

LARISSA DUARTE SAEZ

Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.

LUIZ HENRIQUE GAGLIANI

Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP,
Brasil.

Recebido em março de 2025.
Aprovado em julho de 2025.

DOENÇA DE ALZHEIMER E SUA RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A Doença de Alzheimer, a forma mais prevalente de demência, é caracterizada por um declínio cognitivo progressivo, decorrente da deposição de placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares no cérebro. Evidências crescentes apontam para a disbiose da microbiota intestinal como um fator potencialmente relevante no desenvolvimento e progressão da doença, mediado pelo eixo microbiota-intestino-cérebro. Este estudo, baseado no levantamento de artigos científicos nas seguintes bases de dados Medline (PubMed), Lilacs e SciELO, examina essa correlação, destacando os impactos da microbiota sobre a neuroinflamação e o estresse oxidativo. Além disso, os achados sugerem que intervenções com probióticos, prebióticos e simbióticos podem desempenhar um papel estratégico no tratamento da Doença de Alzheimer, abrindo novas perspectivas para abordagens terapêuticas inovadoras e promissoras.

Palavras-Chave: doença de alzheimer; microbiota intestinal; disbiose; probióticos; prebióticos; simbióticos; eixo microbiota-intestino-cérebro.

ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH THE GUT MICROBIOTA: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Alzheimer's disease, the most prevalent form of dementia, is characterized by progressive cognitive decline resulting from the deposition of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the brain. Emerging evidence suggests that intestinal microbiota dysbiosis may play a crucial role in the development and progression of the disease, mediated by the gut-brain axis. This study, based on a review of scientific articles from the Medline (PubMed), Lilacs, and SciELO databases, examines this correlation, highlighting the impact of the microbiota on neuroinflammation and oxidative stress. Furthermore, the findings indicate that interventions using probiotics, prebiotics, and symbiotics may offer strategic benefits in the treatment of Alzheimer's disease, paving the way for innovative and promising therapeutic approaches.

Keywords: alzheimer's disease; gut microbiota; dysbiosis; probiotics; prebiotics; symbiotics; gut-brain axis.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial (CC BY-NC). Essa licença permite que reusuários distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do material em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, e desde que seja atribuída a devida autoria ao criador original.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal apresenta uma das maiores densidades celulares. O intestino humano abriga cerca de 10¹³ a 10¹⁴ bactérias, com uma diversidade de pelo menos 1.000 espécies. Essa comunidade microbiana interage de forma dinâmica com o hospedeiro, influenciando a promoção da saúde e o desenvolvimento de doenças. Entre suas funções fundamentais estão a fermentação de componentes vegetais não digeríveis e muco endógeno, utilizando genes que codificam enzimas e vias bioquímicas não presentes no genoma do hospedeiro. (PETERSON, 2020)

Além disso, a microbiota intestinal tem um papel crucial na manutenção da função imunológica e do equilíbrio metabólico, na geração de vitaminas, na proteção contra patógenos, na estimulação da angiogênese e na manutenção da barreira intestinal. Essa constatação de que a microbiota intestinal desempenha um papel na manutenção da homeostase e na regulação de praticamente todos os principais sistemas corporais, incluindo o sistema nervoso central (SNC), provocou uma revolta na biomedicina durante as últimas duas décadas. (NANDWANA et al, 2022)

Dentro desse contexto, o intestino interage com o cérebro de maneira bidirecional, conhecida como eixo intestino-cérebro. Ou seja, o SNC influencia os processos fisiológicos no intestino, como motilidade gastrointestinal, secreção e funções digestivas. Por outro lado, o microbioma intestinal tem impacto na função cerebral de maneira neural, humoral e imunológica. Dessa forma, a interação se dá através de três principais vias: a via imunológica, neuronal e endócrina/sistêmica, com interações e comunicações entre elas. (WANG; YANG; LIU, 2023)

Ademais, alguns estudos sugerem que a disfunção no eixo intestino-cérebro pode ser crucial no estabelecimento e desenvolvimento de determinados transtornos psiquiátricos e psicológicos, como a doença de Alzheimer. Sabendo disso, o objetivo deste estudo é investigar a associação entre a microbiota intestinal e a doença de Alzheimer, dada sua alta incidência, complexidade fisiopatológica ainda não totalmente compreendida e a carência de tratamentos modificadores eficazes (BORREGO-RUIZ; BORREGO, 2024)

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, responsável por 60 a 70% de todos os casos, conforme informado pela OMS. Isto posto, a demência, caracterizada por um declínio na função cognitiva, incluindo memória, aprendizado e pensamento, de forma mais significativa do que o esperado no envelhecimento normal, afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo, e espera-se que esse número quase dobre a cada 20 anos. (AALDIJK; VERMEIREN, 2022)

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal que causa deterioração da função cognitiva e da memória, além de alterações no comportamento e na personalidade. Isso está relacionado a perda de neurônios e a disfunção sináptica. Microscopicamente, no cérebro, são detectadas placas amiloides formadas pela agregação de β -amilóide e emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada. Entretanto, o mecanismo exato por trás dessa é de origem multifatorial, o que dificulta a busca por terapias eficazes e medidas preventivas estratégicas. Por esse motivo, atualmente, os tratamentos disponíveis para essa condição oferecem apenas alívio sintomático, sem afetar o curso da doença. (REISS et al, 2023)

Portanto, torna-se evidente a relevância das questões relacionadas à patologia, patogênese e tratamento do eixo intestino-cérebro no contexto da doença de Alzheimer. Diante disso, é crucial intensificar as pesquisas e estudos sobre o tema, considerando o potencial benefício para uma parcela significativa da população. Por exemplo, o desenvolvimento de abordagens futuras para a prevenção e tratamento dessa doença, utilizando a microbiota intestinal, representa uma perspectiva promissora e necessária.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado através de levantamento retrospectivo de artigos acadêmicos, trabalhos e projetos publicados sobre a disbiose da microbiota intestinal e a sua relação com a doença de Alzheimer, em revistas nacionais e internacionais, através da busca nas seguintes bases de dados Medline (PubMed), Lilacs e SciELO.

Os critérios de inclusão englobaram estudos que abordassem pelo menos um dos seguintes temas: Doença de Alzheimer, microbiota intestinal, disbiose, probióticos, prebióticos, simbióticos ou eixo microbiota-intestino-cérebro, além de artigos com texto completo disponível para leitura e

extração de dados. Os critérios de exclusão foram estudos sem acesso ao texto completo, artigos que não tratassem de nenhum dos temas selecionados e publicações em idiomas diferentes de português, inglês ou espanhol.

Os seguintes componentes foram utilizados na pergunta estruturada através do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho) para guiar a busca na base de dados e seleção dos trabalhos:

P - Pacientes com Doença de Alzheimer

I - Pacientes com Doença de Alzheimer com microbiota saudável

C - Pacientes com Doença de Alzheimer com microbiota alterada

O - Identificação de uma associação entre a microbiota intestinal e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, com potencial para o desenvolvimento de novas terapias ou estratégias preventivas.

A estratégia de busca realizada na base de dados utilizou os seguintes descritores (MeSH terms): (Alzheimer Disease OR Alzheimer's disease OR Alzheimer disease OR AD) AND (Gastrointestinal Microbiome OR gut microbiota OR gut microbiome OR intestinal microbiota OR intestinal flora) AND (Dysbiosis OR dysbiosis) AND (Probiotics OR probiotics OR probiotic therapy OR prebiotics OR symbiotics OR synbiotics) AND (Gut-Brain Axis OR gut-brain axis OR microbiota-gut-brain axis)

No total, 137 estudos foram identificados por meio da busca nas bases de dados. A seleção dos artigos para leitura na íntegra foi feita com base na relevância dos temas abordados em relação ao objetivo do estudo.

MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal é o local com a maior concentração de microbiota, incluindo bactérias, fungos, parasitas e vírus que estabelecem uma relação simbiótica com o hospedeiro, contribuindo para o seu metabolismo saudável. (BIDAKI, MOGHADDAM, SADEH; 2023)

A composição e a quantidade de microrganismos que constituem a microbiota intestinal variam ao longo do trato gastrointestinal, sendo influenciada pelo pH, níveis de oxigênio, disponibilidade de nutrientes, taxas de fluxo digestivo e secreção enzimática. (MOSZAK et al, 2020)

FATORES QUE INFLUENCIAM A MICROBIOTA

A microbiota intestinal é um ecossistema dinâmico que varia conforme fatores do hospedeiro. Sua diversidade depende do estado de equilíbrio (eubiose) ou perturbação (disbiose), definidos pelas interações entre microrganismos e com o hospedeiro. (BORREGO-RUIZ; BORREGO, 2024)

Os perfis da microbiota intestinal variam conforme raça, sexo e gênero. Eles são influenciados por antibióticos, medicações, infecções, estresse crônico, genótipo, atividade física, higiene, xenobióticos e nutrição. (MOSZAK et al, 2020)

DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA

Por muito tempo, o "dogma do útero estéril" foi amplamente aceito, sugerindo que o feto humano permanecia livre de microrganismos até o momento do parto, quando a colonização microbiana do trato gastrointestinal começaria. No entanto, estudos recentes indicam que a colonização da microbiota infantil pode iniciar-se já no útero. Esta colonização precoce pode ser atribuída à sua translocação do intestino materno através da corrente sanguínea e da placenta. Entretanto, o fator crítico que mais afeta a colonização do trato gastrointestinal pelos recém-nascidos é o modo de parto. (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022)

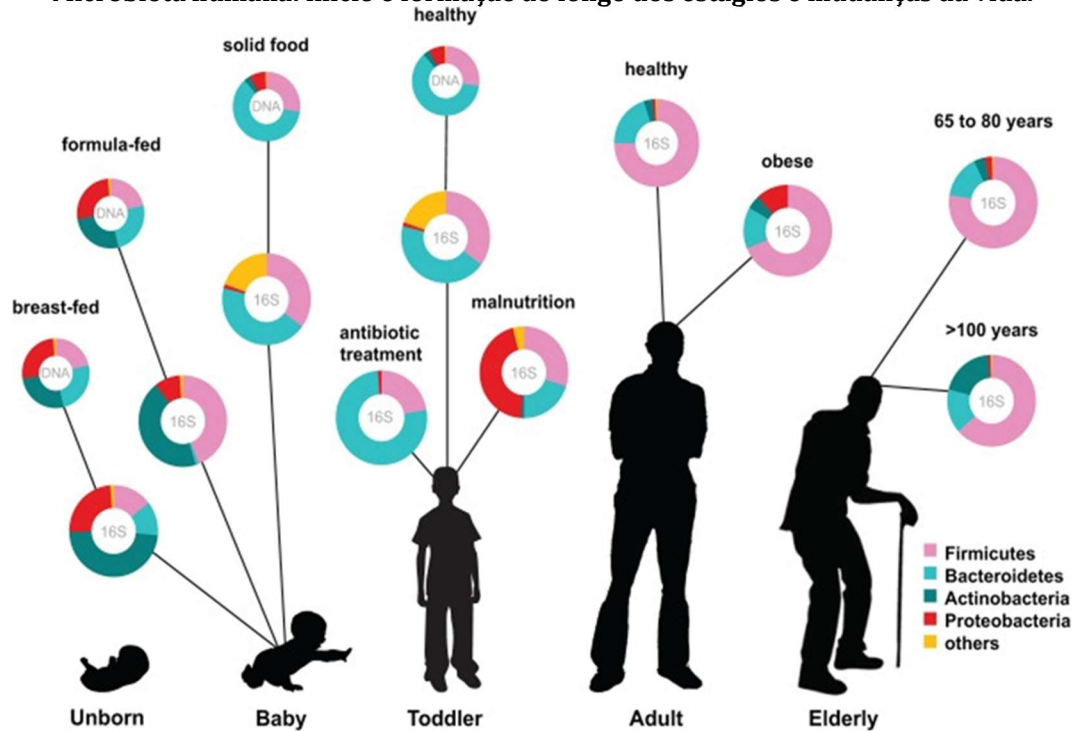
Isso porque os bebês nascidos por parto vaginal têm uma microbiota inicial que se assemelha à da vagina materna. Em contrapartida, os nascidos por cesariana mostram perfis próprios da pele ou do ambiente. (ÁLVAREZ et al, 2021)

Uma característica intrigante da microbiota intestinal adulta é que o desenvolvimento de tal conjunto microbiano atinge um status de clímax representado pelo estabelecimento de uma homeostase entre todos os seus componentes. Uma ampla gama de fatores pode causar mudanças nesse

equilíbrio da microbiota, interrompendo assim a homeostase da microbiota intestinal e causando um chamado estado de disbiose. (MILANI et al, 2017)

Nas fases finais da vida, a composição da microbiota torna-se novamente menos diversa e mais dinâmica, caracterizada por uma maior proporção de Bacteroides para Firmicutes, aumento de Proteobacteria e diminuição de Bifidobacterium. (OTTMAN et al, 2012)

Microbiota humana: início e formação ao longo dos estágios e mudanças da vida.



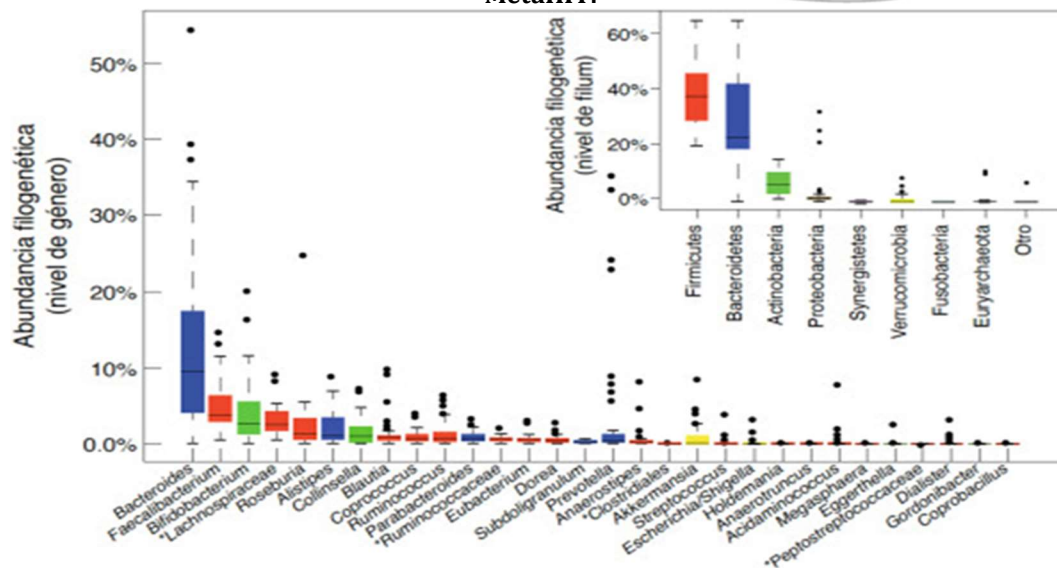
Fonte: OTTMAN et al, 2012.

COMPONENTES DA MICROBIOTA

A microbiota intestinal é uma comunidade diversificada de microrganismos, abrangendo vírus, bactérias, arqueias, fungos e protozoários, com predominância significativa do domínio Bactérias. (BORREGO-RUIZ; BORREGO, 2024)

No intestino adulto, cerca de 90% das bactérias pertencem a dois filos predominantes: Bacteroidetes e Firmicutes. Os restantes 10% são compostos por Proteobactérias, Actinobactérias, Fusobactérias e Verrucomicrobia, juntamente com algumas espécies do domínio Archaea. (ÁLVAREZ et al, 2021)

Composição bacteriana da microbiota intestinal em nível de gênero, filo e classe obtida por sequenciamento de DNA extraído de amostras fecais de indivíduos espanhóis e dinamarqueses da coorte MetaHIT.



Fonte: ÁLVAREZ et al, 2021.

FUNÇÕES DA MICROBIOTA

Durante o curso da evolução, o microbioma estabeleceu uma importante simbiose com o ambiente intestinal. Ou seja, o intestino humano provê nutrientes e um ambiente propício para a flora intestinal; em troca, essa flora auxilia na fermentação de carboidratos, na síntese de vitaminas, na redução da permeabilidade intestinal e no reforço do mecanismo de defesa epitelial, formando assim uma barreira mucosa robusta. (SHI et al, 2017)

Além disso, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde dos intestinos, assegurando um pH equilibrado, um peristaltismo intestinal adequado e um ritmo regular de evacuação. Outra função importante é a neutralização de toxinas e compostos cancerígenos. (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022)

Nesse contexto, é importante ressaltar que a microbiota intestinal exerce uma influência significativa na atividade e no funcionamento do sistema imunológico. Possui funções imunomoduladoras, regula os níveis de citocinas por meio da interação com o tecido linfático do trato digestivo e é considerada o maior órgão linfático do corpo humano. (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022)

Como dito anteriormente, fibras solúveis, proteínas e peptídeos, que não são degradados na parte superior do intestino pelas enzimas digestivas, são metabolizados pela microbiota intestinal no ceco e no cólon. Essa metabolização resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e butirato. (GENEROSO et al, 2021)

Os AGCC não apenas servem como substrato energético para as células epiteliais intestinais, mas também desempenham funções regulatórias importantes. (TOMASO et al, 2021)

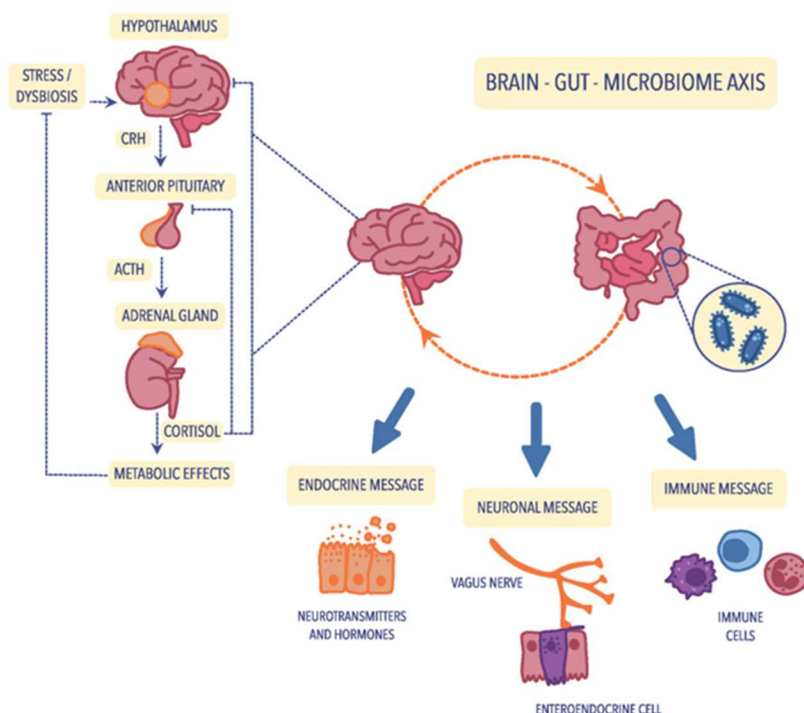
Nesse contexto, é fundamental ressaltar que níveis alterados de AGCC nas fezes foram observados em distúrbios humanos nos quais a fisiologia cerebral e o comportamento são modificados: a diminuição dos níveis de AGCC foi relatada na anorexia nervosa e na doença de Parkinson, enquanto o aumento dos níveis de AGCC foi constatado na obesidade, em crianças expostas a estresse psicossocial crônico, e no transtorno do espectro autista. Mais recentemente, foram observados níveis reduzidos de acetato e butirato fecais em crianças com TEA. Pré-clinicamente, níveis reduzidos de AGCC foram associados à doença de Alzheimer, e ao estresse crônico. (O'RIORDAN et al, 2022)

EIXO ENTERO-CEREBRAL

O eixo intestino-cérebro representa uma complexa rede de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o intestino. Essa interação envolve uma variedade de mecanismos,

incluindo sinalização neural, hormonal e imunológica, desempenhando um papel crucial na regulação de diversos processos fisiológicos e na modulação de processos fisiopatológicos. (BICKNELL et al, 2023)

Comunicação bidirecional do eixo microbiota-intestino-cérebro, mediada pelas vias imunológica, neuroendócrina e neuronal.



Fonte: GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022.

Na imagem acima, é possível observar a conexão bidirecional entre o intestino e o cérebro, estabelecida por meio de vias metabólicas, endócrinas, neurais e imunológicas. Essa interconexão abrange o nervo vago, o eixo HPA, a produção de metabólitos bacterianos e mediadores imunológicos, além da sinalização entero-endócrina. (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022)

SINALIZAÇÃO NEURAL

O nervo vago é o décimo nervo craniano e liga o SNC às vísceras. É um elemento importante do sistema nervoso parassimpático e a principal via de comunicação entre o cérebro e o intestino, controlando a função intestinal, bem como as funções não intestinais (respiração, batimentos cardíacos, etc.). Ele se conecta ao intestino através do SNE, uma rede nervosa complexa que perde em tamanho apenas para o cérebro. (BICKNELL et al, 2023)

As informações do SNE são transmitidas pelo nervo vago, passando pelo núcleo do trato solitário até o núcleo motor dorsal do vago, localizado na medula do tronco cerebral. No cérebro, esses sinais aferentes são redistribuídos para diferentes regiões, onde ocorre o processamento, e sinais eferentes são gerados de volta ao intestino. (LOUWIES et al, 2020)

SINALIZAÇÃO NEUROENDÓCRINA

A microbiota intestinal estimula as células endócrinas do epitélio intestinal, influenciando o SNC. Feocromócitos intestinais produzem serotonina (5-HT), responsável por 95% da 5-HT do corpo, presente no trato intestinal. A microbiota intestinal regula a liberação de 5-HT por essas células de forma parácrina, impactando a atividade emocional do cérebro. Além disso, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na manutenção da função normal do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) (YANG et al, 2021).

A ativação do eixo HPA ocorre devido ao estresse ou disbiose, aumentando a liberação de CRH pelo hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a liberar ACTH. Esse hormônio induz a produção de cortisol pela glândula adrenal, modulando funções imunológicas e a barreira intestinal. (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022)

SINALIZAÇÃO IMUNOLÓGICA

O intestino representa a principal interface entre o corpo e o meio externo, e a mucosa entra em contato com uma ampla variedade de compostos, que vão desde resíduos de alimentos, fibras e outras substâncias não digeridas até toxinas, fármacos e organismos invasores. Essa resultou em uma complexa série de defesas. (BICKNELL et al, 2023)

O sistema imunológico da mucosa intestinal consiste em três estruturas linfóides mucosas diferentes: placas de Peyer, lâmina própria e epitélio. (SHI et al, 2017)

DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é um tipo de demência afeta predominantemente idosos e é responsável por cerca de 60-70% de todos os casos de demência. A incidência da DA é mais alta entre as mulheres do que entre os homens. Progressivamente incapacitante, a doença de Alzheimer começa com leves comprometimentos de memória e pode progredir para uma perda total da função mental, eventualmente levando ao óbito. Os sintomas comuns incluem depressão, dificuldades no planejamento e na resolução de problemas, confusão temporal, mudanças de humor e de personalidade, deterioração do julgamento motor e dificuldades na memorização de novas informações. (MEGUR et al, 2020)

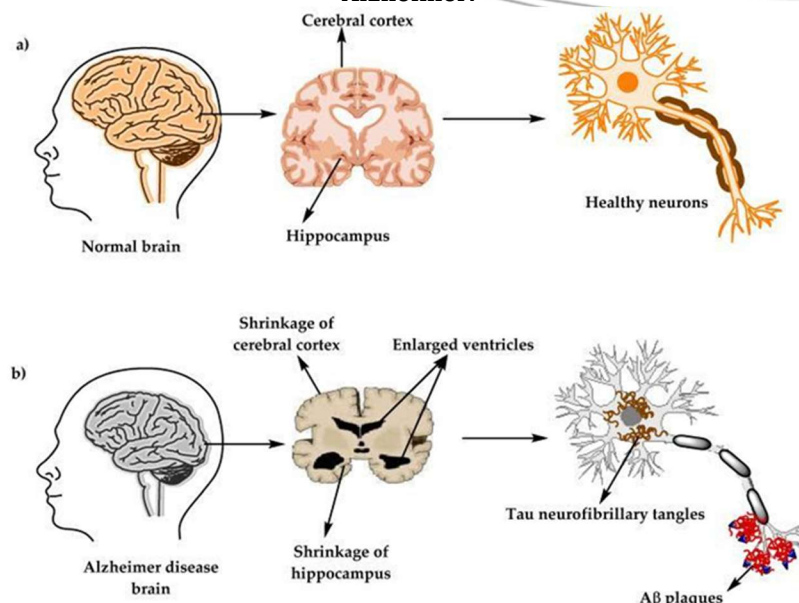
A doença é caracterizada pelo acúmulo progressivo de placas de beta-amiloide ($A\beta$) e emaranhados de tau hiperfosforilado, resultando em neuroinflamação e declínio cognitivo gradual. Apesar de várias teorias sobre a patogênese e evolução da DA, tanto o início quanto a evolução da doença permanecem pouco esclarecidos. Portanto, embora diversas opções terapêuticas tenham sido sugeridas, muitas falharam em ensaios clínicos e não demonstraram benefícios significativos. (VARESI et al, 2022)

FISIOPATOLOGIA

Existem dois tipos de alterações neuropatológicas na DA que fornecem evidências sobre o progresso da doença, as lesões positivas, que são caracterizadas pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares, placas amiloides, neurites distróficas, fios de neuropilo e outros depósitos encontrados nos cérebros de pacientes com DA. E as lesões negativas, que são caracterizadas por grande atrofia devido a uma perda neural, neuropilo e sináptica. Além disso, outros fatores podem causar neurodegeneração, como neuroinflamação, estresse oxidativo e lesão de neurônios colinérgicos. (BREIJYEH; KARAMAN, 2020)

Entretanto, de forma geral, a presença de deposição extracelular de beta-amiloide ($A\beta$) em forma de placas neuríticas e o acúmulo intracelular de tau hiperfosforilado em forma de emaranhados neurofibrilares (NFTs) continuam sendo os principais critérios neuropatológicos para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. (LIU et al, 2020)

A estrutura fisiológica do cérebro e dos neurônios em (a) cérebro saudável e (b) cérebro com doença de Alzheimer.

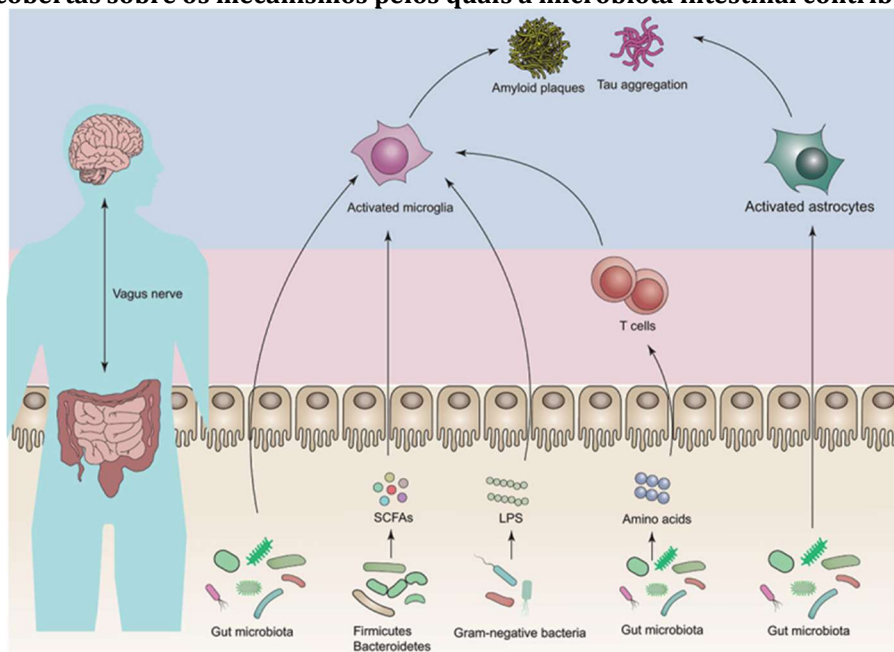


Fonte: BREIJYEH; KARAMAN, 2020.

Doença de Alzheimer e microbiota intestinal

Estudos recentes têm destacado cada vez mais o impacto relevante da microbiota intestinal na progressão da doença de Alzheimer. A disbiose intestinal, em particular, tem sido associada a efeitos negativos na função cerebral e no comportamento do hospedeiro, influenciando o eixo microbiota-intestino-cérebro e possivelmente contribuindo para o avanço da DA. Acredita-se que a microbiota intestinal desempenhe um papel na patogênese da DA por meio da modulação de pelo menos cinco processos patológicos distintos, incluindo a deposição de beta-amiloide ($A\beta$), aumento da fosforilação da proteína tau (ligada aos microtúbulos), neuroinflamação, disfunção metabólica e estresse oxidativo. (NGUYEN; CHO; LEE, 2023)

Novas descobertas sobre os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal contribui para a DA.



Fonte: ZHANG et al, 2023.

A imagem acima ilustra novas descobertas sobre como a doença de Alzheimer está intimamente ligada à disfunção da barreira intestinal. Na DA, essa barreira é comprometida, permitindo que microrganismos e moléculas intestinais atravessem o epitélio intestinal, afetando diretamente o sistema nervoso. A microbiota intestinal desempenha um papel crucial nesse processo, influenciando a microglia, células do sistema imunológico cerebral. Essas células são fundamentais na deposição de placas de amiloide β ($A\beta$) no cérebro, um dos principais marcadores patológicos da doença. Além disso, ácidos graxos de cadeia curta, produzidos por bactérias intestinais como Firmicutes e Bacteroidetes, podem atravessar a barreira intestinal e entrar na corrente sanguínea, contribuindo para a formação de placas $A\beta$ por meio da modulação das funções microgлияis. (ZHANG et al, 2023)

Outro fator importante são os lipopolissacarídeos, compostos pró-inflamatórios provenientes das membranas de bactérias Gram-negativas, que também entram na circulação e estão relacionados à patologia do amiloide e da proteína tau, outro marcador chave da DA. A ativação de astrócitos, regulada pela microbiota intestinal, também contribui para a deposição de $A\beta$ no cérebro. Além disso, as células T têm um papel relevante no desenvolvimento da DA. O acúmulo de fenilalanina e isoleucina, causado pela microbiota intestinal, estimula a diferenciação e proliferação de células T auxiliares pró-inflamatórias do tipo 1, que interagem com as células microgлияis M1 no cérebro, promovendo neuroinflamação e comprometimento cognitivo. Embora esses mecanismos ofereçam pistas importantes sobre a conexão entre a microbiota intestinal e a patologia da DA, mais estudos são necessários para entender se eles agem de forma isolada ou combinada para promover a progressão da doença. (ZHANG et al, 2023)

A relação entre a disfunção da microbiota intestinal e a DA é cada vez mais evidente. Indivíduos com desequilíbrios na microbiota intestinal, frequentemente causados por doenças intestinais, têm um risco elevado de desenvolver Alzheimer. A gravidade da DA também está correlacionada com o grau de alteração no microbioma fecal. Aproximadamente 85% dos pacientes com demência apresentam mudanças significativas na composição da microbiota intestinal em comparação com pessoas saudáveis, sendo que aqueles com Alzheimer mostram uma redução na diversidade e na abundância dessa microbiota. Além disso, certas espécies bacterianas estão associadas a biomarcadores da patologia de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano. Esses dados reforçam a conexão entre as alterações no microbioma intestinal e as mudanças neuropatológicas características da DA, sugerindo que a modulação da microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença. (NGUYEN; CHO; LEE, 2023)

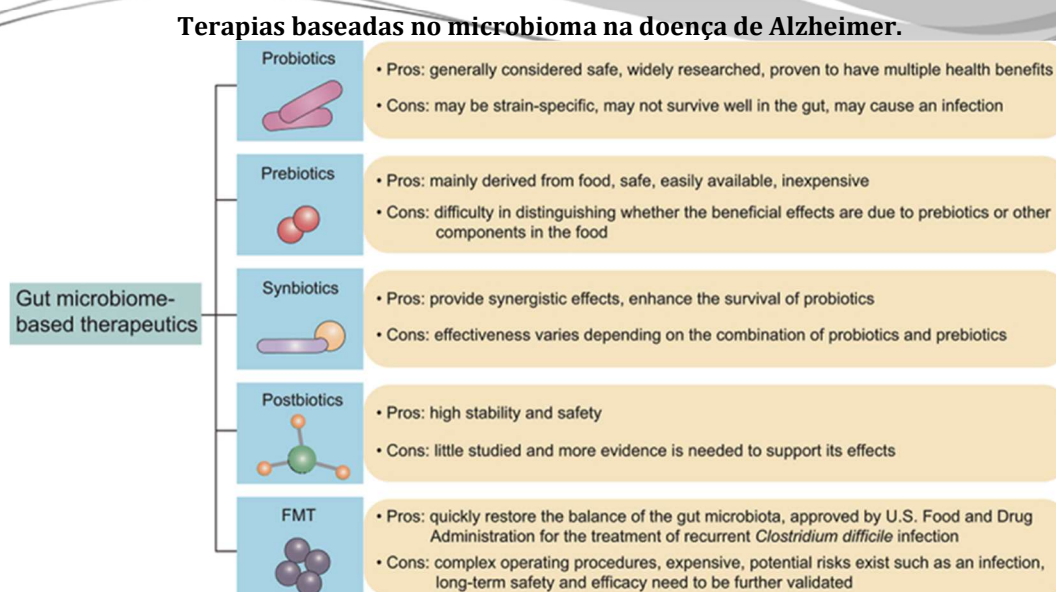
TRATAMENTO

Muitas estratégias terapêuticas foram exploradas em ensaios clínicos ao longo das décadas, mas os tratamentos disponíveis atualmente são principalmente voltados para alívio de sintomas, e não para cura efetiva. Por isso, a atenção está se voltando para a prevenção e redução do risco de Alzheimer. (PASSERI et al, 2022)

Atualmente, apenas cinco medicamentos foram aprovados pelo FDA para o tratamento da DA: donepezila, rivastigmina, galantamina, tacrina e memantina. Os quatro primeiros são inibidores da acetilcolinesterase (AChEs), enquanto a memantina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). No entanto, esses medicamentos têm eficácia apenas moderada nos déficits cognitivos e não apresentam melhora significativa na capacidade funcional. Portanto, é urgente encontrar novos tratamentos para a doença. (YU et al, 2021)

Estratégias terapêuticas potenciais para DA relacionadas ao eixo microbiota-intestino-cérebro

Uma compreensão mais profunda do papel da microbiota intestinal na patogênese da Doença de Alzheimer e da estreita ligação entre a disbiose intestinal, o aumento da permeabilidade intestinal e a disfunção neurológica abre caminho para potenciais intervenções terapêuticas. (KOWALSKI; MULAK, 2019)



Fonte: ZHANG et al – 2023.

A imagem mostra terapias baseadas no microbioma para DA, incluindo probióticos, prebióticos, simbióticos, pós-bióticos e transplante de microbiota fecal. Embora promissoras, essas intervenções ainda precisam de mais estudos para validar seus benefícios e esclarecer como regulam a microbiota para melhorar a DA. (ZHANG et al, 2023)

Dieta

A intervenção dietética é uma forma eficaz de modificar a microbiota intestinal, influenciando sua composição e o funcionamento neuronal no SNE e SNC. Dietas ricas em vegetais, probióticos, antioxidantes, soja, nozes e ômega-3, com baixo consumo de gorduras saturadas, proteínas animais e açúcar refinado, reduzem a inflamação, a resistência à insulina e o risco de comprometimento neurocognitivo e DA. (KOWALSKI; MULAK, 2019)

Por outro lado, um estilo de vida pouco saudável, caracterizado por estresse, ansiedade e consumo de alimentos ricos em açúcar, processados e gorduras, tem sido associado ao aumento das bactérias *Shigella*, *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Escherichia* e *Klebsiella*, enquanto reduz os níveis de *Lactobacillus*, *Roseburia* e *Bacteroides*. (DISSANAYAKA et al, 2024)

Estratégias farmacológicas

As terapias que visam a modificar a progressão da Doença de Alzheimer ainda não são satisfatórias. Uma das descobertas mais recentes e promissoras é o GV-971, um oligomanato de sódio derivado de algas, que demonstrou provocar melhorias cognitivas significativas e consistentes em um ensaio clínico de fase 3. O GV-971 mostrou reduzir de forma notável a ativação microglial e os níveis de diversas citocinas pró-inflamatórias no cérebro, modificando a composição da microbiota intestinal e diminuindo as concentrações periféricas de fenilalanina e isoleucina produzidas pela microbiota intestinal. (LIU et al, 2020)

Além disso, pesquisas recentes estão explorando o uso de antibióticos para modificar a microflora intestinal como uma potencial abordagem terapêutica para a DA. Estudos mostram que análises de DNA do ceco e das fezes de camundongos tratados com antibióticos revelaram uma redução significativa na deposição de placas de $A\beta$, além de restaurar a microflora intestinal a níveis semelhantes aos do grupo controle. A permeabilidade intestinal também foi restabelecida, e a reatividade das células gliais na área local das placas foi reduzida. No entanto, é importante destacar que alguns antibióticos, como estreptozotocina e ampicilina, podem desestabilizar o equilíbrio da microbiota intestinal, potencialmente favorecendo ou exacerbando o processo da doença. (ZOU et al, 2023)

Probióticos

Em 1965, Lilly e Stillwell introduziram pela primeira vez na literatura o termo “probióticos”, definindo-os como “microrganismos vivos com baixa ou nenhuma patogenicidade que proporcionam efeitos benéficos à saúde do hospedeiro”. (VARESI et al, 2022)

A microbiota associada aos probióticos pode melhorar a função cognitiva e desempenhar um papel positivo na prevenção da perda de memória na doença de Alzheimer. (DISSANAYAKA et al, 2024)

Por exemplo, estudos em animais sobre probióticos mostraram que a alimentação com *Bifidobacterium breve* A1 restaurou o comportamento cognitivo prejudicado e suprimiu a neuroinflamação no hipocampo de camundongos com DA. Intervenções humanas com *Bifidobacteria* spp. revelaram uma melhora nas pontuações cognitivas sob suplementação de até 6 meses em adultos idosos com comprometimento cognitivo leve. (ROMANENKO et al, 2021)

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, pacientes com Doença de Alzheimer (65 a 90 anos) receberam placebo (grupo controle, n = 23, 13 mulheres e 10 homens) ou uma mistura probiótica (grupo probiótico, n = 25, 18 mulheres e 7 homens). O estudo utilizou duas cápsulas probióticas: uma contendo *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* e *Bifidobacterium lactis*, e outra com *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*. Após 12 semanas de administração em dias alternados, não houve alterações significativas nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6), anti-inflamatórias (IL-10), ou nos fatores oxidantes (MDA e 8-OHdG) e antioxidantes (TAC, GSH) entre os grupos. Além disso, não houve melhora nas funções cognitivas no grupo probiótico em comparação ao placebo, sugerindo que pacientes com DA grave não respondem à suplementação probiótica. (VARESI et al, 2022)

Sendo assim, é possível notar que embora vários estudos demonstrem a influência da microbiota intestinal em patologias neurológicas e psiquiátricas, os mecanismos de ação e os efeitos dos probióticos ainda são amplamente desconhecidos, com muitas lacunas e inconsistências. (VARESI et al, 2022)

Prebióticos

Os prebióticos são substâncias orgânicas não digeríveis, ou seja, são os carboidratos de cadeia curta, que estimulam de forma seletiva o crescimento e a atividade de bactérias benéficas no intestino. Dessa forma, como eles funcionam como alimento para a microbiota intestinal, favorecem a produção de ácidos graxos de cadeia curta, o que influencia positivamente a funcionalidade gastrointestinal e a saúde extra-intestinal. (VARESI et al, 2022)

Estudos que estão avaliando o uso de prebióticos na prevenção e no tratamento da DA mostraram, por exemplo, que a administração de beta-glucanos de levedura em modelos murinos de DA restaurou o equilíbrio entre bactérias intestinais pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, promovendo a produção de ácidos graxos de cadeia curta e reduzindo a neuroinflamação e a resistência à insulina. Além disso, tratamentos com lactulose e melibiose melhoraram a memória e a capacidade cognitiva dos camundongos, possivelmente por meio do aumento da autofagia. (VARESI et al, 2022)

Em relação aos seres humanos, dados de um grande estudo longitudinal multiétnico com 1837 pessoas idosas sem evidências de neurodegeneração mostraram que a administração diária de frutano reduz o risco de desenvolvimento de DA, confirmando evidências anteriores em camundongos. No entanto, apesar desse estudo, outros autores apontam que as evidências para o uso de prebióticos na prática clínica ainda carecem de robustez. (VARESI et al, 2022)

Simbióticos

Os simbióticos são uma combinação de prebióticos e probióticos. Eles são classificados em dois subgrupos: o simbiótico complementar, que é uma mistura de um probiótico com um prebiótico, e o simbiótico sinérgico, que é um simbiótico no qual o substrato é projetado para ser utilizado seletivamente pelos microrganismos coadministrados. (ZHANG et al, 2023)

Um estudo de coorte com camundongos com DA buscou determinar se a adição de probióticos ao prebiótico contendo inulina extraída do chá verde potencializaria seus efeitos benéficos. Isto posto, a administração oral de simbióticos melhorou os déficits de memória e reduziu o acúmulo de

A β 42 nos camundongos. Além disso, apenas o tratamento com simbióticos aumentou a neurogênese e reduziu a resposta pró-inflamatória. Os simbióticos também mostraram efeitos positivos contra a neurodegeneração e neuroinflamação em modelos animais e pacientes com DA. Sendo assim, o potencial terapêutico dos simbióticos parece vir da combinação de ingredientes que estimulam a produção de metabólitos, capazes de inibir a inflamação e melhorar o comprometimento da memória em modelos de DA. (DENG et al, 2021)

Pós-bióticos

Pós-bióticos são compostos bioativos produzidos durante o processo de fermentação de alimentos ou após a interação de probióticos com o ambiente intestinal. Eles são moléculas inertes, o que significa que não precisam ser vivos para exercer seus efeitos benéficos. (SINGH; GURAV; WHELAN, 2014)

Embora extremamente rara, a terapia probiótica tem algumas preocupações de segurança, como a disseminação de genes de resistência a antibióticos, a presença de potenciais fatores de virulência e o desenvolvimento de bacteremia ou fungemia. Assim, surgiu a pesquisa funcional de pós-bióticos. Algumas das maiores vantagens dos pós-bióticos são sua boa estabilidade e facilidade de armazenamento. (ZHANG et al, 2023)

Transplante de microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na transferência de material fecal de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um paciente. Esse método tem mostrado potencial para regular a microbiota intestinal e está sendo estudado para várias doenças, incluindo a Doença de Alzheimer. (ROMANENKO et al, 2021)

O procedimento inicia com a coleta e processamento do material fecal do doador, diluído em solução salina estéril e filtrado para obter uma suspensão de microrganismos. Essa suspensão é administrada ao receptor por via endoscópica, enema ou cápsulas orais. No intestino do receptor, os microrganismos competem com patógenos e restauram a flora saudável. O FMT melhora a função intestinal, a resposta imune e a barreira intestinal, reduzindo a inflamação e promovendo uma resposta imune equilibrada por meio da modulação da microbiota e produção de metabólitos benéficos. (KOLLENBERG; WILSON; KHALIL, 2024)

Estudos em camundongos com DA sugerem que o TMF melhora a integridade da barreira intestinal, reduz placas amiloides e emaranhados neurofibrilares. Além disso, o TMF diminui citocinas pró-inflamatórias e melhora a função cognitiva em modelos animais de DA. (ROMANENKO et al, 2021)

Infelizmente, a maior parte dos estudos atuais sobre TMF em relação à DA são ensaios em animais, com poucos estudos clínicos em humanos. Então, como a maioria desses estudos apresentou resultados promissores, isso justifica uma investigação mais aprofundada do uso de FMT em pesquisas pré-clínicas e clínicas. (ZHANG et al, 2023)

DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, responsável por 60-70% de todos os casos, conforme informado pela OMS. Segundo Aalwijk e Vermeiren (2022), cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência. A neurodegeneração progressiva associada à DA compromete diversas áreas do cérebro, levando a um declínio cognitivo, perda de memória e alterações comportamentais. Esses efeitos a tornam uma das doenças mais incapacitantes e letais da atualidade, exigindo atenção urgente no âmbito da saúde pública.

Nesse contexto, Wang, Yang e Liu (2023) estudaram a interação do intestino com o cérebro, que ocorre de forma bidirecional, conhecida como eixo intestino-cérebro. Ou seja, o SNC influencia os processos fisiológicos no intestino, como motilidade gastrointestinal, secreção e funções digestivas. Por outro lado, o microbioma intestinal tem impacto na função cerebral de maneira neural, humoral e imunológica. Dessa forma, a interação se dá através de três principais vias: a via imunitária, neuronal e endócrina/sistêmica, com interações e comunicações entre elas.

Isso é importante porque estudos recentes têm destacado cada vez mais o impacto relevante da microbiota intestinal na progressão da doença de Alzheimer. De acordo com Nguyen, Cho

e Lee (2023), a disbiose intestinal tem sido associada a efeitos negativos na função cerebral e no comportamento do hospedeiro, influenciando o eixo microbiota-intestino-cérebro e possivelmente contribuindo para o avanço da DA. Eles acreditam que a microbiota intestinal desempenha um papel na patogênese da DA por meio da modulação de pelo menos cinco processos patológicos distintos, incluindo a deposição de beta-amiloide, aumento da fosforilação da proteína tau (ligada aos microtúbulos), neuroinflamação, disfunção metabólica e estresse oxidativo.

Kowalski e Mulak (2019) sugerem que entender melhor o papel da microbiota intestinal na patogênese da Doença de Alzheimer e a relação entre a disbiose intestinal, o aumento da permeabilidade intestinal e a disfunção neurológica possa abrir caminho para potenciais intervenções terapêuticas. Zhang et al. (2023) afirma que as terapias baseadas no microbioma, que englobam probióticos, prebióticos, simbióticos, pós-bióticos e transplante de microbiota fecal, tem o potencial de impactar a DA, entretanto, seus efeitos benéficos ainda precisam ser validados através de estudos adicionais. Além disso, o mecanismo exato pelo qual essas terapias podem melhorar a DA ao regular a microbiota intestinal ainda precisa ser investigado.

Por exemplo, Romanenko et al. (2021) cita em seu estudo um trabalho sobre probióticos realizado em camundongos com DA que mostrou que a alimentação com *Bifidobacterium breve* A1 restaurou o comportamento cognitivo prejudicado e suprimiu a neuroinflamação no hipocampo. Além disso, ele aponta que as intervenções humanas com *Bifidobacteria* spp. revelaram uma melhora nas pontuações cognitivas sob suplementação de até 6 meses em adultos idosos com comprometimento cognitivo leve.

Em contrapartida, Varesi et al. (2022) avaliou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, em que participaram pacientes com Doença de Alzheimer (65 a 90 anos) e o grupo controle recebeu placebo (n = 23, 13 mulheres e 10 homens) e o grupo intervenção recebeu uma mistura probiótica (grupo probiótico, n = 25, 18 mulheres e 7 homens). Esse estudo utilizou duas cápsulas probióticas: uma contendo *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* e *Bifidobacterium lactis*, e outra com *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*. Após 12 semanas de administração em dias alternados, não houve alterações significativas nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias, ou nos fatores oxidantes e antioxidantes entre os grupos. Além disso, não houve melhora nas funções cognitivas no grupo probiótico em comparação ao placebo, sugerindo que pacientes com DA grave não respondem à suplementação probiótica.

Sendo assim, apesar dos avanços significativos, ainda há muitas perguntas sem resposta. O mecanismo exato pelo qual as mudanças no microbioma influenciam diretamente o SNC ainda não foi totalmente elucidado, e as interações entre os componentes imunológicos, neurais e endócrinos continuam sendo um campo aberto para investigações. Além disso, a variação individual na composição da microbiota intestinal e sua interação com fatores genéticos, ambientais e dietéticos torna o desenvolvimento de tratamentos universais um desafio. (MOSZAK et al, 2020)

Em conclusão, o eixo intestino-cérebro surge como uma área de pesquisa de extrema relevância, especialmente para doenças neurodegenerativas complexas como a Doença de Alzheimer. O potencial terapêutico da modulação da microbiota abre uma nova fronteira no tratamento dessa doença, e futuras pesquisas devem focar em esclarecer os mecanismos subjacentes e em desenvolver intervenções seguras e eficazes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do viés inerente ao modelo de estudo de uma revisão narrativa, esse estudo sugere que a disbiose da microbiota intestinal pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da Doença de Alzheimer. As evidências indicam que o eixo microbiota-intestino-cérebro atua de maneira multifacetada, influenciando fatores como a neuroinflamação, a deposição de placas de beta-amiloide e a fosforilação da proteína tau. Sendo assim, a disbiose intestinal, ao alterar o eixo microbiota-intestino-cérebro, impacta processos fisiológicos como neuroinflamação, estresse oxidativo e deposição de beta-amiloide, fatores centrais na patogênese da doença. Essas descobertas ressaltam a importância de entender a microbiota como um componente integral na saúde cerebral.

Portanto, ao reconhecer a importância dessa relação bidirecional, intervenções terapêuticas envolvendo o uso de probióticos, prebióticos, simbióticos e intervenções dietéticas podem representar uma abordagem inovadora para o tratamento da Doença de Alzheimer. Além disso, o aprofundamento

em estudos sobre essa relação pode abrir novos caminhos para prevenir e mitigar o avanço da doença, oferecendo uma nova perspectiva no manejo de doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- AALDIJK, Emma; VERMEIREN, Yannick. The role of serotonin within the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease: A narrative review. *Ageing Research Reviews*, v. 75, p. 101556, 2022. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101556. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904822000056>. Acesso em: 16 set. 2024.
- ÁLVAREZ, J.; FERNÁNDEZ REAL, J. M.; GUARNER, F.; GUEIMONDE, M.; RODRÍGUEZ, J. M.; SAENZ DE PIPAON, M.; SANZ, Y. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, v. 44, n. 7, p. 519-535, 2021. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>. Acesso em: 16 set. 2024
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. What is Alzheimer's? Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>. Acesso em: 16 set. 2024
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. What is dementia? Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia>. Acesso em: 16 set. 2024
- BEATA, B. K. et al. Alzheimer's disease: Biochemical and psychological background for diagnosis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 2, p. 1059, 5 jan. 2023. DOI: 10.3390/ijms24021059. PMID: 36674580; PMCID: PMC9866942. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9866942/>. Acesso em: 16 set. 2024
- BICKNELL, B. et al. Neurodegenerative and neurodevelopmental diseases and the gut-brain axis: The potential of therapeutic targeting of the microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 11, p. 9577, 31 maio 2023. DOI: 10.3390/ijms24119577. PMID: 37298527; PMCID: PMC10253993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10253993/>. Acesso em: 16 set. 2024
- BIDAKI, R.; HEKMATI MOGHADDAM, S. H.; SADEH, M. Gut microbiota and neuropsychiatric disorders. *Basic and Clinical Neuroscience*, v. 14, n. 1, p. 167-170, jan.-fev. 2023. DOI: 10.32598/bcn.2021.3220.1. Publicado online em 1 jan. 2023. PMID: 37346870; PMCID: PMC10279994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10279994/>. Acesso em: 16 set. 2024
- BORREGO-RUIZ, Alejandro; BORREGO, Juan J. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 128, p. 110861, 10 jan. 2024. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110861. Publicado online em 9 set. 2023. PMID: 37690584. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37690584/>. Acesso em: 16 set. 2024
- BORREGO-RUIZ, Alejandro; BORREGO, Juan J. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 128, p. 110861, 2024. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110861. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584623001471>. Acesso em: 16 set. 2024
- BORSON, E. M.; LEE, K.; COPE, E. K. Do the bugs in your gut eat your memories? Relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease. *Brain Sciences*, v. 10, n. 11, p. 814, 3 nov. 2020. DOI: 10.3390/brainsci10110814. PMID: 33153085; PMCID: PMC7693835. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693835/>. Acesso em: 16 set. 2024
- BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020. DOI: 10.3390/molecules25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764106/>. Acesso em: 16 set. 2024

- CHEN, M. et al. Neurotransmitter and intestinal interactions: Focus on the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 13, p. 817100, 16 fev. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.817100. PMID: 35250873; PMCID: PMC8888441. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8888441/>. Acesso em: 16 set. 2024
- DAFRE, R.; WASNIK, P. Sr. Current diagnostic and treatment methods of Alzheimer's disease: A narrative review. *Cureus*, v. 15, n. 9, p. e45649, 20 set. 2023. DOI: 10.7759/cureus.45649. PMID: 37868425; PMCID: PMC10589453. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10589453/>. Acesso em: 16 set. 2024
- DENG, S. M. et al. The beneficial effect of synbiotics consumption on Alzheimer's disease mouse model via reducing local and systemic inflammation. *IUBMB Life*, v. 74, n. 8, p. 748-753, ago. 2022. DOI: 10.1002/iub.2589. Epub 28 dez. 2021. PMID: 34962691. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34962691/>. Acesso em: 16 set. 2024
- DI TOMMASO, N.; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F. R. Intestinal barrier in human health and disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 23, p. 12836, 6 dez. 2021. DOI: 10.3390/ijerph182312836. PMID: 34886561; PMCID: PMC8657205. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8657205/>. Acesso em: 16 set. 2024
- DISSANAYAKA, D. M. S. et al. The role of diet and gut microbiota in Alzheimer's disease. *Nutrients*, v. 16, n. 3, p. 412, 31 jan. 2024. DOI: 10.3390/nu16030412. PMID: 38337696; PMCID: PMC10857293. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10857293/>. Acesso em: 16 set. 2024
- DOMINGUEZ-BELLO, M. G.; GODOY-VITORINO, F.; KNIGHT, R.; BLASER, M. J. Role of the microbiome in human development. *Gut*, v. 68, n. 6, p. 1108-1114, jun. 2019. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503. Publicado online em 22 jan. 2019. PMID: 30670574; PMCID: PMC6580755. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580755/>. Acesso em: 16 set. 2024
- GENEROSO, J. S. et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 43, n. 3, p. 293-305, mai.-jun. 2021. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0987. PMID: 32667590; PMCID: PMC8136391. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136391/>. Acesso em: 16 set. 2024
- GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA, A.; SZMAJDA-KRYGIER, D.; KOZŁOWSKA, E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 19, p. 11245, 24 set. 2022. DOI: 10.3390/ijms231911245. PMID: 36232548; PMCID: PMC9570195. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570195/>. Acesso em: 16 set. 2024
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709159/>. Acesso em: 16 set. 2024
- KHLEVNER, J.; PARK, Y.; MARGOLIS, K. G. Brain-gut axis: Clinical implications. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 47, n. 4, p. 727-739, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.07.002. Publicado online em 28 set. 2018. PMID: 30337029; PMCID: PMC6829582. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829582/>. Acesso em: 16 set. 2024
- KOLLENBERG, M. T.; WILSON, R. E.; KHALIL, R. A. Mechanisms and Benefits of Fecal Microbiota Transplantation: A Review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 54, n. 4, p. 285-295, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001900>. Acesso em: 16 set. 2024.
- KOWALSKI, K.; MULAK, A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 25, n. 1, p. 48-60, 31 jan. 2019. DOI: 10.5056/jnm18087. PMID: 30646475; PMCID: PMC6326209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326209/>. Acesso em: 16 set. 2024
- LIU, S. et al. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: Implications for pathogenesis and treatment. *Molecular Neurobiology*, v. 57, n. 12, p. 5026-5043, dez. 2020. DOI: 10.1007/s12035-020-02073-3. Publicado online em 23 ago. 2020. PMID: 32829453; PMCID: PMC7541367. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7541367/>. Acesso em: 16 set. 2024

- LOUWIES, T. et al. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood), v. 245, n. 2, p. 138-145, jan. 2020. DOI: 10.1177/1535370219891690. Publicado online em 5 dez. 2019. PMID: 31805777; PMCID: PMC7016422. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016422/>. Acesso em: 16 set. 2024
- MEGUR, A. et al. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? *Nutrients*, v. 13, n. 1, p. 37, 24 dez. 2020. DOI: 10.3390/nu13010037. PMID: 33374235; PMCID: PMC7824474. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824474/>. Acesso em: 16 set. 2024
- MILANI, C. et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 81, n. 4, p. e00036-17, 8 nov. 2017. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17. PMID: 29118049; PMCID: PMC5706746. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>. Acesso em: 16 set. 2024
- MOSZAK, M.; SZULIŃSKA, M.; BOGDAŃSKI, P. You are what you eat: The relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—a review. *Nutrients*, v. 12, n. 4, p. 1096, 15 abr. 2020. DOI: 10.3390/nu12041096. PMID: 32326604; PMCID: PMC7230850. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230850/>. Acesso em: 16 set. 2024
- NANDWANA, V.; NANDWANA, N. K.; DAS, Y.; SAITO, M.; PANDA, T.; DAS, S.; ALMAGUEL, F.; HOSMANE, N. S.; DAS, B. C. The role of microbiome in brain development and neurodegenerative diseases. *Molecules*, v. 27, n. 11, p. 3402, 25 maio 2022. DOI: 10.3390/molecules27113402. PMID: 35684340; PMCID: PMC9182002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9182002/>. Acesso em: 16 set. 2024
- NGUYEN, N. M.; CHO, J.; LEE, C. Gut microbiota and Alzheimer's disease: How to study and apply their relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 4, p. 4047, 17 fev. 2023. DOI: 10.3390/ijms24044047. PMID: 36835459; PMCID: PMC9958597. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9958597/>. Acesso em: 16 set. 2024
- O'RIORDAN, K. J. et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 546, p. 111572, 2022. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111572. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720722000193>. Acesso em: 16 set. 2024
- OTTMAN, N.; SMIDT, H.; DE VOS, W. M.; BELZER, C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 2, p. 104, 9 ago. 2012. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104. PMID: 22919693; PMCID: PMC3417542. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417542/>. Acesso em: 16 set. 2024
- PASSERI, E. et al. Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 22, p. 13954, 12 nov. 2022. DOI: 10.3390/ijms232213954. PMID: 36430432; PMCID: PMC9697769. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697769/>. Acesso em: 16 set. 2024
- PETERSON, C. T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, v. 25, p. 2515690X20957225, jan.-dez. 2020. DOI: 10.1177/2515690X20957225. PMID: 33092396; PMCID: PMC7586271. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586271/>. Acesso em: 16 set. 2024
- PLUZNICK, J. L. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation. *Current Hypertension Reports*, v. 19, n. 4, p. 25, abr. 2017. DOI: 10.1007/s11906-017-0722-5. PMID: 28315048; PMCID: PMC5584783. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584783/>. Acesso em: 16 set. 2024

- PROCHÁZKOVÁ, N.; FALONY, G.; DRAGSTED, L. O.; LICHT, T. R.; RAES, J.; ROAGER, H. M. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. *Gut*, v. 72, n. 1, p. 180-191, jan. 2023. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328166. Publicado online em 28 set. 2022. PMID: 36171079; PMCID: PMC9763197. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9763197/>. Acesso em: 16 set. 2024
- REISS, A. B.; MUHIEDDINE, D.; JACOB, B.; MESBAH, M.; PINKHASOV, A.; GOMOLIN, I. H.; STECKER, M. M.; WISNIEWSKI, T.; DE LEON, J. Alzheimer's Disease Treatment: The Search for a Breakthrough. *Medicina (Kaunas)*, v. 59, n. 6, p. 1084, 2023. DOI: 10.3390/medicina59061084. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10302500/>. Acesso em: 16 set. 2024.
- ROMANENKO, M. et al. Nutrition, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 712673, 5 ago. 2021. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.712673. PMID: 34421687; PMCID: PMC8374099. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8374099/>. Acesso em: 16 set. 2024
- SHI, N. et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medicine Research*, v. 4, p. 14, 27 abr. 2017. DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9. PMID: 28465831; PMCID: PMC5408367. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408367/>. Acesso em: 16 set. 2024
- SHIN, Y. et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Nutrients*, v. 15, n. 20, p. 4466, 21 out. 2023. DOI: 10.3390/nu15204466. PMID: 37892541; PMCID: PMC10609902. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10609902/>. Acesso em: 16 set. 2024
- SINGH, N.; GURAV, A.; WHELAN, K. Postbiotics: The Role of Metabolites in Gut Health and Disease. *Nutrients*, v. 6, n. 10, p. 4169-4184, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu6104169>. Acesso em: 16 set. 2024.
- SOCALA, K. et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, v. 172, p. 105840, 2021. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821004242>. Acesso em: 16 set. 2024
- VAN DE WOUW, M. et al. Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *The Journal of Physiology*, v. 596, n. 20, p. 4923-4944, out. 2018. DOI: 10.1113/JP276431. Publicado online em 28 ago. 2018. PMID: 30066368; PMCID: PMC6187046. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187046/>. Acesso em: 16 set. 2024
- VARESI, A. et al. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: From diagnosis to treatment. *Nutrients*, v. 14, n. 3, p. 668, 5 fev. 2022. DOI: 10.3390/nu14030668. PMID: 35277027; PMCID: PMC8840394. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8840394/>. Acesso em: 16 set. 2024
- WANG, Q.; YANG, Q.; LIU, X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*, v. 14, n. 10, p. 762-775, 25 out. 2023. DOI: 10.1093/procel/pwad026. PMID: 37166201; PMCID: PMC10599644. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10599644/>. Acesso em: 16 set. 2024
- WILLHITE, C. C. et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Critical Reviews in Toxicology*, v. 44, supl. 4, p. 1-80, out. 2014. DOI: 10.3109/10408444.2014.934439. PMID: 25233067; PMCID: PMC4997813. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997813/>. Acesso em: 16 set. 2024
- YANG, H. et al. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. *Annals of Palliative Medicine*, v. 10, n. 2, p. 2304-2313, fev. 2021. DOI: 10.21037/apm-20-1365. Publicado online em 28 jan. 2021. PMID: 33549028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549028/>. Acesso em: 16 set. 2024

YU, T. W.; LANE, H. Y.; LIN, C. H. Novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease: An updated review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 15, p. 8208, 30 jul. 2021. DOI: 10.3390/ijms22158208. PMID: 34360973; PMCID: PMC8348485. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8348485/>. Acesso em: 16 set. 2024

ZHANG, T. et al. Gut microbiome-targeted therapies for Alzheimer's disease. *Gut Microbes*, v. 15, n. 2, p. 2271613, dez. 2023. DOI: 10.1080/19490976.2023.2271613. Epub 7 nov. 2023. PMID: 37934614; PMCID: PMC10631445. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10631445/>. Acesso em: 16 set. 2024

ZOU, B. et al. Gut microbiota is an impact factor based on the brain-gut axis to Alzheimer's disease: A systematic review. *Aging Disease*, v. 14, n. 3, p. 964-1678, 1 jun. 2023. DOI: 10.14336/AD.2022.1127. PMID: 37191418; PMCID: PMC10187701. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10187701/>. Acesso em: 16 set. 2024