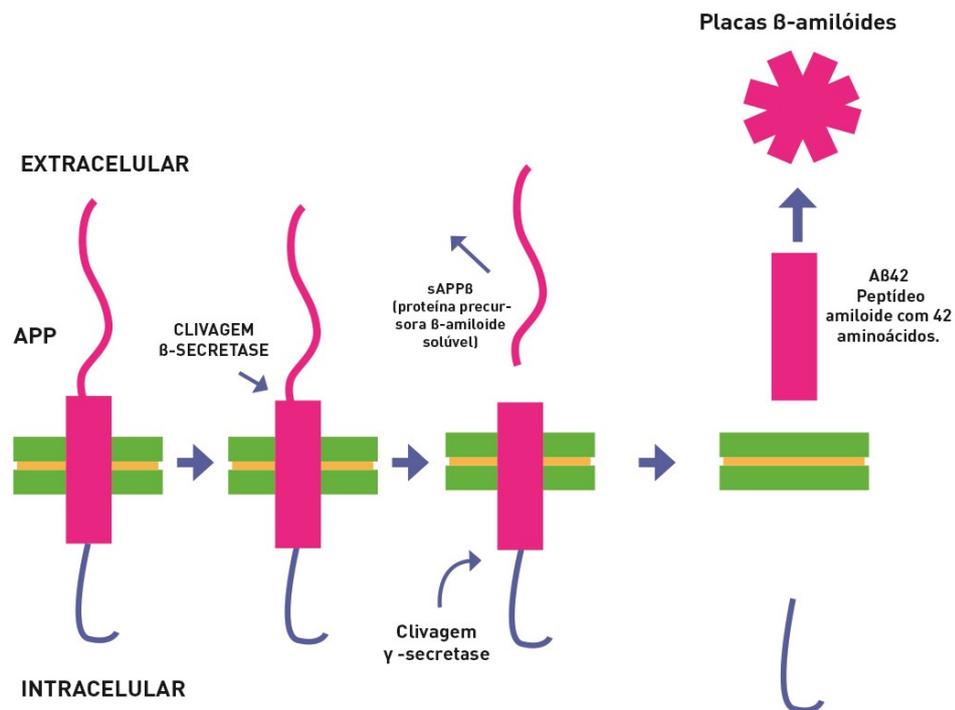


Figura 2. Clivagem da proteína precursora da beta amiloide (APP) e constituição da placa amiloide na via amiloidogênica. Esta via ocorre apenas nos neurônios e estaria aumentada na DA. A APP é inicialmente cortada por β -secretase (BACE1), que é uma enzima que participa ativamente da formação das placas senis. Em seguida, a APP é clivada por γ -secretase para formar proteína precursora amiloide solúvel β (sApp β) e o fragmento que vai dar origem aos peptídeos amiloide- β (A β) com 40 ou 42 aminoácidos. Os fragmentos de A β 42 ou A β 40 se agregam e formam as placas senis extracelulares comuns à doença de Alzheimer. Fonte: Adaptado de SEMIGHINA, 2013.

Esses peptídeos são insolúveis, potencialmente tóxicos, e disparam o processo de neuroinflamação, causando o prejuízo em funções sinápticas e a neurodegeneração (HARDY & SELKOE, 2002 *apud* KANEKIYO *et al.*, 2014j; KÖHLER *et al.*, 2016). A deposição de peptídeo A β pode anteceder os sintomas

clínicos de DA de 10 a 20 anos (PENKE *et al.*, 2017; AISEN *et al.*, 2017). Estudos demonstraram que o comprometimento da função cognitiva está associado à formação de placas senis combinada com emaranhados de proteína tau (HOLTZMAN *et al.*, 2011; KOWALSKI *et al.*, 2019).

A geração do peptídeo A β é criticamente dependente do tráfego de membrana, porque a APP sofre uma série de modificações pós-traducionais e clivagens que dependem do tráfego intracelular (SELKOE, 1998; GREENFIELD *et al.*, 2000 *apud* CAO *et al.*, 2019). O deslocamento de proteínas, entre as quais a APP, é feito por meio de transporte em vesículas que se movimentam de forma específica no meio intracelular (DACKS & FIELD, 2007 *apud* DA SILVA-JANUÁRIO, 2017). Essas vesículas intraluminais (ILVs) transportam e facilitam o processo de degradação de proteínas ao se fundirem com os lisossomos. São originadas de corpos multivesiculares (MVBs), que são estruturas singulares endossomais (HENNE *et al.*, 2011a). Para a geração das ILVs são necessárias deformações da membrana do endossomo, que requerem a participação de um complexo proteico responsável pelo remodelamento da membrana, sua invaginação e liberação no lúmen dos MVBs (HENNE *et al.*, 2011).

Todavia, há, ainda, muitas controvérsias sobre a hipótese cascata amiloide, tendo em vista o crescente número de estudos documentados que não mostram correlação entre os depósitos A β e a manifestação clínica da DA (CASTELLANI, 2011; KAMETANI & HASEGAWA, 2018). A ocorrência de demência sem depósitos A β no cérebro de muitos pacientes aumenta a possibilidade de refutação dessa hipótese. Em contrapartida, a presença de placas senis no cérebro de indivíduos idosos sem demência (CHÉTELAT *et al.*, 2013; TSE & HERRUP, 2017), reforça as evidências de que o acúmulo na deposição A β seja um fenômeno relacionado ao envelhecimento, e sem relação com o início da DA. (KAMETANI & HASEGAWA, 2018). A hipótese amiloide da doença de Alzheimer (DA) também se tornou ultrapassada à medida que pesquisadores e clínicos reconhecem que fatores de estilo de vida e estressores ambientais têm maior impacto na etiologia da DA do que predisposições genéticas. (WESTFALL *et al.*, 2019). Recentemente, a hipótese inflamatória da DA torna-se cada vez mais relevante (BRONZUOLI *et al.*, 2016).

1.1.2.3 Emaranhados Neurofibrilares

A interação direta de proteínas incorretamente configuradas, um assunto pouco explorado até na literatura, poderia desempenhar um papel importante na gênese e na progressão de várias condições patológicas (HAMPEL *et al.*, 2019).

A acumulação de agregados proteicos, configurados com alguma anormalidade, tem sido relatada em pacientes afetados por vários distúrbios de configuração de proteína, como encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSEs), doença de Parkinson (DP) e diabetes tipo 2 (T2D) (MORALES *et al.*, 2013), sugerindo uma possível comunicação molecular entre processos patológicos associados a doenças diferentes (MORALES *et al.*, 2013; HAMPEL *et al.*, 2019). Essas estruturas fora do padrão são capazes de semear sua própria polimerização, atuando como núcleos de agregação *in vitro* e *in vivo*. (MORALES *et al.*, 2013), variando de pequenos oligômeros solúveis até grandes depósitos fibrilares (HAMPEL *et al.*, 2019).

Agregações proteicas anômalas podem provocar configurações atípicas de outras proteínas, reação conhecida por semeadura heteróloga (MORALES *et al.*, 2013). Diferentemente da semeadura homóloga, na qual compostos proteicos mal formados geram produção de cadeias do mesmo tipo de proteína, a semeadura heteróloga ocorre quando os oligômeros de uma proteína mal configurada promovem a polimerização de uma proteína diferente, sendo também conhecida como propagação cruzada (no inglês "*cross-seeding*") (MORALES *et al.*, 2009). Por exemplo, os agregados A β podem semear a polimerização de príons e α -sinucleína, e agregados dessas proteínas também podem acelerar a taxa de polimerização de A β solúvel (MORALES *et al.*, 2009b apud HAMPEL *et al.*, 2019).

Outro exemplo de propagação cruzada é a agregação de tau acelerada por aglomeração dos peptídeos A β que prejudicam a degradação da proteína tau (GÖTZ *et al.*, 2001; LEWIS *et al.*, 2001, MORALES *et al.*, 2013). Estudos mostram que o acúmulo de A β pode estar associado aos defeitos do SUP e da via autofagia endolisossomal, causando prejuízo na degradação da proteína tau (BLENNOW *et al.*, 2006; ARMSTRONG, 2013 apud CAO *et al.*, 2019). No entanto, estudos evidenciam que os agregados de tau não têm o mesmo efeito sobre A β , não contribuindo de forma cruzada para a formação das placas amiloides (GÖTZ *et al.*, 2001; LEWIS *et al.*, 2001, MORALES *et al.*, 2013).

Na DA, os emaranhados neurofibrilares intracelulares são formados pela proteína tau hiperfosforilada (DAVID *et al.* 2002; LEE *et al.* 2013 *apud* CAO *et al.*, 2019). Essa proteína é importante para estabilizar os microtúbulos e a sua agregação, resulta em desestabilização dos microtúbulos, causando a morte neuronal (MARCUS e SCHACHTER, 2011 *apud* CAO *et al.*, 2019). A depuração dessa proteína é principalmente mediada por sistema ubiquitina-proteassoma (SUP) e pela via de degradação autofágica (DAVID *et al.* 2002; LEE *et al.* 2013 *apud* CAO *et al.*, 2019). Com a falha desses sistemas, as proteínas mal dobradas não são degradadas, ocorrendo o seu acúmulo (KHANAM *et al.* 2016; LAURITZEN *et al.*, 2016; CHITI e DOBSON, 2006 *apud* CAO *et al.*, 2019). Essas falhas podem ocorrer com o envelhecimento (MCCRAY & TAYLOR, 2008), o que contribui para as taupatias (CAO *et al.*, 2019).

A placas senis e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau estão localizados principalmente no hipocampo e no córtex entorrinal do lóbulo temporal, enquanto as porções parietais e frontais do córtex associativo são menos afetadas (SERRANO-POZO, 2011 *apud* FALCO *et al.*, 2015). As alterações patológicas iniciais são bem reconhecidas na DA, incluindo aumento acentuado dos compartimentos endossômicos, o acúmulo gradual de vacúolos autofágicos e à quebra da homeostase lisossomal (GONZÁLEZ *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2018). Outros dados neuropatológicos relevantes em indivíduos com DA são: a presença de atrofia cortical difusa, a degeneração neurovascular (KANDIMALA *et al.*, 2016) e as perdas neuronais e sinápticas envolvendo outros sistemas de neurotransmissão (SERRANO-POZO, 2011 *apud* FALCO *et al.*, 2015).

1.1.2.4. Hipótese Colinérgica

Evidências científicas coletadas nas últimas quatro décadas sugerem que o sistema colinérgico contribui para a etiologia da DA e que a perda de inervação colinérgica no córtex cerebral de pacientes com Alzheimer é um evento patogênico precoce correlacionado com o comprometimento cognitivo (HAMPEL *et al.*, 2019; AHMED *et al.*, 2017). As sinapses colinérgicas são onipresentes no SNC humano e sua alta densidade no tálamo, estriado, sistema límbico, gânglio basal, cérebro basal e neocórtex sugerem ser provável que a transmissão colinérgica tenha relevância

crítica para a memória, o aprendizado, a atenção e outras funções cerebrais mais elevadas (MESULAM, 2013; HAMPEL *et al.*, 2018).

Essa evidência levou à formulação da "Hipótese Colinérgica da DA" a qual revolucionou o campo de pesquisa da DA, transportando-a do âmbito da neuropatologia descritiva para o conceito moderno de neurotransmissão sináptica. A hipótese colinérgica da DA centra-se na perda progressiva da interioridade colinérgica límbica e neocortical e é sustentada por três marcos: a descoberta de marcadores no córtex cerebral como disfunção colinérgica pre-sináptica (BOWEN *et al.*, 1976; DAVIES e MALONEY, 1976 *apud* HAMPEL *et al.*, 2019); a descoberta de que o núcleo basal de Meynert, no cérebro basal, é a fonte de inervação colinérgica cortical que leva à grave neurodegeneração na doença de Alzheimer (MESULAM, 1976; WHITEHOUSE *et al.*, 1981); e a demonstração de que antagonistas colinérgicos prejudicam a memória enquanto agonistas têm o efeito oposto (DRACMAN e LEAVITT, 1974 *apud* HAMPEL *et al.*, 2019).

Entre os componentes pré e pós-sinápticos há uma estreita fenda sináptica na qual a acetilcolina (ACh) é liberada (GOMES, 2018). A avaliação do diagnóstico neuropatológico da doença de Alzheimer tem mostrado que a lesão colinérgica, emergindo tanto precocemente no estágio assintomático quanto prodromal da doença, é principalmente pré-sináptica. (Ikonovic *et al.*, 2007 *apud* HAMPEL *et al.*, 2019).

Investigações multidisciplinares revelam como a disfunção em redes colinérgicas decorrentes do cérebro basal interage com outros aspectos fisiopatológicos importantes da doença de Alzheimer, incluindo placas β -amiloides, emaranhados neurofibrilares, inflamação, estresse oxidativo e insuficiência vascular contribuindo para deteriorar a cognição (HAMPEL *et al.*, 2018). Sustentados pela ressonância magnética, novos dados mostram evidências de proteção hipocampal e prováveis alterações no curso de doenças em indivíduos que recebem inibidores de colinesterase por longos períodos do tempo (HAMPEL *et al.*, 2018).

1.1.2.5 Hipótese Inflamatória-infecciosa

A descoberta científica de que a microflora intestinal participa da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro e que a microflora intestinal humana pode agir como o "segundo cérebro" e ser a responsável por distúrbios neurodegenerativos

como a doença de Alzheimer (DA) faz com que a hipótese inflamatória-infecciosa da DA sobrepuje a hipótese cascata amiloide que domina há décadas (SOCHOCKA *et al.*, 2019).

As bactérias entéricas, comensais e os microrganismos patogênicos podem ter um grande impacto no sistema imunológico, no desenvolvimento cerebral e no comportamento, pois eles são capazes de produzir vários neurotransmissores e neuromoduladores como a serotonina, a quinurenina, a catecolamina, bem como amiloides. No entanto, os mecanismos destrutivos cerebrais, os quais podem levar à DA e à demência, começam com a disbiose do microbioma intestinal, o desenvolvimento de inflamação local e sistêmica, e a desregulação do eixo intestino-cérebro. (SOCHOCKA *et al.*, 2019).

1.2 Modelos Animais

A partir do uso de radiação ou reagentes químicos (forma indireta) ou da manipulação de genes específicos (forma direta) é possível desenvolver modelos animais com doenças tipicamente humanas, sendo a segunda forma mais precisa (BAHIA, 2020a). É viável fazer a inserção ou deleção de genes (*knock-in* e *knock-out*), a modificação condicional de genes ou compor rearranjos cromossômicos específicos usando genes identificados como causadores da doença em humanos, gerando ratos e camundongos transgênicos (BAHIA, 2020).

Modelos transgênicos com múltiplas mutações coexpressas têm a capacidade de mimetizar a DA humana em roedores, evoluindo com o acúmulo de A β , a perda neuronal e a formação de emaranhados neurofibrilares. Um exemplo disso é o modelo genético com coexpressão de mutações no gene da APP e da enzima que fragmenta essa proteína (PS1), as quais determinam a aglomeração de fragmentos anormais de A β e o acúmulo de emaranhados neurofibrilares principalmente da proteína tau. Um dos modelos transgênicos mais agressivos da DA é o 5Xfad, um modelo de camundongo duplo transgênico APP/PS1, que coexpressa cinco mutações da DA, levando à formação acelerada de placas A β , ao aumento da produção de A β x-42 e à morte neuronal acentuada, evoluindo com vários déficits comportamentais (FRIDMAN *et al.*, 2004).

PISTOLLATO *et al.* (2016) demonstraram que as bactérias que povoam o microbioma intestinal podem liberar quantidades significativas de amiloides e LPS, os

quais podem desempenhar um papel relevante na modulação das vias de sinalização e na produção de citocinas pro-inflamatórias relacionadas à etiologia da DA.

Estudo realizado por MA, SHENG *et al.* (2020) indicou inconsistência de dados entre diferentes estudos de microbiota, demonstrando que a eficácia de condições de armazenamento das amostras tais como a temperatura, o tempo de armazenagem, o tipo de reagente utilizado e a plataforma de sequenciamento no perfil da MI interferem nos resultados, sendo de menor peso esse último fator. Esses pesquisadores sugeriram que benefícios na manutenção da estrutura comunitária microbiana das amostras fecais foram obtidas com armazenamento em temperatura de -80°C e a adição de 70% de etanol, fazendo uso de reagente MGIE (kit de coleta de amostra fecal MGIEasy) resultando na menor variação no perfil da MI, com base no sequenciamento da fração 16S do RNA ribossômico.

1.3 Microbiota Intestinal

Na última década, estudos realizados com modelos animais e humanos investigando as causas das doenças neurodegenerativas, formularam teorias demonstrando a existência de uma relação entre a desregulação da MI e o eixo intestino-cérebro (SHIN & PARK, 2014; KÖHLER *et al.*, 2016; PISTOLLATO *et al.*, 2016; SHEN *et al.*, 2017; BRANDSCHEID *et al.*, 2017; BÄUERL *et al.*, 2018).

O microbioma humano é formado por células microbianas e bactérias presentes nos tecidos, sendo constituído por bactérias, especialmente as anaeróbias, além de arqueias, fungos, alguns protozoários e vírus não residentes. Enquanto todo o corpo humano possui cerca de 50 a 100 trilhões de células somáticas, a população de bactérias que nele habita é estimada entre 75 e 200 trilhões (ROGERS, 2011). Essas bactérias estão presentes principalmente no trato gastrointestinal (TGI) (GENTILE & WEIR, 2018; SENDER *et al.*, 2016, *apud* LOMBARDI, 2018), onde há competição entre as espécies comensais e patogênicas por nutrientes e locais para colonização (SERVIN e COCONNIER, 2003, *apud* LOMBARDI, 2018; BAUMLER, 2016). As bactérias comensais residem em uma relação simbiótica e benéfica aos hospedeiros humanos.

O TGI dispõe de uma rede complexa de mecanismos imunológicos e não imunológicos denominada 'barreira mucosa gastrointestinal'. Essa barreira refere-se à interação de vários componentes do TGI: camadas de células epiteliais, células

imunes e células especializadas do epitélio intestinal, estruturas proteicas como as junções de oclusão e as substâncias liberadas pelas células do TGI como citocinas, bacteriocinas e muco (MACHADO *et al.*, 2015).

O intestino de indivíduos saudáveis possui uma microbiota diversificada e mecanismos de proteção contra agentes externos como a junção de oclusão entre as células (LIN *et al.*, 2019), os receptores *Toll-Like* (TLR, do inglês *Toll-Like receptors*) e o muco. Os TLR são proteínas transmembranas altamente conservadas, expressos em macrófagos, células dendríticas e células epiteliais intestinais e consistem na primeira linha de defesa do intestino (LIN *et al.*, 2019). Os TLR desempenham importante função na detecção e no reconhecimento de patógenos microbianos e iniciam a transdução de sinalização em reconhecimento a padrões moleculares associados a danos e a patógenos (DAMP, do inglês *damage-associated molecular patterns* e PAMP, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) (MORESCO *et al.*, 2011), para a geração de sinais, os quais induzem a produção de proteínas e citocinas pró-inflamatórias (RAKOFF-NAHOUM *et al.*, 2004 *apud* LIN *et al.*, 2019). Dentre as funções da barreira mucosa gastrointestinal está a discriminação de antígenos benéficos e nocivos para, assim, evitar a infecção por patógenos veiculados por alimentos por meio de interações locais e sistêmicas (MACHADO *et al.*, 2015). Mudanças na microbiota podem exercer influência indireta sobre a imunidade da mucosa por meio da desregulação do equilíbrio energético, estimulando o estresse oxidativo. O sulfeto de hidrogênio (H₂S), por exemplo, o qual é produzido por algumas bactérias durante a respiração anaeróbica, está associado com a disfunção mitocondrial, o dano epitelial e o aumento da inflamação intestinal (BEAUMONT *et al.*, 2016 *apud* LOMBARDI, 2018; LAKHAN *et al.*, 2010 *apud* LOMBARDI, 2018). A elevação dos níveis de ácido láctico produzida por bactérias como *Enterococcus* e *Streptococcus spp.* também pode contribuir para distúrbios gastrointestinais, causando disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo (**Figura 3**), sugerindo que bactérias comensais são importantes não apenas para manter a saúde gastrointestinal, mas também para o desenvolvimento adequado da imunidade do corpo (FLEGEL *et al.*, 1991; PATEL *et al.*, 2014 *apud* LOMBARDI, 2018). *Bacteroides fragilis*, bem como alguns membros do gênero *Clostridia*, promovem um estado anti-inflamatório por meio da produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e IL-13 e são exemplos de interação benéfica ao hospedeiro. Por outro lado, bactérias

patogênicas, incluindo *Salmonella typhimurium* e *C. difficile*, estimulam a produção de citocinas inflamatórias.

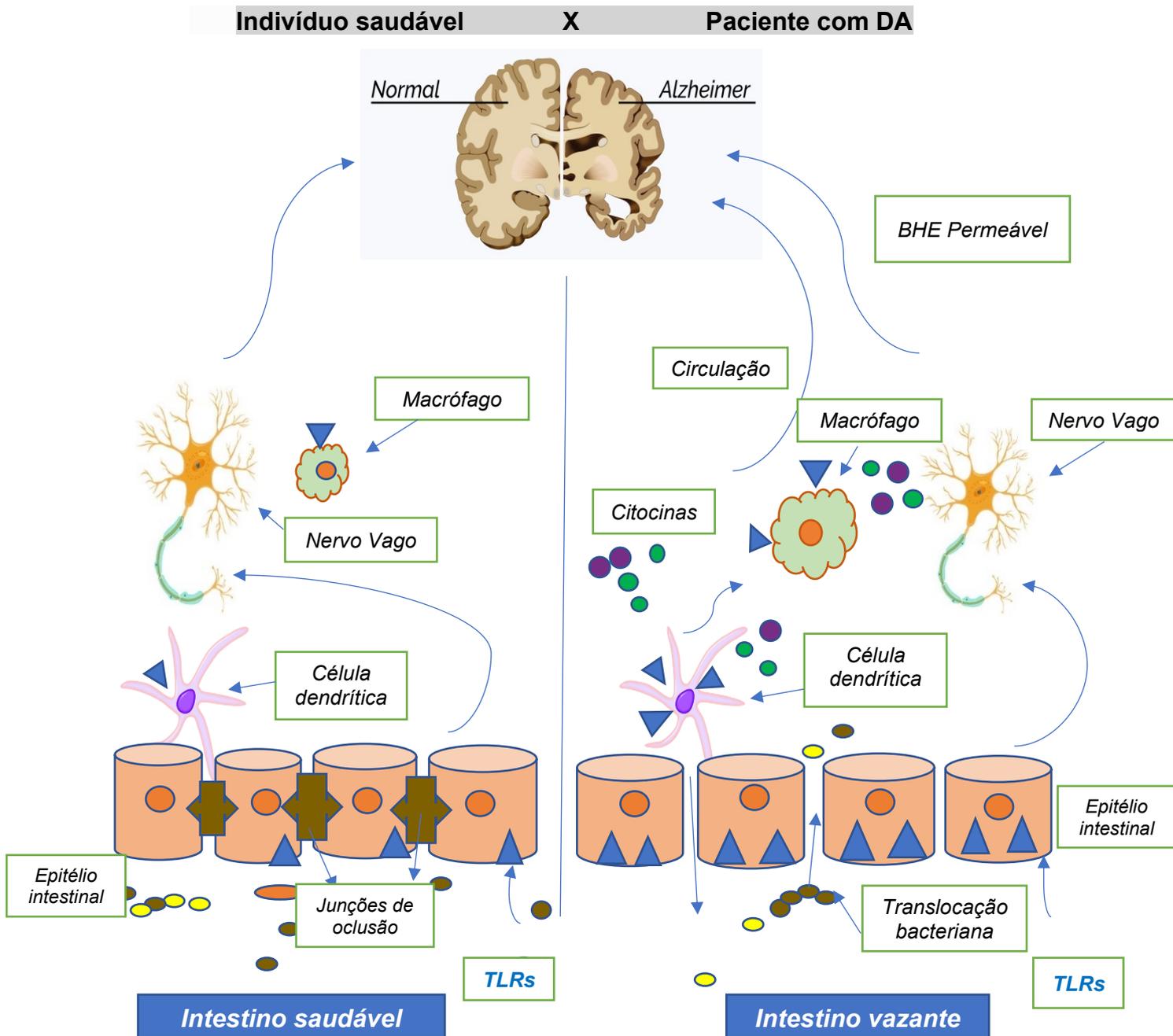


Figura 3- O eixo intestino-cérebro e resposta neuro-inflamatória. O epitélio intestinal é protegido por junções de oclusão entre as células, muco e receptores *Toll-Like* funcionando como guardiões do monitoramento de patógenos no intestino. O nervo vago modula a comunicação entre o intestino e o cérebro, 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.

Estudos mostram que os animais livres de germes (GF, do inglês *germ-free*) apresentam déficits no desenvolvimento dos tecidos linfoides associados ao intestino, sendo, portanto, cada vez mais evidente que a MI é capaz de influenciar o sistema neuroimune de forma significativa, afetando o estado imunológico e neural do hospedeiro de modo tanto benéfico quanto nocivo (PEREZ-BURGOS *et al.*, 2013 *apud* LOMBARDI, 2018).

1.3.1 Eixo Intestino-Cérebro

O eixo intestino-cérebro representa a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o intestino (GAREAU, 2014, *apud* LOMBARDI, 2018). Essa comunicação entre o cérebro e a microbiota se dá por meio de várias vias, que incluem o sistema imunológico, o metabolismo do triptofano, o nervo vago e o sistema nervoso entérico (SNE), envolvendo metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFA, do inglês *short-chain fatty acids*), aminoácidos de cadeia ramificada e peptidoglicanos. Peptidoglicano é um heteropolissacarídeo, ligado a peptídeos, presente na parede celular de procariontes e é constituído por dois tipos de açúcares e alguns aminoácidos (CRYAN *et al.* 2018).

Evidências mostram que a MI exerce importante função na fisiologia do eixo "microbiota-intestino-cérebro", influenciando na sinalização bioquímica que ocorre entre o SNE do TGI e o SNC (GAREAU, 2014, *apud* LOMBARDI, 2018). Tal sinalização pode ocorrer diretamente por meio do nervo vago; indiretamente por meio de sinais químicos que são liberados na periferia agindo de forma endócrina e por meio do sistema nervoso parassimpático (PEREZ-BURGOS *et al.*, 2013, *apud* LOMBARDI, 2018i).

As alterações na composição da MI induzem o aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal (KÖHLER *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 (KÖHLER *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 fisiologia

intestinal 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).

1.3.2 Disbiose

A composição da MI é influenciada por uma combinação de fatores associados, incluindo genética, dieta, uso de medicamentos, estresse e doenças (GENTILE e WEIR, 2018), devendo eles serem considerados em conjunto (BAUMLER, 2016b). A composição da microbiota do ser humano pode ser alterada por estímulos internos e externos, podendo ser influenciada por alterações circadianas, variando sua abundância até mesmo ao longo do dia. As oscilações microbianas regulam ritmos circadianos hospedeiros e os ritmos circadianos dos hospedeiros, por sua vez, modulam a composição microbiana (PEARSON *et al.*, 2020).

Quando ocorre um desequilíbrio da MI devido à diminuição ou ao aumento da população de determinados grupos bacterianos, patogênicos ou não, a homeostase da microbiota é interrompida, provocando a disbiose intestinal (YUE *et al.*, 2012). Com isso, há um comprometimento do epitélio intestinal e um aumento da permeabilidade intestinal, causando a chamada síndrome do intestino com vazamento (YUE *et al.*, 2012; TICINESI *et al.*, 2018). Um possível mecanismo por meio do qual isso acontece pode ser a destruição da barreira intestinal e a translocação bacteriana, a qual corresponde à passagem de bactérias através da mucosa intestinal até a lâmina própria, e desta para os linfonodos mesentéricos e, possivelmente, para outros tecidos, ativando a resposta imune inata. A passagem de bactérias patogênicas do intestino para outras regiões do corpo, provoca respostas imunes anormais, como a regulação de interleucinas (IL-1, IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor-alpha*).

BIESMANS *et al.* (2015) demonstraram que uma única injeção intraperitoneal de TNF- α em camundongos ampliou os níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, do inglês *monocyte chemoattractant protein-1*) no cérebro dos roedores conforme a dose e o tempo de administração. Essas alterações podem cursar com infecção intestinal patogênica (SERVIN e COCONNIER, 2003, *apud* LOMBARDI, 2018) e/ou inflamação sistêmica (ASFAHA *et*

al., 2001). Dessa forma, a sinalização entre o eixo intestino-cérebro também é impactada (YUE *et al.*, 2012c) e está associada a várias doenças (MARCHESI *et al.*, 2016). Estudos identificaram a associação entre alteração na microbiota e doenças neuroimunes e neuroinflamatórias (BHATTACHARJEE & LUKIW, 2013; BÄUERL *et al.*, 2018; BIESMANS *et al.*, 2015; BRANDSCHEID *et al.*, 2017; AGAHI *et al.*, 2018; LOMBARDI, 2018; JENA *et al.*, 2018; SCHMIDT e BORK, 2018), sendo que o estudo realizado por SCHMIDT & BORK (2018) *apud* TICINESI (2018) mostra que a maioria dos fatores envolvidos com a fragilidade cognitiva está associada à disbiose.

O mecanismo de adesão de bactérias patogênicas às células epiteliais intestinais é essencial para o processo de colonização por esses patógenos e consequente infecção intestinal (DO CARMO *et al.*, 2020). Por outro lado, a predominância de bactérias probióticas junto às superfícies gastrointestinais pode inibir a aderência e a infecção por patógenos, bloqueando receptores específicos por mecanismos competitivos de exclusão e conferir benefícios à saúde do hospedeiro (DO CARMO *et al.*, 2020).

1.4 Fatores Nutricionais na Doença de Alzheimer e Efeitos de Dietas na Regulação da Microbiota Intestinal

Estudos demonstram que a mudança no estilo de vida e nos hábitos alimentares podem 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). 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 *apud* 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 (HERNANDO-REQUEJO, 2016). Acredita-se que vários nutrientes podem atuar de forma direta nas

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.*, 2012).

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. 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 (Se-leveduras) 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.* (2019e) 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.*,

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 MÉTODOS

Trata-se de revisão de literatura usando as bases de dados PUBMed, Scielo e Lilacs. Os bancos de dados citados são fontes generalistas que proporcionam acesso a bibliotecas virtuais que reúnem inúmeros periódicos científicos publicados no mundo, proporcionando, desse modo, uma busca abrangente sobre as pesquisas atuais, isenta de aspectos subjetivos.

Foram aplicados os seguintes descritores: Aging; Alzheimer's disease; Amyloid; Chronic disease; Cognition; Cognitive; Dementia; Neurodegeneration; Older associados com Disorders nutrition; Dysbiosis; Gut; Microbiome; Microbiote; Nutritional therapies; Ômega-3; Risk factors e seus correspondentes em português. Foram considerados artigos publicados nos últimos dez anos, entre janeiro de 2011 e junho de 2020, nos idiomas português e inglês, utilizando modelos animais para a DA ou com estudos envolvendo seres humanos.

3 RESULTADOS

A recuperação bibliográfica resultou em 391 artigos, dos quais 283 não obedeciam aos critérios de inclusão (publicados fora do período determinado, por seu objetivo do estudo e em outro idioma que não fossem o inglês ou português). Dentro dos critérios de elegibilidade foram encontrados 96 artigos na plataforma PUBMED, 6 na LILACS e 2 na SCIELO.

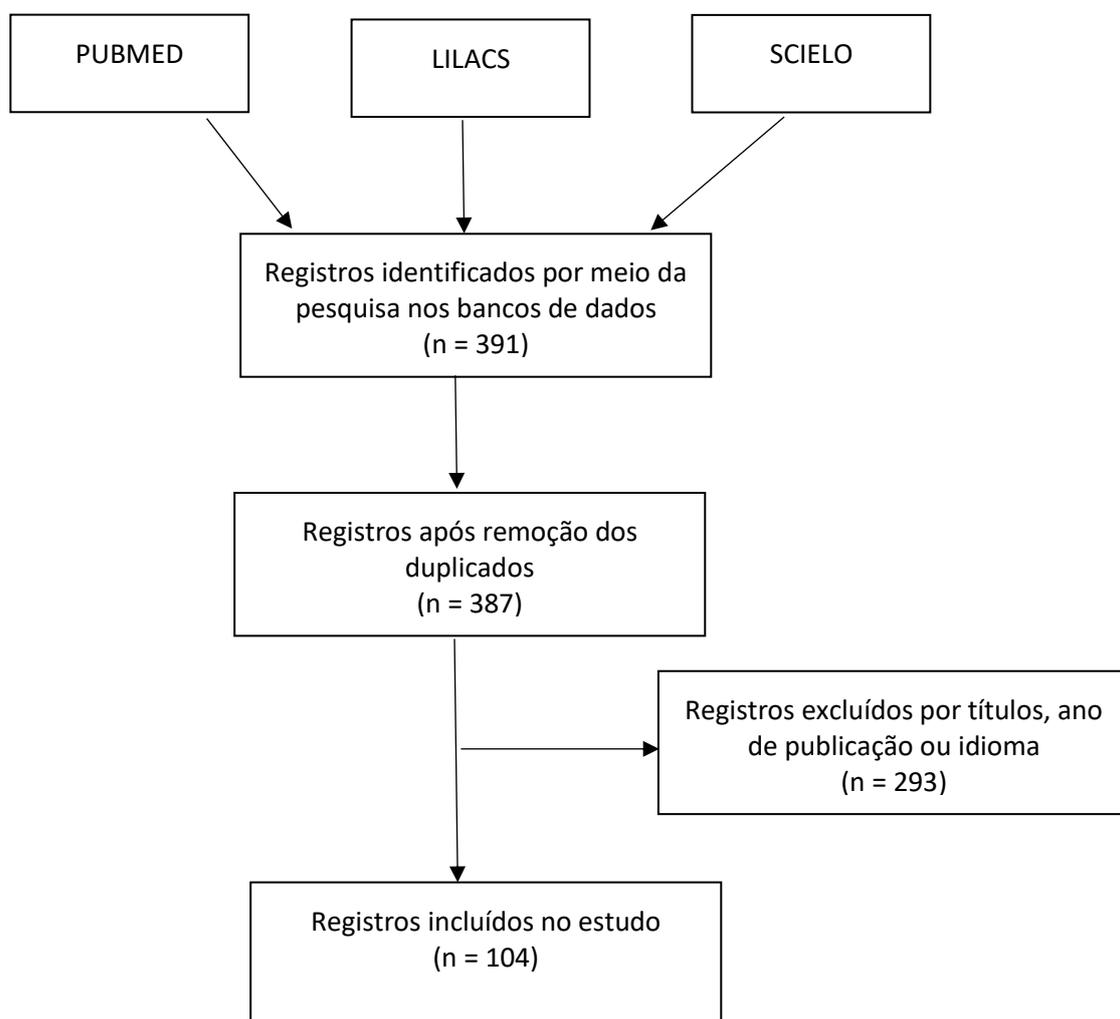


Figura 4. Fluxograma do processo de busca de artigos científicos.

4 DISCUSSÃO

4.1 Microbiota Intestinal, Dieta e Doença de Alzheimer

Um em cada três casos de DA envolve elementos de risco modificáveis e, portanto, pode ser evitável (NAGPAL *et al.*, 2019h). A disbiose é um dos elementos que pode estar associado à DA e a composição da MI pode ser modulada por alterações nutricionais e hábitos alimentares, (FRIEDLAND, 2015; BERTI *et al.*, 2015 e PISTOLLATO *et al.*, 2016 apud JENA *et al.*, 2018). Estudos mostram que alterações nutricionais com a adoção de hábitos alimentares saudáveis podem interferir de forma benéfica nas funções cognitivas e por outro lado, foi demonstrado que níveis elevados de colesterol no sangue e no cérebro podem potencializar o acúmulo e o depósito da proteína A β no cérebro e danificar as células cerebrais (KUO *et al.*, 2015).

Bactérias constituintes da MI são conhecidas por excretarem misturas imunogênicas de amiloides, LPS e outros exsudatos microbianos no ambiente em seu entorno (FRIEDLAND, 2015), os quais reduzem a permeabilidade da barreira intestinal, facilitando o contato da MI com tecido linfóide submucoso (QUIGLEY, 2017).

As concentrações de LPS sanguíneas são influenciadas pela MI. As bactérias Gram-negativas apresentam os LPS em sua superfície celular, os quais funcionam como antígenos, estimulando a resposta imune do hospedeiro. Assim, a MI representa um grande reservatório dessa endotoxina, especialmente naqueles indivíduos que habitualmente consomem dieta com alto teor de gorduras saturadas (MORAES *et al.*, 2014).

É importante ressaltar que a desregulação da MI aumenta a permeabilidade da barreira intestinal e, conseqüentemente, da BHE, resultando em maior penetração de produtos derivados do intestino microbiano, os quais são conduzidos do sangue até o cérebro (QUIGLEY, 2017). Como resultado, ocorrem reações inflamatórias sistêmicas, que prejudicam a BHE e promovem a neuroinflamação e, em última instância, a neurodegeneração (PISTOLLATO *et al.*, 2016; QUIGLEY, 2017).

Há evidências de que a DA está relacionada à inflamação crônica tanto no SNC quanto no periférico e que as placas amiloides estão associadas às respostas

inflamatórias antimicrobianas no transcurso de anos (LE PAGE *et al.*; 2018; KAGAN *et al.*, 2011). Recentemente, pesquisadores sugeriram a existência de participação da MI no desencadeamento e na evolução da DA e revelaram que indivíduos com esta doença têm composição de microbiota distinta e menos diversificada em comparação com indivíduos de mesma faixa etária do grupo controle (VOGT *et al.*, 2017).

Estudo realizado por FRIEDLAND & CHAPMAN (2017) demonstrou que o papel específico da MI na modulação de funções neuroimunes vai além do TGI e que as bactérias intestinais desempenham uma função na cascata etiológica da DA e da DP. Dados científicos comprovam que MI regula o funcionamento do cérebro e que a desregulação do eixo intestino-cérebro pode contribuir para o desenvolvimento de inflamação local e sistêmica, mecanismos destrutivos cerebrais, os quais podem conduzir à degeneração cortical, contribuindo ativamente para a etiologia de distúrbios neurodegenerativos (CRYAN e DINAN, 2012; COLLINS *et al.*, 2012; BHATTACHARJEE e LUKIW, 2013; SOCHOCKA *et al.*, 2019).

Pesquisas comprovam que a administração de determinadas substâncias altera a microbiota (MATSUMOTO *et al.*, 2013; GAO *et al.*, 2018). Ratos com extinção da MI pela administração oral de um coquetel antibiótico (ampicilina, bacitracina, meropenem, neomicina e vancomicina) exibiram prejuízos na memória de reconhecimento (FROHLICH *et al.*, 2016, apud GAO *et al.*, 2018) e estudo comparando camundongos GF (do inglês *germ free*) e outros com MI convencional mostrou que os animais GF apresentam concentrações mais baixas de triptofano e tirosina no cérebro (MATSUMOTO *et al.*, 2013). Para investigar as mudanças estruturais da comunidade microbiana do intestino, GAO *et al.* (2018) realizaram uma infusão de antibióticos no íleo distal de suínos e 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 são sintetizados principalmente a partir de aminoácidos aromáticos por sintetizadores-chave, apresentando uma composição distinta com diversidade e abundância reduzidas após a infusão de antibióticos (GAO *et al.*, 2018).

O impacto do estresse crônico na composição da microbiota e no desenvolvimento de doenças neurológicas, como a DA, constitui uma área de interesse científico crescente à medida em que se observam os mecanismos de comunicação eixo intestino-cérebro (WESTFALL *et al.*, 2019). A redução das

abundâncias de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* é observada em fezes de humanos com distúrbios neurofisiológicos, como depressão e estresse (DE ANGELIS *et al.*, 2013), sugerindo que *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* no intestino grosso podem ter um impacto funcional no SNC.

4.1.1 Estudos com Modelos Animais

Estudo realizado por GOVINDARAJAN *et al.* (2011) mostrou a importância da manutenção dos níveis de butirato e como esse ácido graxo de cadeia curta auxilia no aprendizado e na memória, ao amplificar a expressão de aprendizagem de genes associados à idade em modelos camundongos de DA, restaurando a acetilação de histona.

SHEN *et al.* (2019) estudando os efeitos da administração oral de silimarina e de seu principal componente ativo, o flavonoide silibinina, em camundongos APPswe / PS1dE9 observaram que a ambas poderiam aliviar o prejuízo de memória de APP/PS1 em ratos e exercer efeito regulatório na composição da sua microbiota intestinal.

Estudo comparou as MI de camundongos do tipo selvagem (WT, do inglês *wild type*) C57/Bl6 e de camundongos dos modelos duplos transgênicos (APP/PS1), e evidenciou que esses últimos apresentam um perfil de MI normal na idade jovem, mas, com o envelhecimento, sofrem uma redução na biodiversidade de sua microbiota e aumento da representação de taxa de microorganismos com atividade próinflamatória, como *Odoribacter*, *Helicobacter* e *Sutterella* (BÄUERL *et al.*, 2018).

Para a análise supracitada, BÄUERL *et al.*, (2018) e SHEN *et al.*, (2019), em seus estudos, realizaram a avaliação da diversidade microbiana nos camundongos por meio do método de pirosequenciamento das regiões V3 e V4 da fração 16S do ácido ribonucleico ribossômico (RNAr, do inglês *ribonucleic acid ribossomal*) das bactérias nas amostras fecais dos grupos avaliados. Essa metodologia é uma das mais populares para avaliação da variedade microbiana em roedores (SHIN e PARK, 2014). Os animais APP/PS1 e WT de 3, 6 e 8 meses de idade foram usados para explorar os efeitos da idade na MI e os resultados indicaram, em primeiro lugar, o surgimento de prejuízo na aprendizagem espacial e na memória de camundongos APP/PS1 de 6 meses de idade, as quais foram agravadas no grupo de 8 meses de idade, resultado consistente com estudos imunohistoquímicos de placa A β . Em

segundo lugar, as manifestações histológicas e comportamentais da DA nos camundongos APP/PS1 foram correlacionadas com um estado específico de MI. Em terceiro lugar, a diversidade de microbiota dos animais APP/PS1 diminuiu com o avanço da idade.

BRANDSCHEID *et al.* (2017), fazendo uso do modelo de camundongos 5xFAD, investigaram a influência de alterações associadas à doença e às propriedades gastrointestinais, comparando parâmetros metabólicos e enzimas do intestino dos animais 5xFAD com camundongos WT por meio de ensaio enzimático fluorimétrico, usando a técnica *Western Blotting* (WB). A superexpressão da APP no intestino dos animais 5xFAD foi avaliada por Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real e Interação Humano-Computador. A análise da microbiota fecal foi conduzida pela quantificação da fração 16S do RNAr de filos e espécies selecionadas. Embora a composição geral das amostras fecais, da locomoção e do consumo alimentar de animais machos 5xFAD não tenha sido alterada, observou-se uma redução do peso corporal em estágios patológicos precoces. A APP foi expressa não apenas no cérebro desses camundongos, mas também em seu tecido intestinal. A análise de proteínas fecais revelou uma quantidade reduzida de enzima tripsina no intestino delgado dos camundongos modelo 5xFAD em comparação aos animais WT. Além disso, foram observadas alterações na composição da microbiota fecal segundo a idade dos camundongos. Isso sugere que a presença da coexpressão de mutações nos genes da APP e PS1, os quais são a base para a forma genética da DA em humanos, interfere diretamente na função intestinal.

Estudo realizado por KUO *et al.* (2015) examinou os efeitos do consumo de ameixas orientais sobre testes cognitivos e a expressão proteica relacionada à neurodegeneração cerebral em camundongos C57BL/6, alimentados por cinco meses com uma dieta rica em colesterol. A pesquisa demonstrou que o colesterol alto acarretou prejuízos cognitivos consideráveis, os quais foram acompanhados pelo aumento da expressão de RNAm de Cyp46, BACE1, A β e 24-hidroxycolesterol no córtex cerebral e hipocampo. Conforme representado na **Figura 1**, BACE1 é uma enzima que age na clivagem da APP participando ativamente da formação das placas senis. Os camundongos alimentados com dieta não combinada com o pó de ameixa oriental apresentaram concentrações elevadas de colesterol no soro e no cérebro, bem como níveis elevados de A β no cérebro. A administração da dieta enriquecida com a farinha de ameixa oriental melhorou os resultados no teste cognitivo dos

camundongos, evidenciando o fator protetivo dos polifenóis na minimização de sintomas de condições neurodegenerativas. Isso sugere que o pó de ameixa oriental pode agir como um antioxidante para atenuar a oxidação do colesterol cerebral, podendo ser benéfico na prevenção do comprometimento cognitivo por hipercolesterolemia. Com base na fórmula da superfície do corpo (REAGAN-SHAW *et al.*, 2008), dietas com 2% e 5% de pó de ameixa orientais são equivalentes a, respectivamente, 32,4g e 81g de pó de ameixa para um humano de 60 kg, o que corresponde ao consumo médio diário de 5 ameixas (STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, 2013).

A população de Bama, um condado no sudoeste da China, conhecida pela longevidade de seus moradores e número significativo de indivíduos centenários, foi objeto de investigação científica, que identificou o consumo humano diário de dois vegetais naquela região: a *S. oleraceusin* e *Sonchusoleraceus*. Estudo experimental foi realizado com a inclusão desses dois alimentos a uma dieta HD (HD, do inglês *Healthy Detox diet*) oferecida a um grupo de camundongos. A *S. oleraceusin*, popularmente conhecida como semente de cânhamo e a *Sonchusoleraceus* (vegetais amargos) são espécies não cultivadas que crescem na ausência de pesticidas ou fertilizantes. A semente de cânhamo é considerada um "super alimento" por ser rica em cálcio, ferro, aminoácidos e outros nutrientes essenciais, incluindo ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 e demonstra potente ação antioxidante, antienvhecimento e atividade antiinflamatória (XIA *et al.*, 2011; MCDOWELL *et al.*, 2011; OU, RADES e MCDOWELL, 2015). Estudo com modelos de roedores demonstrou que a inclusão de cânhamo à dieta estendeu a vida útil de camundongos idosos, evidenciando os benefícios dessa fonte de alimento para a longevidade (LI, SHEN *et al.* 2017).

Os ácidos graxos poli-insaturados com ômega-3 (PUFA ω -3) são componentes estruturais do cérebro e indispensáveis para a síntese da membrana neuronal (CUTULI, 2017a). Os PUFA ω -3 têm múltiplos mecanismos de ação no cérebro e no sistema vascular, os quais podem fornecer alguma proteção contra o declínio cognitivo e a demência (JEREB *et al.*, 2017).

ZHANG, WEN *et al.* (2017a) exploraram os efeitos das Se-leveduras sobre o comprometimento cognitivo e neuropatologia no modelo de camundongos transgênicos triplos de DA (camundongos 3×Tg-AD). Para avaliar aprendizagem espacial e memória, os animais foram submetidos ao Teste de Labirinto Aquático de Morris (MWM - do inglês, *Morris Water Maze test*). Para quantificar os erros, os

mesmos ratos foram submetidos ao Teste *Step-Down* com registro do número de vezes que desceram indevidamente da plataforma. Para avaliar os efeitos da Se-levedura no aprendizado e memória foi aplicado o teste de evasão passiva 18s. Após 3 meses, os camundongos foram novamente submetidos ao teste comportamental MWM e ao estudo 1H MRS (Espectroscopia de ressonância magnética de prótons) (ZHANG e WEN *et al.* 2017). ZHANG e WEN *et al.* (2017) concluíram que as Se-leveduras promoveram melhora na aprendizagem espacial e na retenção de memória dos camundongos transgênicos, estimularam as atividades neuronais, atenuaram a ativação de astrócitos e micróglia, mitigaram déficits sinápticos, reduziram os níveis de proteína tau total e tau fosforilada, inibindo a atividade da enzima glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β , do inglês *glycogen synthase kinase 3*). Os resultados desse estudo sugerem que a suplementação dietética com Se-levedura exerce efeitos benéficos múltiplos na prevenção ou no tratamento de DA.

JENA *et al.* (2018) investigaram o efeito da dieta WD composta por elevados níveis de gordura e sacarose sobre as vias implicadas na disfunção cognitiva. Para isso, realizaram estudo com camundongos GF, do tipo WT, alimentados com dois tipos de dieta por três semanas. Um grupo foi alimentado com um controle dietético (CD) e o outro com a dieta WD. JENA *et al.* (2018) demonstraram que a ingestão de dieta WD por longo período reduziu a plasticidade sináptica do hipocampo, o nível de RNAm de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain derived neurotrophic factor*) e micróglia no cérebro dos roedores. A quinase regulada por sinalização extracelular (ERK, do inglês *extracellular signal-regulated kinases*) é expressa em altos níveis em áreas cerebrais implicadas no aprendizado e na memória (BLUM e DASH, 2009). A dieta ocidental ativou a ERK1/2 (anticorpo bloqueador da ERK), reduzindo a densidade de proteína pós-sináptica de 95 kd (PSD95) no cérebro, sugerindo danos pós-sinápticos (JENA *et al.* 2018). Esses pesquisadores observaram um aumento na sinalização inflamatória no cérebro, no íleo, no fígado, no tecido adiposo e no baço dos animais alimentados com a WD. O estudo citado demonstrou que a WD causou disbiose e subsequente comprometimento da sinalização regulada por ácido retinóico e ácidos biliares no cérebro e no trato digestivo, acompanhados por inflamação sistêmica, ativação microglial e neuroplasticidade reduzida (JENA *et al.*, 2018).

Estudo com camundongos transgênicos para DA, alimentados com uma dieta KD, foi o primeiro relatório científico a demonstrar diferenças específicas na assinatura

do microbioma intestinal entre animais mais velhos com MCI *versus* cognitivamente normais e mostrou que vários mecanismos dessa dieta também podem envolver a modulação na fisiopatologia da DA, como agregação amiloide e hiperfosforilação da proteína tau (NAGPAL *et al.*, 2019).

Embora a MMKD, Dieta Mediterrânea Cetogênica Modificada (MMKD, do inglês *Modified Ketogenic-Mediterranean Diet*) já seja conhecida como benéfica para a saúde metabólica e doenças relacionadas ao distúrbio metabólico, incluindo obesidade e diabetes, dados indicam, ainda, que essa dieta pode conferir benefícios também às doenças neurodegenerativas (BOURASSA *et al.*, 2016; *apud* NAGPAL *et al.*, 2019). Além disso, a redução na abundância de vias associadas a toxinas bacterianas após a administração da MMKD reforça a influência benéfica do MMKD no controle da população de bactérias toxigênicas ou patógenos oportunistas no intestino, contribuindo para manter ou restaurar a homeostase microbiana intestinal (BOURASSA *et al.*, 2016; MATHEWSON *et al.*, 2016 *apud* NAGPAL *et al.*, 2019).

Outro fator que apresenta ações neuroprotetoras melhorando a saúde do cérebro é o butirato. Esse ácido graxo de cadeia curta é conhecido por possuir ações neuroprotetoras e melhorar a saúde do cérebro (MATHEWSON *et al.*, 2016 *apud* NAGPAL *et al.*, 2019). Estudo realizado por MATHEWSON *et al.* (2016) usando modelos de camundongos DA, observou que a intervenção com o butirato beneficia a capacidade de aprendizagem e memória, em sintonia com expressão melhorada de genes associados ao aprendizado (NAGPAL *et al.*, 2019).

4.1.2 Estudos com Humanos

4.1.2.1 Estudo com Chás

Visando aos efeitos da oxidação, à quelatação de ferro, à ativação da micróglia e à modulação das vias de transdução de sinal neuronal intracelular, estudos investigaram a presença de polifenóis do chá, suas propriedades neuroprotetoras e os benefícios potenciais das catequinas para reduzir o risco de DA (SINGH *et al.*, 2016; FERNANDO *et al.*, 2017).

Conhecidas por possuir efeitos neuroprotetores contra a isquemia, DA e outros distúrbios neurodegenerativos, as Teaflavinas (TF) são polifenóis antioxidantes que

são formados a partir da condensação de catequinas das folhas de chá durante a oxidação enzimática do chá preto (ANANDHAN *et al.*, 2012).

Em Singapura, um estudo transversal envolvendo 2501 participantes, com idades igual ou superior a 55 anos mostrou que o consumo regular de chás contendo as substâncias bioativas elencadas anteriormente foi associado ao melhor desempenho na cognição global e a um menor risco de declínio cognitivo e de DA (POLITO *et al.*, 2018) (**Figura 5**).

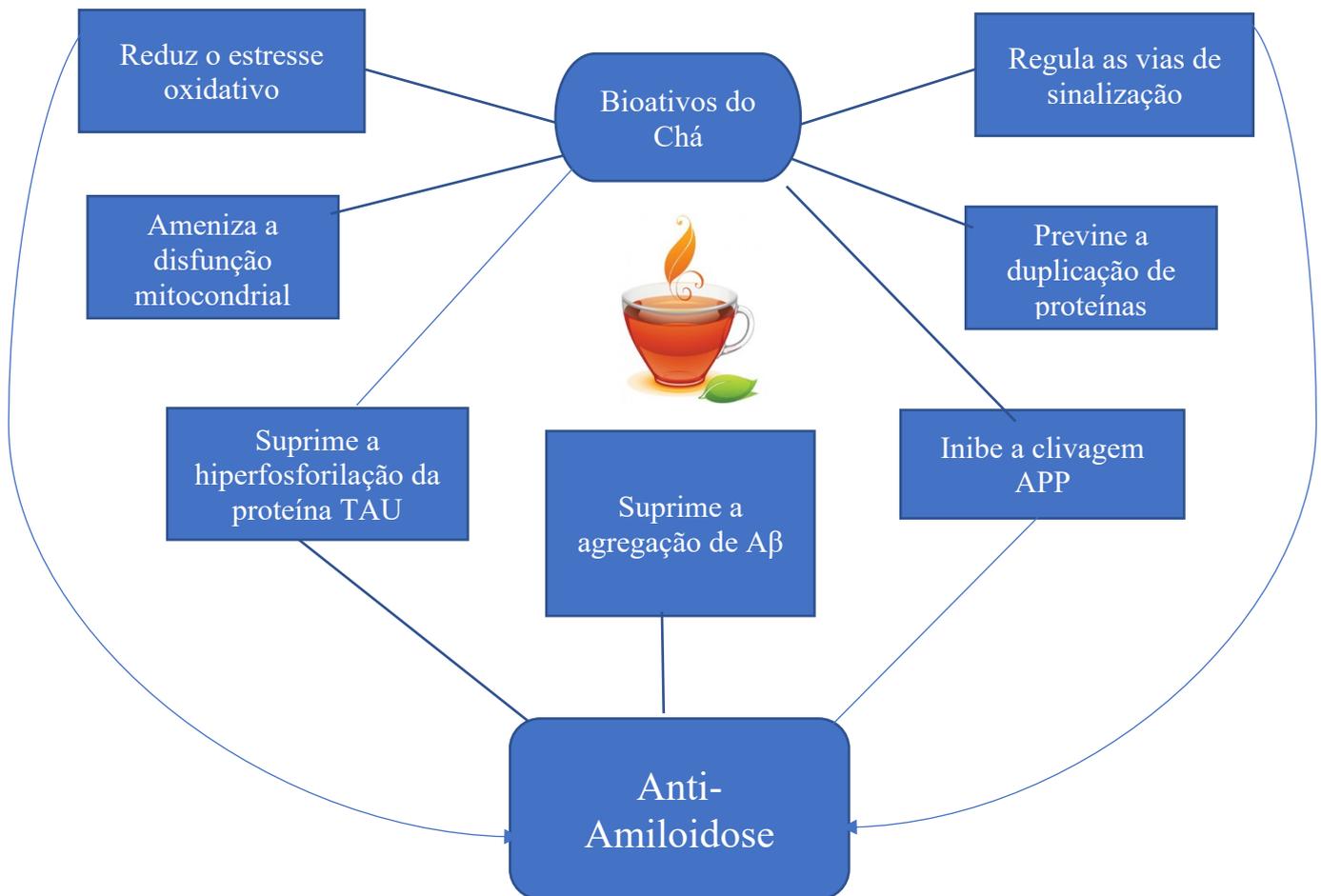


Figura 5. Efeito anti-amiloidose do chá. Os elementos bioativos do chá como catequinas, teaflavinas, epicatequinas e seus congêneres reduzem o estresse oxidativo, amenizam a disfunção mitocondrial, regulam as vias de sinalização através da prevenção da duplicação de proteínas, dificultam a clivagem da proteína precursora amiloide, dificultando o acúmulo e agregação de peptídeos Beta-amiloides e a formação de placas senis. Além disso, reduzem a formação de emaranhados neurofibrilares da proteína Tau hiperfosforilada prevenindo danos à cognição e retardando a manifestação clínica da DA. Fonte: Adaptado de POLITO *et al.*, 2018.

POLITO *et al.* (2018) revisaram estudos epidemiológicos sobre a associação entre o consumo de chá e a redução do risco de DA e os efeitos anti-amiloides de substâncias bioativas relacionadas ao consumo desta bebida. Os efeitos anti-amiloides dos componentes bioativos no chá resultam em mecanismos naturais complementares com efeitos terapêuticos para doenças neurodegenerativas e proteção contra a DA (YANG *et al.*, 2017).

POLITO *et al.* (2018) concluíram que o tratamento oral com galato de epigallocatequina (EGCG) durante três semanas (1,5 e 3 mg/kg em água potável) reduziu a indução por LPS sobre os níveis de A β , amenizando a deficiência de memória provocada pelos LPS. O EGCG, mediado pelo LPS, impediu a morte de células por apoptose, inibiu β e γ -secretase, comprometendo a clivagem APP e o crescimento da formação das placas amiloides.

Outro estudo realizado por KESSE-GUYOT (2012) evidenciou que a ingestão de catequinas do chá verde e TF do chá preto exerceu efeitos positivos sobre a linguagem e a memória verbal. Outras pesquisas demonstraram que o consumo de chás está associado a um melhor desempenho nos testes cognitivos, sendo considerada uma simples mudança do hábito de vida que pode prevenir ou tratar os declínios cognitivos associados à neurodegeneração na DA (FENG, 2015; LIU *et al.*, 2011).

A superexpressão da APP quantificada no cérebro e no intestino dos camundongos transgênicos com DA reforça os indícios de associação do eixo intestino-cérebro na etiologia de DA. A suplementação nutricional de ácidos graxos do tipo ômega-3, a dieta KD e a ingestão de catequinas do chá verde e teaflavinas do chá preto indicaram melhora das funções cognitivas tanto em indivíduos sem demência, quanto em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, estágio prodromático da manifestação da DA. O aumento da adesão de probióticos e a inibição da fixação de patógenos às monocamadas do modelo epitelial intestinal humano *in vitro* induzidas pelo extrato aquoso das folhas de *Passiflora edulis* pode representar uma proteção potencial contra a disbiose e, conseqüentemente, um aliado contra a neuroinflamação e neurodegeneração. O prejuízo cognitivo e a expressão proteica relacionada à neurodegeneração cerebral provocado pelos níveis elevados de colesterol podem ser minimizados pelos efeitos positivos do consumo de ameixas orientais em proporções e tempo adequados (KUO *et al.*, 2015).

Polifenóis de chá verde (GTP) e chá preto incluindo os flavanóis, (Catequina-C, epicatequina – EC, galocatequina – GC, epigallocatequina – EGC, galato de epigallocatequina - EGCG), os flavonóis (Quercetina – Qc, rutina – R e kaempferol) e os isoflavonóides (Miricetina e genisteína) podem proteger as células da neurotoxicidade mediada por A β inibindo a formação de fibrilas beta-amiloide (fA β) do fresco A β (1-40) e A β (1-42) por meio da desestabilização de fA β pré-formadas (ONO, YOSHIKE *et al.*, 2003, *apud* POLITO, *et al.*, 2018).

4.1.2.2 Estudos com Dietas

Estudo realizado por DE LA RUBIA ORTÍ *et al.* (2018b), com 44 pacientes com DA, divididos aleatoriamente em dois grupos, demonstrou que os pacientes que receberam a dieta mediterrânea enriquecida com óleo de coco isocalórico obtiveram benefícios na orientação episódica, temporal e na memória semântica. O efeito positivo sobre a cognição foi mais evidente em mulheres em estado leve-moderado da DA, embora outros ganhos também tenham sido evidenciados em participantes do sexo masculino com DA em estágio avançado.

Juntamente com o declínio da cognição, a diminuição da densidade sináptica e a perda neuronal, o envelhecimento em humanos e roedores é geralmente acompanhado por uma redução da concentração de ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-3 (PUFA ω -3) no cérebro (CUTULI, 2017). Os PUFA ω -3 possuem múltiplos mecanismos de ação no cérebro e no sistema vascular que podem gerar alguma proteção contra o declínio cognitivo e a demência (JEREB *et al.*, 2017). Recentemente, estudo clínico e experimental demonstrou a importância do PUFA ω -3 no combate à neurodegeneração e disfunções relacionadas à idade (CUTULI, 2017). Foi observada uma diminuição do ácido docosa-hexaenoico nos níveis sanguíneo, cerebral e neuronal em pacientes com DA, sugerindo que uma redução desse ácido graxo pode estar relacionada ao comprometimento cognitivo. Constatou-se que uma dieta saudável enriquecida com vegetais, grãos, peixes e produtos lácteos de baixa gordura protege contra o desenvolvimento da demência (JENA *et al.*, 2018).

Está comprovado que uma alimentação baseada em dieta ao estilo mediterrâneo é um exemplo não apenas de uma escolha sensata de estilo de vida, mas um recurso equilibrado capaz de proporcionar benefícios para a prevenção e o tratamento de várias doenças e bem-estar em geral. Em 2013, a dieta mediterrânea

foi inscrita na "Lista Representativa do Patrimônio Cultural Imaterial da Humanidade" pela Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (Unesco) (BACH-FAIG *et al.*, 2011).

A interferência da assinatura microbiana na cognição foi evidenciada por estudo que mostra que um nível acima do normal de lactato no intestino associa-se à nebulosidade do cérebro (RAO *et al.*, 2018 *apud* NAGPAL *et al.*, 2019), condição transitória caracterizada pela combinação de sintomas de confusão mental, julgamento prejudicado, memória de curto prazo deficiente e dificuldade de concentração. Desse modo, a redução dos níveis de lactato pode ser associada à melhoria da memória e cognição em participantes do estudo com MCI (NAGPAL *et al.*, 2019).

O estudo realizado por NAGPAL *et al.* (2019), comparando a microbiota de indivíduos CN, MCI e com DA em estágios diversos, sugere que análise de assinaturas específicas do microbioma intestinal e de ácidos orgânicos (SCFA), dentro do espectro da patologia da DA, pode facilitar a intervenção prospectiva e os estudos clínicos. NAGPAL *et al.* (2019) constataram que a descoberta dos biomarcadores relacionados à nutrição e ao microbioma representam novos alvos terapêuticos podendo ser úteis para abordagens da medicina de precisão contra o risco de MCI, demência e DA. No entanto, por se tratar de pequena coorte com predominância de mulheres (feminino / masculino: 12/5) e americanos brancos (Branco / Afro-americano: 12/5) e, portanto, uma amostra limitada e bastante homogênea em termos de gênero, etnia e idade, novos biomarcadores da MI e cerebral são necessários para fixar os mecanismos pelos quais a KD pode ser protetora contra a DA, com melhor elucidação durante os estágios pré-clínicos de DA e assim, auxiliar na identificação de novos tratamentos para essa neuropatologia (NAGPAL *et al.*, 2019).

Estudo feito por DO CARMO *et al.* (2020) avaliou os efeitos do extrato aquoso das folhas de *Passiflora edulis* sobre a adesão de três probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, MB154; *Lactobacillus casei*, MB151; e *Bifidobacterium lactis*) e quatro estirpes patogênicas (*Escherichia coli* 11229, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis* e *Salmonella typhimurium*) às monocamadas Caco-2, modelo epitelial intestinal humano *in vitro*. Os pesquisadores demonstraram que o extrato de *Passiflora edulis* (5 e 10 mg mL⁻¹) aumentou a adesão de todas as cepas probióticas testadas em uma faixa de cerca de 150 a 880%, dependendo da cepa testada. Por outro lado, em relação às cepas patogênicas, o extrato de folhas

de *Passiflora edulis* diminuiu as taxas de adesão para todos os microrganismos testados.

O mecanismo de fixação de bactérias patogênicas às células epiteliais intestinais é essencial ao seu processo de colonização e subsequente infecção intestinal (DO CARMO *et al.*, 2020). Por outro lado, a predominância de bactérias probióticas no TGI pode inibir a adesão de espécies nocivas e a infecção por patógenos, bloqueando receptores específicos por mecanismos competitivos de exclusão, conferindo benefícios à saúde do indivíduo (DO CARMO *et al.*, 2020). O extrato aquoso da folha de *Passiflora edulis* contém compostos fenólicos, importantes moduladores da MI que estimulam a fixação de bactérias probióticas às células epiteliais do intestino, inibindo a adesão de cepas de patógenos. Esse extrato representa um suplemento simbiótico potencial, juntamente com os probióticos, para a obtenção de uma microbiota mais saudável (DO CARMO *et al.*, 2020).

DE LA RUBIA ORTÍ *et al.* (2018) demonstraram que óleo de coco enriqueceu a dieta mediterrânea isocalórica e evidenciou melhora nas funções cognitivas de pacientes com DA, com diferenças dependendo do sexo do paciente e do nível de gravidade da doença, embora mais estudos nessa vertente sejam necessários **(Figura 6)**.

Estudo com idosos (11 com MCI e 6 com função cognitiva preservada) realizado por NAGPAL *et al.* (2019) avaliou os efeitos da MMKD e da Dieta Americana (AHAD, do inglês *American Heart Association Diet*) em períodos distintos. Antes e após a intervenção, analisou-se a MI de cada participante, com a quantificação de SCFA fecal e de marcadores de DA em fluido cefalorraquidiano, incluindo A β (A β -40 e A β -42), tau total e tau-181 fosforilado (tau-p181). Em ambos os períodos avaliados, encontrou-se diferenças na composição da microbiota desses indivíduos. Não foi detectada diferença notável na diversidade da microbiota, mas inúmeros sinais microbianos únicos foram identificados em indivíduos com prejuízo cognitivo leve, indivíduos com cognição normal e aqueles com comprometimento grave. Várias bactérias e ácidos graxos de cadeia curta fecal são afetados de formas diferentes pelas duas dietas com padrões distintos entre sujeitos cognitivamente normais e prejudicados (NAGPAL *et al.*, 2019).

Em outro estudo de caso realizado com um paciente de 63 anos de idade, positivo para ApoE4 e com declínio cognitivo ao longo de 12 anos, notou-se que, após a introdução de KD, houve elevação do escore no Mini Exame do Estado Mental

(MEEM - teste que avalia a função cognitiva) de 12 para 20 pontos, sendo 30 pontos o escore máximo do MEEM. O tratamento consistiu na administração oral de fórmula cetogênica composta por 165 ml/dia de uma mistura 4:3 de triglicerídeos de cadeia média e óleo de coco. Em reavaliação após 20 meses, observou-se melhora no humor e no comportamento do paciente com pontuação na Subescala Cognitiva da Escala de Avaliação de Doenças de Alzheimer (ADAS-Cog) elevada em 6 pontos e melhora em 14 pontos na capacidade de realizar atividades da vida diária (NAGPAL *et al.*, 2019).

Estudo realizado por AGAHI *et al.* (2019) avaliou o efeito de uma combinação probiótica nas habilidades cognitivas de pacientes com DA. Uma vez que, além de distúrbios neurológicos, a DA associa-se a alterações nos biomarcadores oxidante/antioxidante e inflamatório/anti-inflamatório, o trabalho desenhado para avaliar a capacidade de resposta dos biomarcadores inflamatórios e oxidativos ao tratamento com probióticos evidenciou que a MI é alterada na DA e, portanto, modificar a flora intestinal pode afetar a doença. Os pacientes foram avaliados cognitivamente, antes e após as intervenções, e mediu-se as concentrações séricas de óxido nítrico, glutatona, capacidade antioxidante total (TAC), malondialdeído, 8-hidroxi-2'-desoxguanosina e citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-10). O estudo de AGAHI *et al.* (2019c) evidenciou que animais e indivíduos sem demência se beneficiaram cognitivamente da modulação da MI e da função cerebral por meio da administração de probióticos. Entretanto, as indicações cognitivas e bioquímicas nos pacientes com DA grave demonstraram que os indivíduos com DA em estágio avançado são insensíveis à suplementação probiótica (AGAHI *et al.* 2019).

As **Tabelas 1, 2 e 3** 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.

Tabela 1. Resultados obtidos a partir da análise da microbiota em estudos com modelos experimentais de doença de Alzheimer.

Tipo de Dieta	Objetivo	Delineamento Experimental	Variáveis Avaliadas	Resultados
Dieta hipercolesterolêmica com ameixa oriental				
1. BÄUEL <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).</p> <p>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. 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;</p> <p>2.Grupo WT- camundongos do tipo selvagem c57BL/6.</p>	<p>- Perfil bacteriano intestinal;</p> <p>- Análise comparativa dos perfis bacterianos e suas características compartilhadas com distúrbios inflamatórios e com o autismo.</p>	<p>Perfis bacterianos:</p> <p>- 3 meses: Semelhança nos dois grupos de camundongos jovens;</p> <p>- 6 meses: Início de divergência nos dois grupos com MI diferente e mais diversificada;</p> <p>A partir de 6 meses: aumento de Proteobactéria no grupo TG (principalmente o gênero <i>Sutterella</i> (Betaproteobacteria) e aumento no transtorno do autismo.</p> <p>- 24 meses: Aumento de <i>Turicibacteriaceae</i> (grupo bacteriano típico de camundongos) e <i>Rikenellaceae</i>. Estabilidade de <i>Bacteroidetes</i>; aumento da família <i>Erysipelotrichaceae relacionada à inflamação</i> foi mais abundante em camundongos TG aos 24 meses em comparação com o controle do tipo selvagem.</p> <p>Os resultados mostram que, a partir de 6 meses, a patologia da DA em camundongos mudou a composição da microbiota intestinal</p>

				durante o envelhecimento para um perfil bacteriano relacionado às Proteobactérias e <i>Erisipelotrichaceae</i> , perfis que compartilham características com o autismo e com distúrbios inflamatórios, cujas alterações podem contribuir para a progressão e a gravidade da DA.
SHEN <i>et al.</i> (2019)	<p>Explorar os efeitos da administração oral de silibinina e silimarina em camundongos APP^{swe} / PS1^{dE9} 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 APP^{swe} / PS1^{dE9}, de 7 meses, divididos aleatoriamente em três grupos (n = 8 em cada grupo):</p> <p>1. Grupo Silibinina;</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 gavagem (dosagem de 100</p>	<p>- Aprendizagem espacial e a memória dos ratos APP/PS1: ambas foram avaliadas pelo teste MWM;</p> <p>- Aprendizagem espacial: avaliada pelo teste de aquisição (plataforma oculta), O tempo que um rato individual gastou para alcançar a plataforma oculta foi registrado como a latência de escape por sua pontuação de aprendizagem espacial;</p> <p>- Memória espacial avaliada por teste de sonda 24 h após a última tentativa de treinamento, na qual a plataforma oculta foi removida.</p> <p>- Análise imuno-histoquímica de amostra fecal</p>	<p>Em comparação com o grupo de controle, os grupos de ratos APP/PS1 administrados com silibinina e silimarina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Os resultados indicam que tanto a administração oral de silimarina quanto de silibinina melhoram a memória espacial de camundongos</p>

	2.Grupo Silimarina; 3.Grupo Controle;	mg/kg) uma vez ao dia por 15 dias; 3. Grupo Controle: não tratado;	Extração de DNA e sequenciamento do gene do RNAr 16S Abundância e diversidade bacteriana: Foi utilizado o Diagrama de Venn para explorar as diferenças na MI entre os três grupos.	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.
--	--	---	---	---

Tabela 2. Resultados obtidos a partir da utilização de dietas/ alimentos em estudos com modelos experimentais de doença de Alzheimer.

Tipo de Dieta	Objetivo	Delimitação Experimental	Variáveis Avaliadas	Resultados
Dieta hipercolesterolêmica com ameixa oriental				
<p>1. KUO <i>et al.</i> (2015)</p>	<p>Observar o efeito de ameixas orientais ricas em polifenóis na função cognitiva e expressão proteica relacionada à neurodegeneração cerebral em camundongos alimentados com uma dieta hipercolesterolêmica</p> <p>Período de administração das dietas: 5 meses</p> <p>O estudo foi composto por quatro grupos de camundongos C57BL/6:</p> <p>1.Grupo controle (Ctrl); 2.Grupo de colesterol alto (HC); 3.Grupo de ameixa oriental baixa p (LOP); 4.Grupo de ameixa oriental alta (HOP).</p>	<p>Estudo experimental longitudinal comparativo entre a administração de dietas diferentes oferecidas a quatro grupos de camundongos de mesma espécie, e avaliados os seus efeitos sobre a disfunção cognitiva:</p> <p>1.Grupo Ctrl – Dieta do Instituto Americano de Nutrição (AIN)-93M; 2.Grupo HC - Dieta AIN-93M com 5 % de colesterol; 3.Grupo LOP - Dieta AIN-93M com 5 % de colesterol e 2% de pó de ameixa oriental; 4.Grupo HOP - Dieta AIN-93M com 5% de colesterol e 5% de pó de ameixa oriental.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrações de colesterol séricas e no tecido cerebral; - Níveis de Aβ no tecido cerebral; - Oxidação do colesterol cerebral; - Expressão de RNAm de CYP46 e BACE1, Aβ e 24-hidroxicolesterol no córtex cerebral e hipocampo; - Aprendizagem espacial e memória (Teste MWM). 	<p>Dieta hipercolesterolêmica sem suplementação de ameixa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação das concentrações de colesterol no soro e no cérebro; - Aumento dos níveis de Aβ no cérebro; - Elevação do colesterol, - Aumento da expressão de RNAm de Cyp46, BACE1) Aβ e 24-hidroxicolesterol no córtex cerebral e hipocampo; - Déficit cognitivo evidenciado pelo teste MWM. <p>Dieta hipercolesterolêmica combinada com ameixa oriental:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução das concentrações de colesterol no soro e no cérebro; - Atenuação dos níveis de Aβ no cérebro; - Queda do nível de colesterol; - Decréscimo da expressão de RNAm de Cyp46, BACE1, Aβ e 24-hidroxicolesterol no córtex cerebral e hipocampo. - Evolução positiva no teste cognitivo MWM.

				<p>Os resultados mostram que a farinha de ameixa atenuou a oxidação do colesterol cerebral, evidenciando o fator protetivo dos polifenóis na prevenção do comprometimento cognitivo por hipercolesterolemia.</p> <p>O grupo HOP obteve os melhores benefícios cognitivos entre todos os grupos, sendo um pouco superior em comparação com o grupo LOP.</p>
Dieta Ocidental (WD)				
<p>2. Jena <i>et al.</i>, (2018)</p>	<p>Investigar o efeito combinado de gordura e açúcar na saúde cognitiva.</p> <p>Período total de estudo: 10 meses.</p> <p>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</p>	<p>Estudo experimental longitudinal comparativo.</p> <p>Administração de diferentes dietas para dois grupos de camundongos, com período de limpeza, do desmame até a eutanásia.</p> <p>O Grupo 1 recebeu a Dieta ocidental (WD) com elevado teor de gordura e sacarose.</p> <p>Grupo 2 recebeu o controle dietético (CD).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrações séricas de alanina e colesterol no tecido cerebral; - Níveis de LTP no hipocampo; - Expressão de genes e proteínas implicados na regulação da cognição (Extração de DNA); - Níveis de RNAm do cérebro, micróglia, íleo, tecido adiposo e fígado; - Expressão de BDNF no cérebro; - Plasticidade sináptica (proteína da densidade pós-sináptica-95); - Sinalização regulada pelo ácido retinóico, ácidos biliares (BAs) e ativação da micróglia. 	<p>Efeitos da Dieta WD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; <p>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>

	selvagem (WT) sem patógenos (GF)			
Dieta com Se-levedura				
3.Zhang, Wen <i>et al.</i> (2017)	<p>Investigar os efeitos protetivos da suplementação de Levedura enriquecida de Selênio contra danos oxidativos no cérebro de pacientes com doenças neurodegenerativas.</p> <p>Período de dieta: 12 semanas</p> <p>Estudo realizado com dois grupos de modelo de camundongo transgênico triplo homocigoto de DA (camundongos 3×Tg-AD), abrigando os transgenes PS1M146V, APPswe e TauP301L</p>	<p>Estudo experimental longitudinal comparativo entre a administração de dieta padrão, e dieta enriquecida de selênio, a partir de 4 meses de idade, antes do desenvolvimento de prejuízo cognitivo e características patológicas. Após 3 meses, os camundongos foram submetidos ao teste comportamental e ao estudo 1H MRS.</p> <p>Instrumentos utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Teste MWM, - Estudo 1H MRS (Espectroscopia de ressonância magnética de prótons). <p>Selecionadas amostras aleatórias de 5 cérebros por grupo e submetidas à análise histoquímica usando kits de ensaio específicos e técnica de espectroscopia PRESS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aprendizagem espacial e memória (Testes comportamentais); - Níveis de proteína tau total e tau fosforilada; - Níveis de ativação de astrócitos e micróglia - Grau de déficit sináptico; - Atividade da enzima glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3β). - Níveis das atividades neuronais; <p>Nas amostras hipocampal e cortical:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Níveis de Selênio - Atividade de enzima antioxidante (SOD); - Níveis de MDA no cérebro (usando kits de ensaio específicos); - Níveis de N-acetilspartato, colina, creatina, mionositol e lactato (metabólitos cerebrais que representam processos metabólicos funcionais) 	<p>Efeitos da suplementação dietética com levedura enriquecida com selênio:</p> <p>Os resultados mostram que a reduz a hiperfosforilação tau, reverte déficits sinápticos, amplia o aprendizado espacial e a retenção de memória, melhorando as habilidades cognitivas, evidenciando múltiplos efeitos benéficos na prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer em um modelo de camundongo transgênico triplo.</p>

		Grupo 1- Dieta comum combinada com leveduras produzidas por fermentação aeróbica de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> em um meio enriquecido de selenita de sódio (0,2 G/L). Grupo 2- Dieta comum (Grupo Controle).	- Analisadas e quantificadas áreas imunorreativas; - Análise densitométrica	
Dieta HB com Semente de cânhamo e <i>S. oleraceus harbors</i>				
4.Li Xiang-Yong <i>et al.</i> (2017)	Investigar os efeitos de uma dieta saudável combinada com <i>S. oleraceus harbors</i> e sementes de cânhamo sobre a cognição de ratos e verificar se existe relação desses dois vegetais com a longevidade. Período de estudo: 25 semanas. Idade dos animais Início do estudo: 12 meses; Início das dietas: 15 meses	Estudo longitudinal experimental comparativo com intervenção de dietas diferentes para dois grupos de ratos fêmea C57BL/6 de pesos semelhantes. A partir dos 12 meses, todos receberam dieta ocidental por 3 meses. Aos 15 meses, os animais foram separados, aleatoriamente, nos dois grupos HB e CTRL WD. Grupo HB: Animais alimentados com dieta de baixos índices de carboidratos e gordura saturada e alto teor de PUFA ω -3 e PUFA ω -6 combinada com composto	- Composição de ácidos graxos das dietas. - Avaliação diária da saúde geral e bem-estar dos animais; - Monitoramento semanal do consumo alimentar e do peso corporal; - Cultura bacteriana fecal; - Teste para avaliar aprendizagem e memória espacial; - Teste de Campo Aberto para avaliar a atividade locomotora e ansiedade. Realizado nas semanas 10 ,11,12 e 13 após a intervenção da dieta. - Expressão de genes e proteínas implicados na regulação da cognição (Extração de DNA);	Dieta HB X Dieta CTRL WD: - Em comparação com camundongos idosos alimentados com uma dieta ocidental de controle, os ratos idosos com DA que receberam a dieta HB tiveram vida útil mais longa e melhora na função cognitiva, também foram protegidos contra síndrome metabólica relacionada à idade, fígado gorduroso, disbiose intestinal, e inflamação crônica. Os resultados mostraram que genes relacionados à longevidade foram significativamente regulados pela Dieta HB, enquanto genes relacionados ao envelhecimento foram controlados. O estudo evidenciou os altos níveis de

	<p>O estudo foi composto por dois grupos de ratos:</p> <p>1- Grupo HB (Dieta benéfica para a saúde, do inglês <i>health benefits diet</i>).</p> <p>2- Grupo CTRL WD (Dieta controle ocidental, do inglês <i>Western Diet</i>);</p>	<p>de 2/3 sementes de cânhamo e 1/3 de <i>S. oleraceus harbors</i>.</p> <p>Grupo CTRL WD: Animais receberam dieta ocidental comum.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Teste oral de tolerância à glicose com coleta de sangue da cauda para determinar a concentração de glicose; Imediatamente após óbito amostras sangue foram coletadas por punção cardíaca do ventrículo direito - Análises histológicas de cauda, fígado, coração, cérebro e músculo por cromatografia gasosa para verificar perfis de ácidos graxos do HB e da dieta WD. - Análise histológica hepática e de baço para determinar o acúmulo de lipídios hepáticos; - Análise de amostras de sangue coletadas do ventrículo direito por punção cardíaca. 	<p>antioxidantes e nutrientes essenciais presentes no <i>S. oleraceus harbors</i> incluindo ácidos graxos ômega-3 e demonstrou a potente ação antioxidante, antienvhecimento e antiinflamatória da dieta HB em ratos fêmea C57BL/6.</p>
--	--	---	--	---

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

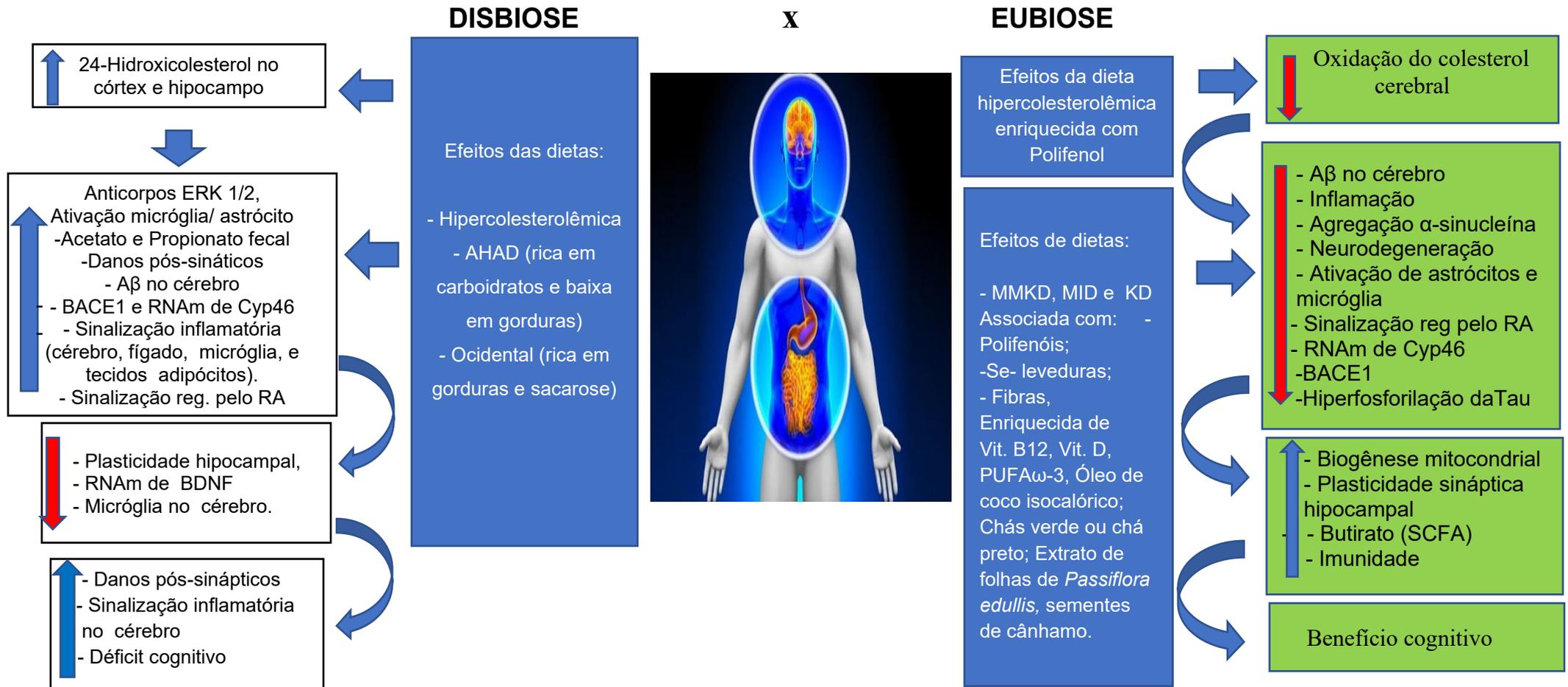
Tipo de Dieta	Objetivo	Delineamento Experimental	Variáveis Avaliadas	Resultados
Dieta MMKD e Dieta AHAD				
<p>Nagpal <i>et al.</i>, (2019)</p>	<p>Identificar assinaturas específicas de MI associadas com MCI e investigar como essas assinaturas se correlacionam com biomarcadores de DA no líquido cefalorraquidiano (CSF) incluindo Aβ-40, Aβ-42 Tau total e tau-181</p> <p>Grupo CN: 6 idosos cognitivamente normais (CN);</p> <p>Grupo MCI: 11 idosos com MCI.</p>	<p>Estudo piloto randomizado, duplo-cego, longitudinal e monocêntrico comparando os efeitos das dietas MMKD (Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada) e AHAD (Dieta Americana) com 17 participantes separados em dois grupos.</p> <p>Tempo total de Intervenção: 18 semanas</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Antes e após a intervenção das dietas, os participantes foram submetidos a teste cognitivo para</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Memória verbal; - Concentração fecal de ácidos orgânicos (ácidos graxos de cadeia curta e lactato) e sua correlação com taxa bacteriana; - Marcadores de DA em CSF incluindo amiloide β (Aβ-40 e Aβ-42); - Tau total e tau-181 fosforilado (tau-p181) do microbioma intestinal. <p>Técnicas e instrumentos usados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação cognitiva conforme os critérios diagnósticos ADNI-2 - Punção lombar - Coleta de sangue em jejum - Coleta de fezes 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 simples; - A MMKD tem eficácia comparável à dieta KD original; <p>O estudo demonstrou que a MMKD é moduladora da MI e dos metabólitos microbianos, e evidenciou o efeito benéfico da intervenção cetogênica de 6</p>

		avaliação da memória verbal, análise da concentração fecal de ácidos orgânicos e sua correlação com taxa bacteriana.		semanas na memória verbal de indivíduos com MCI.
Dieta Mediterrânea Isocalórica e óleo de coco (HD).				
De La Rubia Ortí, <i>et al.</i> (2018).	<p>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.</p> <p>O estudo foi composto por dois grupos de pacientes com DA:</p> <p>1. Grupo controle (Ctrl);</p> <p>1. Grupo Dieta Mediterrânea com óleo de coco (HD)</p>	<p>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.</p> <p>- Grupo Ctrl – Dieta comum</p> <p>- Grupo HD– Dieta mediterrânea enriquecida com 40 ml de óleo de coco não especificado</p> <p>Antes e após a intervenção com as dietas, os participantes foram submetidos a teste neuropsicológico (Tela de 7 Minutos).</p> <p>Período das dietas: 21 dias</p>	<p>-Orientação temporal;</p> <p>-Habilidades visuoespaciais e visuoestrutivas;</p> <p>-Memória semântica; e episódica.</p> <p>Instrumento utilizado: Tela de 7 Minutos.</p>	<p>- Grupo HD:</p> <p>- Obteve melhora na linha de base de memória episódica, orientação temporal e memória semântica.</p> <p>- Grupo CTRL:</p> <p>- Não exibiu alteração no desempenho do teste cognitivo.</p> <p>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 leve-moderado, embora outras melhorias também foram evidenciadas em homens com DA em estágio avançado.</p>
Extrato de folhas de <i>Passiflora edulis</i>				
Do Carmo <i>et al.</i> , (2020)	Verificar se a <i>Passiflora edulis</i> é um	Estudo longitudinal	- Adesão de probióticos <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ,	- Aumento da adesão de todas as cepas probióticas testadas em

	produto seguro capaz de promover, simultaneamente, a adesão de cepas probióticas e inibir a adesão de patógenos.	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.	MB154; <i>Lactobacillus casei</i> , MB151 e <i>Bifidobacterium lactis</i> ; - Adesão de estirpes patogênicas <i>Escherichia coli</i> 11229, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , e <i>Salmonella typhimurium</i> .	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.
Consumo de Chá				
MA, Q.P <i>et al.</i> (2016)	Investigar a associação entre o consumo de chá verde e preto e o risco declínio cognitivo.	Pesquisa de prevalência realizada com 1000 residentes na cidade de Huangshi, na China, com idade ≥60 anos de idade, amostragem aleatória, em múltiplos estágios cognitivos.	Avaliação cognitiva (Teste Miniexame do Estado Mental);	O estudo mostrou que o consumo de chá reduziu a incidência de MCI ($p < 0,05$). No entanto a relação entre o consumo de chá e a DA permaneceu inconclusiva.
Yang <i>et al.</i> (2017)	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).	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	Avaliação cognitiva (Teste Miniexame do Estado Mental).	- 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

	Período do estudo: 2 anos (2014-2016)			preto, a partir de quatro xícaras por semana, pode prevenir ou tratar os declínios cognitivos associados à neurodegeneração provocada pela DA.
Nurk <i>et al.</i> (2009)	Verificar se o consumo de chá, chocolate e vinho melhora a cognição.	Estudo transversal realizado com 2031 adultos de 70 a 74 anos (55% mulheres), que consumiam chás em doses diferentes; outros que não consumiam chás e ainda outros consumiam chá combinado com chocolate e/ou vinho.	Avaliação cognitiva (Teste Miniexame do Estado Mental).	O estudo mostrou que os participantes que consumiram chá verde apresentaram prevalência significativamente menor de baixo desempenho cognitivo do que aqueles que não consumiram. Os participantes que consumiram os três itens testados (chá, chocolate e vinho) tiveram os melhores escores de teste cognitivo e os menores riscos para o baixo desempenho dos testes cognitivos. A associação entre o consumo de chá e a cognição foi linearmente proporcional à dose ingerida.
Noguchi-Shinohara <i>et al.</i> (2014)	Verificar se há associação entre o consumo diário de chá verde, chá preto, café e a prevalência de declínio cognitivo global.	Estudo prospectivo (4,9 +0,9 anos) 490 residentes japoneses.	Avaliação cognitiva (Teste Miniexame do Estado Mental).	O consumo de chá verde indicou menor prevalência de comprometimento cognitivo proporcionalmente à dose ingerida com melhor resultado com a ingestão de 1 a 2 xícaras/dia. Não foi encontrada associação entre consumo de café ou chá Preto e demência ou CCL.

Figura 6. Efeitos da dieta sobre a cognição e neuropatologia: Disbiose X Eubiose



5 CONCLUSÃO

A evolução da DA é acompanhada por redução da diversidade de espécies de microrganismos comensais que habitam o TGI, o que provoca o desequilíbrio na microbiota, denominado disbiose. Esse desequilíbrio conduz ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal, compromete as vias de comunicação do eixo intestino-cérebro, aumenta a neuroinflamação, contribuindo para o processo de neurodegeneração.

Por outro lado, pesquisas com diferentes tipos de dietas mostram que a alimentação balanceada pode ser benéfica, auxiliando a restabelecer a eubiose intestinal. Esses achados fornecem evidências de compostos e nutrientes potencialmente viáveis para prevenção e tratamento da DA. Além disso, trazem informações relevantes para fundamentar futuras intervenções e estudos clínicos para definir os novos marcadores baseados no microbioma. A partir disso, podem auxiliar a investigação do CCL e contribuir para elucidação das interações estabelecidas entre dieta e microbiota, e sua função para amenizar o risco da DA em indivíduos com predisposição a desenvolver essa doença.

Os resultados deste trabalho podem influenciar positivamente políticas de saúde pública, com a divulgação da importância de alterações de hábitos alimentares, combater a disbiose pode representar uma possibilidade de retardar a manifestação dos sintomas clínicos, desacelerar a evolução da DA ou permitir um tratamento que conceda melhor qualidade de vida a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

ABOLHASSANI, N.; Leon, J.; Sheng, Z.; Oka, S.; Hamasaki, H.; Iwaki, T.; Nakabeppu, Y. **Molecular Pathophysiology of Impaired Glucose Metabolism Mitochondrial Dysfunction and Oxidative DNA Damage in Alzheimer's Disease Brain.** *Mechanisms of Ageing and Development*. 2017 161 95-104 [Pubmed].

AGAHI, A.; Hamidi, G.A.; Daneshvar, R.; Hamdieh, M.; Soheili, M.; Alinaghpour, 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].

AHMED, T.; Zahid, S.; Mahboob, A.; Farhat, S.M. **Cholinergic System and Post-translational Modifications: An Insight on the Role in Alzheimer's Disease.** *Current Neuropharmacology* 2017;15(4):480-494. doi: 10.2174/1570159X14666160325121145. PMID: 27012953; PMCID: PMC5543671 [PubMed].

AISEN, P.S.; Cummings, J.; Jack, C.R.; Morris, J.C.; Sperling, R.; Frolich, L.; Jones, R.W.; Dowsett, S.A.; Matthews, B.R.; Raskin, J., *et al.* **On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum.** *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017; 9 60 [PubMed].

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 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514249; PMCID: PMC3312027. [PubMed].

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2013 **Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimers Dement*. 2013 Mar;9(2):208-45. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.003. PMID: 23507120.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 **Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimer's Dement*. 2015;11(3):332-384. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.003. [PubMed].

ALZHEIMER'S DISEASE - **Neuroimaging Initiative. ADNI 2.** Defining Alzheimer's Disease. *Procedures Manual*. Disponível em: <http://adcs.org/> > ADCS Investigators > Study Resources > ADNI2 EDC). Acesso em: 03/05/2020.

ANANDHAN, A.; Janakiraman, U. & Manivasagam, T. (2012). **Theaflavin ameliorates behavioral deficits biochemical indices and monoamine transporters expression against subacute 1-methyl-4-phenyl-1236-tetrahydropyridine (MPTP)-induced mouse model of Parkinson's disease.** *Neuroscience* 218 257–267. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.05.039 [PubMed].

AN, Y.; Varma, V.R.; Varma, S.; Casanova, R.; Dammer, E.; Pletnikova, O.; Chia, C.W.; Egan, J.M.; Ferrucci, L.; Troncoso, J.; Levey, A.I.; Lah, J.; Seyfried, N.T.; Legido-Quigley, C.; O'Brien, R.; Thambisetty, M. **Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2018 Mar;14(3):318-329. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.011. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29055815; PMCID: PMC5866736 [PubMed].

ARMSTRONG, R.A. **What causes alzheimer's disease?** *Folia Neuropathologica.* 2013;51(3):169-88. doi: 10.5114/fn.2013.37702. PMID: 24114635 [PubMed].

ASFAHA, S.; Macnaughton, W.K.; Appleyard, C.B.; Chadee, K.; Wallace, J.L. **Persistent epithelial dysfunction and bacterial translocation after resolution of intestinal inflammation.** *American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology.* 2001;281:G 635-44 [PubMed].

ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER 2015. Disponível em: <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>., Acesso em: 26/06/2020.

BACH-FAIG, A.; Berry, E.M.; Lairon, D.; Reguant, J.; Trichopoulou, A.; Dernini, S. *et al.* **Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates.** *Public Health Nutrition.* 2011;14 (12A):2274–84 [PubMed].

BAHIA, Secretaria de Estado da Saúde. **Manipulação de Animais.** Cap. 18. Modelos Animais de Doenças Humanas. *Manual de Biosegurança.* Disponível em: http://www.ccs.saude.gov.br/visa/publicacoes/arquivos/P4_Manipula%C3%A7%C3%A3o_de_Animais.pdf. Acesso em: 22/07/2020.

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].

BAUMLER, A.J.; Sperandio, V. **Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut.** *Nature.* 2016; 535(7610):85-93. doi:10.1038/nature18849 [PubMed].

BEAUMONT, M.; Andriamihaja, M.; Lan, A.; Khodorova, N.; Audebert, M.; Blouin, J.M.; Grauso, M.; Lancha, L.; Benetti, P.H.; Benamouzig, R.;Tomé, D.; Bouillaud, F.; Davila, A.M.; Blachier, F. **Detrimental effects for colonocytes of an increased exposure to luminal hydrogen sulfide: The adaptive response.** *Radical Free Biology and Medicine.* 2016 Apr; 93:155-64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26849947 [PubMed].

BERTI, V.; Murray, J.; Davies, M.; Spector, N.; Tsui, W.H.; Li, Y.; Williams, S.; Pirraglia, E.; Vallabhajosula, S.; Mchugh, P.; Pupi, A.; De Leon, M.J. and MOSCONI, L. (2015) **Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals.** *Journal of Nutrition, Health & Aging.* 19 413–423.

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].

BIESMANS, S.; Bouwknecht, J.A.; Ver Donck, L.; Langlois, X.; Acton, P.D.; De Haes, P.*et al.* **Peripheral Administration of Tumor Necrosis Factor-Alpha Induces Neuroinflammation and Sickness but Not Depressive-Like Behavior in Mice**. *BioMed research international*. 2015; 2015:716920. doi:10.1155/2015/716920 [PubMed].

BLENNOW, K.; de Leon.; M.J.; Zetterberg, H. **Alzheimer's disease**. *The Lancet*. 2006 Jul 29;368(9533):387-403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7. PMID: 16876668 [Pubmed].

BLUM, S.; Dash, P.K. **MAP Kinase Signaling in Learning and Memory. The ERK Cascade in Synaptic Plasticity**. *Encyclopedia of Neuroscience* 2009. Pages 657-662 Elsevier. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00821-4> <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/extracellular-signal-regulated-kinases>. Acesso em 26/06/2020.

BOURASSA, M.W.; Alim, I.; Bultman, S.J.; Ratan, R.R. **Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health?** *Neuroscience Letters* 2016;625: 56–63.

BOWEN, D.M.; Smith, C.B.; White, P.; Davison, A.N. **Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies**. *Brain*. 1976 Sep;99(3):459-96. doi: 10.1093/brain/99.3.459. PMID: 11871.

BRANDSCHEID, C.; Schuck, F.; Reinhardt, S.; Schäfer, K.H.; Pietrzik, C.U.; Grimm, M.; Hartmann, T.; Schwiertz, A.; Endres, K. **Altered Gut Microbiome Composition and Tryptic Activity of the 5xFAD Alzheimer's Mouse Model**. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 56(2):775-788 [PubMed].

BRISCHILIARI, S.C.R.; Dell Agnolo, C.M.; Gravena, A.A.F.; Lopes, T.C.R., Carvalho, M.D.B.; Pelloso, S.M. **Doenças Crônicas não Transmissíveis e Associação com Fatores de Risco**. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 2014; 27(1): 531-538 jan.-fev. 2014. tab | LILACS | ID: lil-718882.

BRONZUOLI, M.R. Iacomino, A.; Steardo, L.; Scuderi, C. **Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease**. *The Journal of Inflammation Research*. 2016; 9:199–208. Published 2016 Nov 3. doi:10.2147/JIR.S86958 [PubMed].

BROWN, R.K.; Bohnen, N.I.; Wong, K.K.; Minoshima, S.; Frey, K.A. **Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism**. *Radiographics*. 2014 May-Jun;34(3):684-701. doi: 10.1148/rg.343135065. Erratum in: *Radiographics*. 2014 Jul-Aug;34(4):8A. PMID: 24819789 [PubMed].

BURLÁ, C.; Camarano, A.A.; Kanso, S.; Fernandes, D.; Nunes R. **Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. [A perspective overview of dementia in Brazil: a demographic approach]**. *Ciência & Saúde*

Coletiva. 2013;18(10): 2949-2956. doi:10.1590/s1413-81232013001000019 [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].

CAO, J.; Zhong, M.B.; Toro, C.A.; Zhang, L.; Cai, D. **Endo-lysosomal pathway and ubiquitin-proteasome system dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis**. *Neuroscience Letters* 2019 Jun 11; 703:68-78. doi: 10.1016/j.neulet.2019.03.016. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890471; PMCID: PMC6760990 [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].

CASTELLANI, R.; Smith, M.A. **Compounding artefacts with uncertainty and an amyloid cascade hypothesis that is 'too big to fail'**. *The Journal of Pathology*. 2011; 224:147–152. doi:10.1002/path.2885 [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 18F-fluorodeoxyglucose 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].

CHÉTELAT, G.; La Joie, R.; Villain, N. *et al.* **Amyloid imaging in cognitively normal individuals at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease**. *Neuroimage: Clinical*. 2013; 2:356–365. Published 2013 Mar 5. doi: 10.1016/j.nicl.2013.02.006 [PubMed].

CHIANESE, R.; Coccurello, R.; Viggiano, A.; Scafuro, M.; Fiore, M.; Coppola, G.; Operto, F.F.; Fasano, S.; Laye, S.; Pierantoni, R.; Meccariello, R. **Impact of Dietary Fats on Brain Functions**. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(7):1059-1085. doi: 10.2174/1570159X15666171017102547. PMID: 29046155; PMCID: PMC6120115 [PubMed].

CHITI, F.; Dobson, C.M. **Protein misfolding, functional amyloid, and human disease**. *Annual Review of Biochemistry*. 2006; 75:333-66. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901. PMID: 16756495 [PubMed].

COLLINS, S.M.; Surette, M.; Bercik, P. **The interplay between the intestinal microbiota and the brain**. *Nature Reviews Microbiology*. 2012; 10 735-742. doi:10.1038/nrmicro2876 [PubMed].

COSENZA, R.M.; Malloy-Diniz, L.F. **Declínio cognitivo, plasticidade cerebral e o papel da estimulação cognitiva na maturidade.** In: MALLOY-DINIZ LF, Fuentes D, Cosenza, RM. *Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional.* Porto Alegre: Artmed, 2013. 337-47.

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].

CRYAN, J.F.; Dinan, T.G. **Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour.** *Nature Reviews Neuroscience.* 2012; 13 701-712 [PubMed].

CRYAN, J.F.; O'riordan, K.J.; Cowan, C.S.M. *et al.* **The Microbiota-Gut-Brain Axis.** *Physiological Reviews.* 2019;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev. 00018. 2018 [PubMed].

CUI, B.; Su, D.; Li, W.; She, X.; Zhang, M.; Wang, R. & Zhai. Q. **Effects of chronic noise exposure on the microbiome-gut-brain axis in senescence-accelerated prone mice: implications for Alzheimer's disease.** *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15(1). doi:10.1186/s12974-018-1223-4 [PubMed].

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

DACKS, J.B.; Field, M.C. **Evolution of the eukaryotic membrane-trafficking system: origin, tempo and mode.** *Journal of Cell Science.* 2007 Sep 1;120(Pt 17):2977-85. doi: 10.1242/jcs.013250. PMID: 17715154.

DA SILVA-JANUÁRIO, M.E. **Estudo da função de AP1Y2 e Alix no direcionamento de proteínas para degradação em lisossomos ou liberação em vesículas extracelulares.** *Dissertação (Mestrado).* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Ribeirão Preto, 2017.

DAULATZAI, Ma. **Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia.** *Neurochemical Research.* 2014; 39 (4) 624-644. doi: 10.1007 / s11064-014-1266-6 [PubMed].

DAVID, D.C.; Layfield, R.; Serpell, L.; Narain, Y.; Goedert, M.; Spillantini, M.G. **Proteasomal degradation of tau protein.** *Journal of Neurochemistry.* 2002 Oct;83(1):176-85. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01137. x. PMID: 12358741 [Pubmed].

DAVIES, P.; Maloney, A.J. **Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease.** *Lancet.* 1976 Dec 25;2(8000):1403. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91936-x. PMID: 63862.

DE ANGELIS, M.; Piccolo, M.; Vannini, L.; Siragusa, S.; De Giacomo, A.; Serrazzanetti, D.I.; Cristofori, F.; Guerzoni, M.E.; Gobetti, M.; Francavilla, R. **Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified.** *PLoS One*. 2013 Oct 9;8 (10): e76993. doi: 10.1371/journal.pone.0076993. PMID: 24130822; PMCID: PMC3793965. [PubMed].

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].

DEN BESTEN, G.; Van Eunen, K.; Groen, A.K.; Venema, K.; Reijngoud, D.J. & Bakker, B.M. **The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet gut microbiota and host energy metabolism.** *Journal of Lipid Research*. 2013; 54 (9) 2325-2340. doi: 10.1194 / jlr.r036012 [PubMed].

DESAI, A.K. **Revitalizing the aged brain.** *Medical Clinics of North America*. 2011 May;95(3):463-75, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2011.03.002. PMID: 21549872 [PubMed].

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

DO CARMO, M.C.L., Martins, I.M., de Paula Menezes Barbosa, P. *et al.* **Passiflora edulis extract effects on probiotic and pathogenic modulation for healthier microbiota.** *Nutrire* 45, 15 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41110-020-00117-1>

DRACHMAN, D.A.; Leavitt, J. **Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging?** *Archives of Neurology*. 1974 Feb;30(2):113-21. doi: 10.1001/archneur.1974.00490320001001. PMID: 4359364.

DRAG, L.L.; BIELIAUSKAS, L.A. **Contemporary review 2009: cognitive aging.** *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2010 Jun;23(2):75-93. doi: 10.1177/0891988709358590. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20101069 [PubMed].

DUBOIS, B.; Hampel, H.; Feldman, H.H.; Scheltens, P.; Aisen, P.; Andrieu, S.; Bakardjian, H.; Benali, H.; Bertram, L.; Blennow, K.; Broich, K.; Cavedo, E.; Crutch, S.; Dartigues, J.F.; Duyckaerts, C.; Epelbaum, S.; Frisoni, G.B.; Gauthier, S.; Genthon, R.; Gouw, A.A.; Habert, M.O.; Holtzman, D.M.; Kivipelto, M.; Lista, S.; Molinuevo, J.L.; O'Bryant, S.E.; Rabinovici, G.D.; Rowe, C.; Salloway, S.; Schneider, L.S.; Sperling, R.; Teichmann, M.; Carrillo, M.C.; Cummings, J.; Jack, C.R. Jr. **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 Mar;12(3):292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002. PMID: 27012484; PMCID: PMC6417794 [PubMed].

FALCO, A. D.; Cukierman, D. S.; Hauser-Davis, R. A.; & Rey, N. A. **Alzheimer's Disease: Etiological Hypotheses And Treatment Perspectives.** *Química Nova*. 2015; doi:10.5935/0100-4042.20150152 [SciELO].

FENG, L.; Chong, M.S.; Lim, W.S.; Lee, T.S.; Kua, E.H.; Ng, T.P. **Tea for Alzheimer prevention.** *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2015; 2 136–141.

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].

FLEGEL, W.A.; Müller, F.; Däubener, W.; Fischer, Hg.; Hadding, U.; Northoff, H. **Cytokine response by human monocytes to Clostridium difficile toxin A and toxin B.** *Infection and Immunity*. 1991 Oct;59(10):3659-66. doi: 10.1128/IAI.59.10.3659-3666.1991. PMID: 1910012; PMCID: PMC258935 [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].

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].

FRIEDLAND, R.P., Chapman, M.R. **The role of microbial amyloid in neurodegeneration.** *PLOS Pathogens*. 2017; 13(12): e1006654. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654> [PubMed].

FRIDMAN, C.; Gregório, S.P.; Dias Neto, E.; Ojopi, É.P. B. **Alterações genéticas na doença de Alzheimer.** *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2004; 31 (1);19-25.

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].

GARCIA, A. N. M.; Ataíde Júnior, L. **Polimorfismos dos genes CYP 46 e APOE e declínio cognitivo em idosos residentes no distrito de Fernando de Noronha-PE.** *Tese (Doutorado)*. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/8317>. Acesso em: 20/06/2020.

GAREAU, M.G. **Microbiota-gut-brain axis and cognitive function.** *Advances in experimental medicine and biology*. 2014; 817:357-71 [PubMed].

GEISER, R.J.; Chastain, S.E.; Moss, M.A. **Regulation of Bace1 mRNA expression in Alzheimer's disease by green tea catechins and black tea theaflavins.** *Biophysical Journal*. 2017; 112 (Suppl. 3), 362a.

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].

GOMES, M.P.S.M. **Alterações neuromusculares em modelos animais de disfunção colinérgica e sua relação com as Síndromes Miastênicas Congênitas.** Tese (Doutorado) Programa de Pós-graduação em Biologia Celular do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Belo Horizonte, 2018.

GONZÁLEZ , A.E.; Muñoz, V.C.; Cavieres, V.A.; Bustamante, H.A.; Cornejo, V.H.; Januário, Y.C.; González, I.; Hetz, C.; da Silva, L.L.; Rojas-Fernández, A.; Hay, R.T.; Mardones, G.A.; Burgos, P.V. **Autophagosomes cooperate in the degradation of intracellular C-terminal fragments of the amyloid precursor protein via the MVB/lysosomal pathway.** *FASEB Journal*. 2017 Jun;31(6):2446-2459. doi: 10.1096/fj.201600713R. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28254759 [Pubmed].

GÖTZ, J.; Chen, F.; Van Dorpe, J.; Nitsch, R.M. **Formation of neurofibrillary tangles in P301 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils.** *Science*. 2001; Aug 24;293(5534):1491-5. doi: 10.1126/science.1062097. PMID: 11520988 [PubMed].

GOVINDARAJAN, N.; Agis-Balboa, R.C.; Walter, J.; Sananbenesi, F.; Fischer, A. **Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered.** *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(1):187-97 [PubMed].

GREENFIELD, J.P.; Gross, R.S.; Gouras, G.K.; Xu, H. **Cellular and molecular basis of beta-amyloid precursor protein metabolism.** *Frontiers in Bioscience*. 2000 Jan 1;5:D72-83. doi: 10.2741/greenfield. PMID: 10702374 [PubMed].

GU, Y.; Scarmeas, N. **Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging.** *Current Alzheimer Research*. 2011 Aug;8(5):510-9. doi:10.2174/156720511796391836. PMID: 21605048; PMCID: PMC3283139 [PubMed].

HAMPEL, H.; Mesulam, M.M.; Cuello, A.C.; Farlow, M.R.; Giacobini, E.; Grossberg, G.T.; Khachaturian, A.S.; Vergallo, A.; Cavedo, E.; Snyder, P.J.; Khachaturian, Z.S. **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** *Brain*. 2018 Jul 1;141(7):1917-1933. doi: 10.1093/brain/awy132. PMID: 29850777; PMCID: PMC6022632 [PubMed].

HAMPEL, H, Mesulam, M.M.; Cuello, A.C.; Khachaturian, A.S.; Vergallo, A.; Farlow, M.R.; Snyder, P.J.; Giacobini, E.; Khachaturian, Z.S. **Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research.** *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2019;6(1):2-15. doi: 10.14283/jpad.2018.43. PMID: 30569080 [PubMed].

HARDY, J.; Selkoe, D.J. **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics.** *Science*. 2002; 297:353–356 [PubMed].

HENNE, W.M.; Buchkovich, N.J.; Emr, S.D. **The ESCRT pathway.** *Developmental Cell*. 2011 Jul 19;21(1):77-91. doi: 10.1016/j.devcel.2011.05.015. PMID: 21763610 [PubMed].

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

HOLTZMAN, D.M.; Morris, J.C.; Goate, A.M. **Alzheimer's: the challenge of the second century.** *Science Translational Medicine*. 2011 Apr 6;3(77):77sr1. doi: 10.1126/scitranslmed.3002369. PMID: 21471435; PMCID: PMC3130546 [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].

JEREB, S.; Asus, N.; Blumtritt, M.; Cirasino, J.; Diluca, J.; Glejzer, M.; Kreff, Y.; Magnifico, A.M.; Massa, V.; Mondén, M.F.; Schuldberg, J.; Stoppani, R.; Vidal, S.; Vittal, A.; Yudi, M. **Neuroplasticidad y ácidos grasos omega 3 en adultos mayores.** *Diaeta (B. Aires)* 2017; 35(160): 38-45 | LILACS-Express | ID: biblio-891132.

JICHA, G.A.; Abner, E.; Schmitt, F.A.; Cooper, G.E.; Stiles, N.; Hamon, R.; Carr, S.; Smith, CD.; Markesbery, W.R. **Clinical features of mild cognitive impairment differ in the research and tertiary clinic settings.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;26(2):187-92. doi: 10.1159/000151635. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18724049; PMCID: PMC2667338 [PubMed].

JOUANNE, M.; Rault, S.; Voisin-Chiret, A.S. **Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: an attractive target for the development of novel therapeutic agents.** *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 139:153-167. doi:10.1016/j.ejmech.2017.07.070 [PubMed].

KAGAN, B.L.; Jang, H.; Capone, R.; Teran, A. F.; Ramachandran, S.; Lal, R. *et al.* **Antimicrobial properties of amyloid peptides.** *Molecular Pharmaceutics*. 2012 Apr 2;9(4):708-17. doi: 10.1021/mp200419b. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22081976; PMCID: PMC3297685 [PubMed].

KAMETANI, F.; Hasegawa, M. **Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease.** *Frontiers in Neuroscience*. 2018; 12:25. Published 2018 Jan 30. doi:10.3389/fnins.2018.00025 [PubMed].

KANDIMALLA, R.; Reddy, P.H. **Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis.** *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016 Apr;1862(4):814-828. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.018. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26708942; PMCID: PMC5343673 [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].

KANEKIYO, T.; Xu, H.; Bu, G. **ApoE and A β in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners?** *Neuron*. 2014 Feb 19;81(4):740-54. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.045. PMID: 24559670; PMCID: PMC3983361 [PubMed].

KESSE-GUYOT, E.; Fezeu, L.; Andreeva, V.A.; Touvier, M.; Scalbert, A.; Hercberg, S.; Galan, P. **Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later.** *Journal of Nutrition*. 2012 142(1):76-83. doi:10.3945/jn.111.144428 [PubMed].

KHANAM, H.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman. **Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1121–1141. doi:10.1016/j.ejmech.2016.08.006 . 2016 Nov 29;124:1121-1141. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.08.006. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27597727 [PubMed].

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].

KOWALSKI, K. & Mulak, A. **Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease.** *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2019; 25(1) 48–60. doi:10.5056/jnm18087 [PubMed].

KUO, P.H.; Lin, C.I.; Chen, Y.H.; Chiu, W.C. & Lin, S.H. **A high-cholesterol diet enriched with polyphenols from Oriental plums (*Prunus salicina*) improves cognitive function and lowers brain cholesterol levels and neurodegenerative-related protein expression in mice.** *British Journal of Nutrition* 2015 2015 May 28;113(10):1550-7. doi: 10.1017/S0007114515000732. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25866056 [PubMed].

LAKHAN, S. E. & Kirchgessner, A. (2010). **Gut inflammation in chronic fatigue syndrome.** *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 79. doi:10.1186/1743-7075-7-79. [PubMed].

LA RUE A. **Healthy brain aging: role of cognitive reserve, cognitive stimulation, and cognitive exercises.** *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010 Feb;26(1):99-111. doi: 10.1016/j.cger.2009.11.003. PMID: 20176296 [PubMed].

LAURITZEN, I.; Pardossi-Piquard, R.; Bourgeois, A.; Pagnotta, S.; Biferi, M.G.; Barkats, M.; Lacor, P.; Klein, W.; Bauer, C.; Checler, F. **Intraneuronal aggregation of the β -CTF fragment of APP (C99) induces A β -independent lysosomal-autophagic pathology.** *Acta Neuropathologica*. 2016 Aug;132(2):257-276. doi: 10.1007/s00401-016-1577-6. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27138984; PMCID: PMC4947121 [PubMed].

LEE, M.J.; Lee, J.H.; Rubinsztein, D.C. **Tau degradation: the ubiquitin-proteasome system versus the autophagy-lysosome system.** *Progress in Neurobiology*. 2013 Jun;105:49-59. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.03.001. Epub 2013 Mar 23. PMID: 23528736 [PubMed].

LE PAGE, A.; Dupuis, G.; Frost, E.H.; Larbi, A.; Pawelec, G.; Witkowski, J.M. *et al.* **Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease.** *Experimental Gerontology*. 2018; 107:59–66. doi:10.1016/j.exger.2017.12.019 [PubMed].

LEWIS, J.; Dickson, D.W.; Lin, W.L.; Chisholm, L.; Corral, A.; Jones, G.; Yen, S.H.; Sahara, N.; Skipper, L.; Yager, D.; Eckman, C.; Hardy, J.; Hutton, M.; McGowan, E. **Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP.** *Science*. 2001 Aug 24;293(5534):1487-91. doi: 10.1126/science.1058189. PMID: 11520987 [PubMed].

LI, F.J.; Shen, L.; Ji, H.F. **Dietary intakes of vitamin E vitamin C and beta -carotene and risk of Alzheimer's Disease: a meta-analysis.** *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;31(2):253-8. doi:10.3233/JAD-2012-120349 [PubMed].

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].

LIU, C.C.; Kanekiyo, T.; Xu, H.; Bu, G. **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk mechanisms and therapy.** *Nature Reviews Neurology*. 2013; Feb;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263. Epub 2013 Jan 8. Erratum in: *Nature Reviews Neurology*. 2013. doi: 10.1038/nrneurol.2013.32. Liu, Chia-Chan [corrected to Liu, Chia-Chen]. PMID: 23296339; PMCID: PMC3726719 [PubMed].

LIU, K.; Liang, X.; Kuang, W. **Tea consumption maybe an effective active treatment for adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).** *Medical Hypotheses*. 2011 76 461–463 [PubMed].

LUÍS, D.T.A. **O Papel do Sistema Complemento da Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) Atípico.** *Dissertação (Mestrado)*. Programa de Pós-Graduação Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto, Porto, 2014. Disponível em: <https://core.ac.uk/reader/143392100>. Acesso em: 20/06/2020.

LOMBARDI, V.C.; De Meirleir, K.L.; Subramanian, K.; Nourani, S.M.; Dagda, R.K.; Delaney, S.I. & Palotás, A. **Nutritional Modulation of the Intestinal Microbiota: Future Opportunities for the Prevention and Treatment of Neuroimmune and Neuroinflammatory Disease (2018) Elsevier.** *O Jornal de Bioquímica Nutricional* 2018 Nov; 61:1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29886183; PMCID: PMC6195483 [PubMed].

LU, G.; Liu W.; Huang X.; Zhao Y. **Complement factor H levels are decreased and correlated with serum C-reactive protein in late-onset Alzheimer's disease.** *Arquivos de Neuropsiquiatria*; 78(2): 76-80 Feb. 2020. tab graf -LILACS-Express | ID: biblio-1088993. doi:10.1590/0004-282X20190151.

LYING-TUNELL, U.; Lindblad, B.S.; Malmund, H.O.; Persson, B. **Cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen glucose lactate pyruvate ketone bodies and amino acids.** *Acta Neurological Scandinavian.* 1981; Jun;63(6):337-50. doi: 10.1111/j.1600-0404.1981.tb 00788.x. PMID: 7324866 [PubMed].

MACHADO, A.B.F.; Moreira, A.P.B.; Rosa, D.D.; Peluzio, M.C.G.; Teixeira, T.F.S. **Microbiota Intestinal** - Evidências de sua influência na saúde e na doença. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Rubio. 2015.

MAHLEY, R.W. **Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology.** *Science.* 1988. Apr 29; 240(4852): 622-30. doi: 10.1126/science.3283935. PMID: 3283935 [PubMed].

MAHLEY, R.W. and Rall, S.C., Jr. (2000). **Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein.** *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2000;1:507-37. doi: 10.1146/annurev.genom.1.1.507. PMID: 11701639 [PubMed].

MA, J.; Sheng, L.; Hong, Y.; Xi, C.; Gu, Y.; Zheng, N.; Li, M.; Chen, L.; Wu, G.; Li, Y.; Yan, J.; Han, R.; Li, B.; Qiu, H.; Zhong, J.; Jia, W.; Li, H. **Variations of Gut Microbiome Profile Under Different Storage Conditions and Preservation Periods: A Multi-Dimensional Evaluation.** *Frontiers in Microbiology* 2020; 11. doi:10.3389/fmicb.2020.00972 [PubMed].

MARCHESI, J.R.; Adams, D.H.; Fava, F.; Hermes, G.D.; Hirschfield, G.M.; Hold, G.; Quraishi, M.N.; Kinross, J.; Smidt, H.; Tuohy, K.M.; Thomas, L.V.; Zoetendal, E.G.; Hart, A. **The gut microbiota and host health: a new clinical frontier.** *Gut. British Medical Journal* 2016; 65(2):330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990 [PubMed].

MARCUS, J.N.; Schachter, J. **Targeting post-translational modifications on tau as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease.** *Journal of Neurogenetics* 2011; Dec;25(4):127-33. doi: 10.3109/01677063.2011.626471. PMID: 22091726 [PubMed].

MATHEWSON, N.D.; Jenq, R.; Mathew, A.V.; Koenigsnecht, M.; Hanash, A.; Toubai, T.; Oravec-Wilson, K.; Wu, S.R.; Sun, Y.; Rossi, C.; Fujiwara, H.; Byun, J.; Shono, Y.; Lindemans, C.; Calafiore, M.; Schmidt, T.M.; Honda, K.; Young, V.B.; Pennathur, S.; van den Brink, M.; Reddy, P. **Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease.** *Nature Immunology* 2016;17(5):505–13 [PubMed].

MATSUMOTO, M.; Kibe, R.; Ooga, T.; Aiba, Y.; Sawaki, E.; Koga, Y.; Benno, Y. **Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study.** *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2013 Apr 23;7:9. doi: 10.3389/fnsys.2013.00009. PMID: 23630473; PMCID: PMC3632785 [PubMed].

MCCRAY, B.A.; Taylor, J.P. **The role of autophagy in age-related neurodegeneration.** *Neurosignals.* 2008; 16(1):75-84. doi: 10.1159/000109761. Epub 2007 Dec 5. PMID: 18097162 [PubMed].

MCDOWELL, A.; Thompson, S.; Stark, M.; Ou, Z-Q.; Gould, K.S. **Antioxidant activity of puha (*Sonchus oleraceus* L.) as assessed by the cellular antioxidant activity (CAA) assay.** *Phytotherapy Research*. 2011; 25(12):1876-1882. doi:10.1002/ptr.3648 [PubMed].

MENDEZ, M.F. **Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants.** *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Feb;25(1):34-51. doi: 10.1212/CON.0000000000000687. PMID: 30707186; PMCID: PMC6538053 [PubMed].

MESULAM, M. **A horseradish peroxidase method for the identification of the efferents of acetyl cholinesterase-containing neurons.** *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1976 Dec;24(12):1281-5. doi: 10.1177/24.12.826585. PMID: 826585.

MORAES, A.C.F.; Silva, I.T.; Almeida-Pititto, B.D. & Ferreira, S.R.G. **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2014; 58(4) 317–327. doi:10.1590/0004-2730000002940 [SCIELO].

MORALES, R.; Green, K.M.; Soto, C. **Cross currents in protein misfolding disorders: interactions and therapy.** *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2009 Nov;8(5):363-71. doi: 10.2174/187152709789541998. PMID: 19702573; PMCID: PMC2804467 [PubMed].

MORALES, R.; Moreno-Gonzalez, I.; Soto, C. **Cross-seeding of misfolded proteins: implications for etiology and pathogenesis of protein misfolding diseases.** *PLOS Pathogens*. 2013 Sep;9(9):e1003537. doi: 10.1371/journal.ppat.1003537. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24068917; PMCID: PMC3777858 [PubMed].

MORESCO, E.M.; Lavine, D.; Beutler, B. **Toll-like receptors.** *Current Biology*. 2011;21: 675 R488–493.

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].

MORRIS, M.C.; Tangney, C.C. **Dietary fat composition and dementia risk.** *Neurobiology of Aging*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S59-64. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038. Epub 2014 May 15. PMID: 24970568; PMCID: PMC4107296 [PubMed].

NAGPAL, R.; Neth B.J.; Wang, S.; Craft, S.; Yadav, H. **Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers 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].

NURK, E.; Refsum, H.; Drevon, C.A.; Tell, G.S.; Nygaard, H.A.; Engedal, K.; Smith A.D. **Intake of flavonoid-rich wine tea and chocolate by elderly men and women**

is associated with better cognitive test performance. *Journal of Nutrition* 2009; Jan;139(1):120-7. doi: 10.3945/jn.108.095182. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19056649 [PubMed].

ONO, K.; Yoshiike, Y.; Takashima, A.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M. **Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: Implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease.** *Journal of Neurochemistry*. 2003;87:172–181.doi:10.1046/j.1471-4159.2003.01976.x [PubMed].

OU, Z.Q.; Rades, T.; Mcdowell, A. **Anti-ageing effects of *Sonchus oleraceus* L. (pūhā) leaf extracts on H2O2-induced cell senescence.** *Molecules* 2015; 20:4548-4564. Published 2015 Mar 12. doi:10.3390/molecules20034548 [PubMed].

PAGANI, M.; DeCarli, F.; Morbelli, S.; Öberg, J.; Chincarini, A.; Frisoni, G.B.; Galluzzi, S.; Pernecky, R.; Drzezga, A.; van Berckel, B.N.; Ossenkoppele, R.; Didic, M.; Guedj, E.; Brugnolo, A.; Picco, A.; Arnaldi, D.; Ferrara, M.; Buschiazio, A.; Sambuceti, G.; Nobili, F. **Volume of interest-based [18F]fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's disease consortium (EADC) study.** *NeuroImage: Clinical*. 2015; 7:34-42. Published 2014 Nov 18. doi:10.1016/j.nicl.2014.11.007 [PubMed].

PATEL, S.; McCormick, B.A. **Mucosal Inflammatory Response to *Salmonella typhimurium* Infection.** *Frontiers in immunology*. 2014 Jul 4; 5:311. doi: 10.3389/fimmu.2014.00311. PMID: 25071772; PMCID: PMC4082011 [PubMed].

PEARSON, J.A.; Wong, F.S.; Wen, L. **Crosstalk between circadian rhythms and the microbiota.** *Immunology*. 2020 Dec;161(4):278-290. doi: 10.1111/imm.13278. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33090484; PMCID: PMC7692254 [PubMed].

PENKE, B.; Bogár, F.; Fülöp, L. **β-amyloid and the pathomechanisms of Alzheimer's disease: A comprehensive View.** *Molecules* (Basel Switzerland) 2017;22(10):1692. Published 2017; Oct 10. doi:10.3390/molecules22101692 [PubMed].

PEREZ-BURGOS, A. ;Wang, B. ;Mao, Y.K.; Mistry, B.; McVey Neufeld K.A.; Bienenstock, J.; Kunze, W. **Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents.** *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304:G211-20. doi: 10.1152/ajpgi.00128.2012. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23139216 [PubMed].

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/nuw023.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].

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

PRINCE, M.; Bryce, R.; Albanese, E.; Wimo, A.; Ribeiro, W.; Ferri, C.P. **The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis.** *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007. PMID: 23305823. [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].

RAKOFF-NAHOUM, S.; Paglino, J.; Eslami-Varzaneh, F.; Edberg, S.; Medzhitov, R. **Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis.** *Cell Reports.* 2004; 118:229–41.

RALL, S.C. Jr.; Weisgraber, K.H.; Mahley, R.W. **Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence.** *Journal of Biological Chemistry.*1982; 257:4171–4178. [PubMed].

RAO, S.S.C.; Rehman, A.; Yu, S.; Andino, N.M. **Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis.** *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2018 Jun 19;9(6):162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7. PMID: 29915215; PMCID: PMC6006167 [PubMed].

REAGAN-SHAW, S.; Nihal, M.; Ahmad, N. **Dose translation from animal to human studies revisited.** *FASEB Journal.* 2008 Mar;22(3):659-61. doi: 10.1096/fj.07-9574LSF. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17942826 [PubMed].

REDDY, P.H.; Tripathi, R.; Troung, Q.; Tirumala, K.; Reddy, T.P.; Anekonda, V.; Shirendeb, U.P.; Calkins, M.J.; Reddy, A.P.; Mao, P.; Manczak, M. **Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics.** *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012; May;1822(5):639-49. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.011. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22037588; PMCID: PMC3272314 [Pubmed].

ROGERS, K. **Human microbiome.** 2011. Disponível em: [https:// www. britannica. com /science/human-microbiome](https://www.britannica.com/science/human-microbiome). Acesso em: 18/06/2020.

ROMERO-GÓMEZ, M.; Zelber-Sagi, S.; Trenell, M. **Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise.** *Journal of Hepatology.* 2017 Oct;67(4):829-846. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016. Epub 2017 May 23. PMID: 28545937 [PubMed].

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].

SCHMIDT, T.S.B.; Raes, J.; Bork, P. **The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation.** *Cell Reports*. 2018 Mar 8;172(6):1198-1215. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.044. PMID: 29522742 [PubMed].

SCHRAEN-MASCHKE, S.; Sergeant, N.; Dhaenens, C.M.; Bombois, S.; Deramecourt, V.; Caillet-Boudin, M.L.; Pasquier, F.; Maurage, C.A.; Sablonnière, B.; Vanmechelen, E.; Buée, L. **Tau as a biomarker of neurodegenerative diseases.** *Biomarkers in Medicine*. 2008 Aug;2(4):363-84. doi: 10.2217/17520363.2.4.363. PMID: 20477391; PMCID: PMC2993973 [PubMed].

SELKOE, D.J. **The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease.** *Trends in Cell Biol.* 1998 Nov;8(11):447-53. doi: 10.1016/s0962-8924(98)01363-4. PMID: 9854312 [PubMed].

SEMIGHINA, E.P. **Planejamento racional de inibidores da beta-secretase em mal de Alzheimer.** 106f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2013.

SENDER, R.; Fuchs, S.; Milo, R. **Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.** *PLoS Biology*. 2016;14: e1002533. DOI: 10.1371 / journal.pbio. 1002533 [PubMed].

SERRANO-POZO, A.; Frosch, M.P.; Masliah, E.; Hyman, B.T. **Neuropathological alterations in Alzheimer disease.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2011 Sep;1(1):a006189. doi: 10.1101/cshperspect. a 006189. PMID: 22229116; PMCID: PMC3234452 [PubMed].

SERVIN, A.L.; Coconnier MH. **Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens.** *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003; 17(5):741-754. doi:10.1016/s1521-6918(03)00052-0 [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].

SHEN, L.; Liu, L.; Li, X.Y.; Ji, H.F. **Regulation of gut microbiota in Alzheimer's disease mice by silibinin and silymarin and their pharmacological implications.** *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019 Sep;103(17):7141-7149. doi: 10.1007/s00253-019-09950-5. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31236617 [PubMed].

SHIN, S.; PARK, J. **Correction of sequence-dependent ambiguous bases (Ns) from the 454 pyrosequencing system.** *Nucleic Acids Research*. 2014; 42(7):50-51. doi:10.1093/nar/gku070 [PubMed].

SINGH, N.A.; Mandal, A.K.A.; Khan, Z.A. **Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG).** *Journal of Nutrition*. 2016; 15 60 [PubMed].

SILVA, M.V.F.; Loures, C.M.G.; Alves, L.C.V.; de Souza, L.C.; Borges, K.B.G.; & Carvalho, M.G. (2019). **Alzheimer's disease: risk factors and potentially**

protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26(1). doi:10.1186/s12929-019-0524-y [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].

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA – SBGG. **Em Dia Mundial do Alzheimer dados ainda são subestimados apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença.** <https://sbgg.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados-ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/> consulta em 20/05/2020.

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].

STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M. **Dried plums and their products: composition and health effects – an updated review.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2013;53(12):1277-1302. doi:10.1080/10408398.2011.563880 [PubMed].

STERN, Y. **Cognitive reserve,** *Neuropsychologia*. 2009 Aug;47(10):2015-28. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004. Epub 2009 Mar 13. PMID: 19467352; PMCID: PMC2739591 [PubMed].

STERN, Y.; Barulli, D. **Cognitive reserve.** *Handbook of Clinical Neurology*. 2019; 167: 181-190. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00011-X. PMID: 31753132 [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].

TAYLOR, M.K.; Swerdlow, R. H.; Sullivan, D. K. **Dietary Neuroketotherapeutics for Alzheimer's Disease: An Evidence Update and the Potential Role for Diet Quality.** *Nutrients*. 2019; 11(8):1910. Published 2019 Aug 15. doi:10.3390/nu1108191 [PubMed].

TICINESI, A.; Tana, C.; Nouvenne, A.; Prati, B.; Lauretani, F.; Meschi, T. **Gut microbiota cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review.** *Clinical Interventions in Aging* 2018; 13:1497-1511. Published 2018 Aug 29. doi:10.2147/CIA.S139163 [PubMed].

TRUZZI, A.; Laks, J. **Sporadic Early Onset Alzheimer's Disease.** *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2005; 32 (1); 43-46 [LILACS].

TSE, K-H.; Herrup, K. **Re-imagining Alzheimer's disease-the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead.** *Journal of Neurochemistry*. 2017; 143(4):432-444. doi:10.1111/jnc.14079 [PubMed].

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 jan.-mar. LILACS-Express | ID: biblio-1023418. Biblioteca responsável: BRI966.

VILELA, F.C.; Bitencourt, A.D.; Cabral, L.D.; Franqui, L.S.; Soncini, R.; Giusti-Paiva, A. **Antiinflammatory and antipyretic effects of *Sonchus oleraceus* in rats.** *Journal of Ethnopharmacology* 2010; 127(3):737-741.doi:10.1016/j.jep.2009.11.030 [PubMed].

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 564 8830 [PubMed].

WEISGRABER, K.H.; Rall, S.C. Jr.; Mahley, R.W. **Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms.** *Journal of Biological Chemistry.* 1981.Sep 10;256(17):9077-83. PMID: 7263700 [PubMed].

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].

WHITEHOUSE, P.J.; Price, D.L.; Clark, A.W.; Coyle, J.T.; DeLong, M.R. **Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis.** *Ann Neurology* 1981 Aug;10(2):122-6. doi: 10.1002/ana.410100203. PMID: 7283399.

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].

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority.** Geneva: WHO; 2012.

XIA, D.Z.; Yu, X.F.; Zhu, Z.Y.; Zou, Z.D. **Antioxidant and antibacterial activity of six edible wild plants (*Sonchus* spp.) in China.** *Natural Product Research.* 2011; Dec;25(20):1893-901. doi: 10.1080/14786419.2010.534093. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21793765 [PubMed].

XU, Q.; Bernardo, A.; Walker, D.; Kanegawa, T.; Mahley, R.W.; Huang, Y. **Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus.** *Journal of Neuroscience.* 2006 May 10;26(19):4985-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5476-05.2006. PMID: 16687490; PMCID: PMC6674234 [PubMed].

XU W, Fang F, Ding J, Wu C. **Dysregulation of Rab5-mediated endocytic pathways in Alzheimer's disease.** *Traffic*. 2018 Apr;19(4):253-262. doi: 10.1111/tra.12547. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29314494; PMCID: PMC5869093 [PubMed].

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 21 767–771.

YUE, C.; Ma, B.; Zhao, Y.; Li, Q.; Li, J. **Lipopolysaccharide-induced bacterial translocation is intestine site-specific and associates with intestinal mucosal inflammation.** *Inflammation*. 2012; 35(6):1880-1888. doi:10.1007/s10753-012-9510 [PubMed].

ZANNIS, V.I.; Breslow, J.L. **Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification.** *Biochemistry*. 1981; 20:1033–041 [PubMed].

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].

ZHANG, Z-H.; Wen, L.; Wu, Q-Y.; Chen, C.; Zheng, R.; Liu, Q.; Song, G-L. **Long-Term Dietary Supplementation with Selenium-Enriched Yeast Improves Cognitive Impairment Reverses Synaptic Deficits and Mitigates Tau Pathology in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017;65(24):4970-4979. doi:10.1021/acs.jafc.7b01465 [PubMed].