

DISBIOSE DO TRATO GASTROINTESTINAL E DOENÇA DE ALZHEIMER: revisão integrativa

Dysbiosis of the gastrointestinal tract and Alzheimer disease: integrative review

Resumo: Esta revisão integrativa teve por objetivo verificar as associações possíveis entre disbiose intestinal e Doença de Alzheimer (DA). Foi realizada busca sistematizada nas bases de dados Medline, Lilacs, PubMed e Scielo, com os termos *Alzheimer's disease*, *Gut microbiota* e *Neuroinflammation*. Os pacientes com DA têm diferenças significativas na taxonomia microbiana intestinal. Dentre os mecanismos envolvidos na patogênese estão: liberação de moduladores inflamatórios, proteína beta-amilóide (A β) e outras substâncias neurotóxicas, que induzem a neuroinflamação; aumento da permeabilidade das membranas no trato gastrointestinal e na barreira hematoencefálica, facilitando o aumento da agregação A β e lipopolissacarídeos, redução de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e baixos níveis de ácido γ -aminobutírico (GABA); excitotoxicidade do glutamato associada à neurodegeneração tardia; diferença nos níveis de aminoácidos e SCFAs, associando o *APOE4* à DA. Conclui-se que os principais mecanismos de associação entre disbiose e DA envolvem acumulado de A β e emaranhados neurofibrilares, astrogliose associada à ativação microglial, neuroinflamação, estresse oxidativo e lesão de neurônios colinérgicos. Apesar da disbiose ser associada a fatores genéticos, tem aumentado o número de estudos relacionando-a a fatores comportamentais como dieta, uso excessivo de antibióticos e disfunções metabólicas passíveis de controle.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Doença de Alzheimer; Neuroinflamação.

Abstract: This integrative review aimed to verify possible associations between intestinal dysbiosis and Alzheimer's Disease (AD). A systematic search was conducted in the Medline, Lilacs, PubMed and Scielo databases using the terms "Alzheimer's disease," "Gut microbiota," and "Neuroinflammation." Patients with AD exhibit significant differences in gut microbial taxonomy. The mechanisms involved in pathogenesis include the release of inflammatory modulators, beta-amyloid protein (A β), and other neurotoxic substances, which induce neuroinflammation; increased permeability of membranes in the gastrointestinal tract and the blood-brain barrier, facilitating the increase of A β aggregation and lipopolysaccharides, reduction of short-chain fatty acids (SCFAs), and low levels of gamma-aminobutyric acid (GABA); glutamate excitotoxicity associated with late-onset neurodegeneration; differences in amino acid and SCFA levels, linking APOE4 to AD. It is concluded that the main mechanisms associating dysbiosis and AD involve A β accumulation and neurofibrillary tangles, astrogliosis associated with microglial activation, neuroinflammation, oxidative stress, and damage to cholinergic neurons. Despite dysbiosis being linked to genetic factors, the number of studies relating it to behavioral factors such as diet, excessive antibiotic use, and controllable metabolic dysfunctions has increased.

Keywords: Gut microbiota; Alzheimer's disease; Neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das causas mais comuns de morte por demência, e aumenta com o avanço da idade (APOSTOLOVA, 2016). Entender a doença é desafiante para clínicos e pesquisadores. As características da DA resultam de dois tipos de alterações neuropatológicas: as lesões positivas, caracterizadas por placas amilóides devido ao acúmulo do peptídeo beta-amilóide (A β) e os emaranhados neurofibrilares (NFTs); e as lesões negativas, envolvem perdas associadas à ativação microglial e angiopatia amilóide cerebral, levando à neurodegeneração neural e sináptica (CUBINKOVA *et.al.*, 2018).

Nas últimas décadas várias hipóteses têm sido investigadas no sentido de compreender a fisiopatologia da DA, sendo elas: genéticas; amiloide e oligomérica; NFTs; colinérgica; disfunção glutamatérgica; metálica; diabetes tipo 3 e inflamatória-infecciosa (JU e TAM, 2022; EMRANI *et.al.*, 2020; BREIJYEH e KARAMAN, 2020; GRUENDLER *et.al.*, 2020; CUBINKOVA *et.al.*, 2018; LANE *et.al.*, 2018; HAMPEL *et.al.*, 2018; CALSOLARO e EDISON, 2016).

A nova hipótese da DA é a associada ao eixo intestino cérebro, explicadas principalmente pela comunicação neural entre as estruturas. A comunicação neural autonômica ocorre através do sistema nervoso parassimpático, via nervo vago, e sistema nervoso simpático, via gânglios pré-vertebrais, além do sistema nervoso entérico (SNE), subdivisão do sistema nervoso autônomo que controla diretamente o trato gastrointestinal (TGI) (KHLEVNER *et.al.*, 2018).

Nessa comunicação neural existem pelo menos cinco indicadores de respostas do intestino para o cérebro, que são: moléculas derivadas da microbiota intestinal, por exemplo, lipopolissacarídeos (LPS) e estimulantes imunológicos relacionados, metabólitos de triptofano e ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs); mediadores imunológicos, como citocinas pró-inflamatórias; hormônios intestinais, do tipo glucagon e peptídeo YY; neurônios aferentes vagais e neurônios aferentes espinhais (HOLZER *et.al.*, 2012; FARZI *et.al.*, 2018).

Visto que essa interação é bidirecional, existem quatro mecanismos que fazem a comunicação reversa, cérebro intestino, como os neurônios eferentes parassimpáticos, neurônios eferentes simpáticos, fatores neuroendócrinos que envolvem a medula adrenal e fatores neuroendócrinos que envolvem o sistema nervoso e córtex adrenal (FARZI *et.al.*, 2018).

Diferentes estudos revelam que os microrganismos probióticos intestinais estão aptos a produzirem substâncias neuro ativas que exercem influência sobre o eixo cérebro intestino, como microrganismos do gênero *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces* na produção de Noradrenalina; a *Candida*, o *Streptococcus*, a *Escherichia* e o *Enterococcus*, na Serotonina; o *Bacillus* e a *Serratia*, na Dopamina; e o *Lactobacillus* na produção da Acetilcolina. Além de bactérias Gram-positivas produzirem SCFAs e metabolizarem o glutamato em ácido γ -aminobutírico (GABA), ambos com efeitos anti-inflamatórios locais, e cruzando a barreira hemato encefálica (BHE), podem explicar a relação microbiota e córtex cerebral (CRYAN *et.al.*, 2019).

Nesse contexto, estudos demonstraram que vias ativadas por produtos da microbiota são necessárias para o correto funcionamento fisiológico do cérebro. Assim como doenças cerebrais alteram a neuroquímica do SNE, o funcionamento do sistema imunológico e a própria microbiota.

Alterações na composição da microbiota, quantitativas e qualitativas, conhecidas como disbiose, contribuem para diversos distúrbios neurodegenerativos, como a DA (CHIDAMBARAM *et.al.*, 2021). Entretanto, a disbiose não é causada por um único fator devido à resiliência intrínseca da microbiota intestinal. Fatores que influenciam sua composição incluem dieta, medicamentos, mucosa intestinal, sistema imunológico e a própria microbiota. Associados a fatores agravantes como estresse oxidativo e bacteriocinas, esses elementos exacerbam as mudanças levando à disbiose (WEISS e HENNET, 2017).

A disbiose pode causar condições inflamatórias através de três principais mecanismos: a diminuição de bactérias anti-inflamatórias como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, a produção excessiva de moléculas nocivas, e disfunções na barreira intestinal e na BHE (GIOVANNINI *et.al.*, 2021). Diferentes estressores podem aumentar os níveis de catecolaminas no intestino e junto com metabólitos intestinais e substâncias neuroativas, sinalizar para o hospedeiro, via receptores intestinais e vias neurócrinas para alvos fora do TGI, como o cérebro (MAYER *et.al.*, 2015).

A disbiose está também associada a condições como resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão, obesidade, sendo consideradas possíveis fatores etiológicos para a DA (GIOVANNINI *et.al.*, 2021).

Nesse contexto, o objetivo desta revisão integrativa foi investigar a associação entre a disbiose do TGI e a DA.

MÉTODO

Foram realizadas buscas sistemáticas na literatura utilizando as bases de dados PubMed, Medline, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Lilacs (BVS). Os descritores utilizados para a busca foram “Alzheimer’s disease” AND “Gut microbiota” AND “Neuroinflammation”. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (I) Artigo original, revisão sistemática e metanálise, disponíveis eletronicamente; (II) Publicados de 2017 a 2024; (III) Revisados em Pares; (IV) que descrevem os mecanismos moleculares que envolvem alteração da microbiota intestinal e a doença de Alzheimer. Foram excluídos: (I) artigos não relacionados diretamente com doença de Alzheimer; (II) artigos que envolvem tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca realizada de julho de 2021 a fevereiro de 2022 e em setembro de 2024, de forma independente por dois pesquisadores, recuperou 613 artigos. Desses, 14 foram incluídos nesta revisão integrativa (Figura 1).

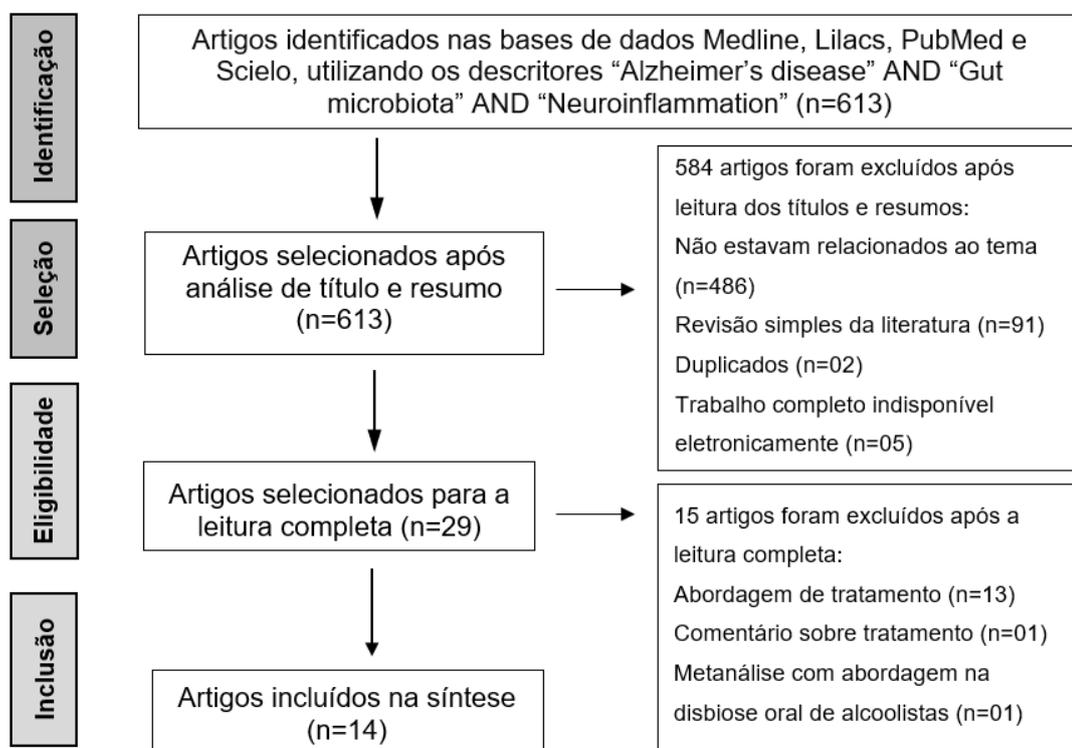


Figura 1: Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.
Fonte: Elaborado pelos autores.

Dos 14 artigos, um foi ensaio clínico randomizado (JANSSENS *et.al.*, 2021), dois ensaios clínicos (JI *et.al.*, 2024; ANGIOLILLO *et.al.*, 2021), um estudo de coorte (TRAN *et.al.*, 2019), um ensaio experimental (REILLY *et.al.*, 2020), oito revisões sistemáticas (HUANG, 2022; EKUNDAYO *et.al.*, 2021; NAGU *et.al.*, 2021; WIĘCKOWSKA-GACEK *et.al.*, 2021; ZHANG *et.al.*, 2021; CHANG *et.al.*, 2020; DOULBERIS *et.al.*, 2020; TICINESI *et.al.*, 2018) e um metanálise (PALEY *et.al.*, 2019).

Alguns autores destacam o papel crítico da imunidade na patogênese da DA, apresentando diferenças significativas na taxonomia microbiana intestinal, com diminuição de Firmicutes e Actinobacteria, Clostridiaceae, Lachnospiraceae e Rikenellaceae, e aumento de espécies de Bacteroidetes, Proteobacteria, Bifidobacterium e Phascolarctobacterium, em comparação com controles saudáveis pareados por idade, que podem levar a alterações neuronais características da DA (HUNG *et.al.*, 2022; ROTH *et.al.*, 2021).

Infecções Bacterianas e Doença de Alzheimer

Ekundayo *et.al.* (2021) alertam que altas concentrações de antibióticos podem suprimir o sistema imunológico e alterar a barreira gastrointestinal (BGI), levando à neuroinflamação característica da DA. Bactérias como *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* e *Escherichia coli* produzem A β e neurotoxinas que, passando pelo sistema nervoso central (SNC) através da BGI comprometida, causam neuroinflamação e lesão neuronal. A produção excessiva de GABA por actinobactérias também prejudica sinapses glutamatérgicas, resultando em depressão e problemas de memória. Chang *et.al.* (2020) relataram que a disbiose intestinal afeta o metabolismo do glutamato, promovendo sinalização inadequada do receptor NMDA pelo excesso de excitabilidade e consequente neurodegeneração tardia associada à DA.

Jianga *et.al.* (2017) destacam que há aumento na excreção de LPS bacteriano e proteína A β pelo microbioma intestinal com o envelhecimento. Esses passam pela BGI e BHE, mais permeáveis no idoso, promovendo a formação de placas amilóides no cérebro (TICINESI *et.al.*, 2018). Zhao *et.al.* (2017) encontraram níveis elevados de LPS no cérebro dos pacientes com DA, se comparados com indivíduos da mesma idade.

Nagu *et.al.* (2021) indicaram que E.coli aumenta a deposição de α -sinucleína no intestino e no cérebro de ratos, aumentando o nível de vários moduladores inflamatórios, como TLR2, TNF e Il-6, esses neuromoduladores ativam a microglia levando à neuroinflamação. Janssens *et.al.* (2021) descreveram o peptídeo "Quorum Sensing" (QSPs) produzido no intestino por Bacillus cereus, que atravessa a BHE e induz à expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF α) e ROS, aumentando a ativação da microglia, causando neuroinflamação.

Ji *et.al.* (2024), por meio da randomização mendeliana, estudaram microbiota intestinal, citocinas e cinco tipos de demência, dentre elas a DA. Foram selecionados 2.774 polimorfismos de nucleotídeo único como variáveis instrumentais. A análise realizada sugeriu que a previsão genética de três microbiotas intestinais (gêneros Allisonella, Lachnospiraceae FCS020 e Sellimonas) estava associada a risco aumentado de DA. Outras três (família Defluviitaleaceae, gênero Anaerotruncus e ordem Bacillales) foram associadas à diminuição do risco de DA. O fator inibidor da migração de macrófagos e o fator básico de crescimento de fibroblastos aumentaram significativamente a incidência de DA. Concluíram que as citocinas não foram os fatores mediadores da microbiota intestinal para a DA.

Angiolillo *et.al.* (2021) descobriram alterações nos níveis de imunoglobulina anti-Gal (fração albumina/gamaglobulina) em pacientes com DA, sugerindo que aumento da imunoglobulina IgA é crucial para a ativação de neutrófilos e microglia, e que a redução da IgM promove o aumento da quantidade dos peptídeos amiloides.

Roth *et.al.* (2021) associaram a DA à redução de triptofano (TPH) circulante e aumento das razões quinurenina/TPH, relacionadas a piores desempenhos cognitivos. O TPH é aminoácido essencial encontrado principalmente em alimentos proteicos, serve como único substrato para a síntese de serotonina. A serotonina, fundamental no reflexo secretomotor, induz a atividade neuronal produtora de peptídeo vasoativo e, tanto no SNC quanto no SNE, atua como mediador essencial no desenvolvimento e na função dos sistemas nervosos, que incluem humor (depressão e ansiedade) e cognição (KHLEVNER *et.al.*, 2018).

Doulberis *et.al.* (2020) analisaram a diversidade da microbiota gastrointestinal e sua influência na patofisiologia da DA, por meio da modulação das concentrações de SCFA. O Helicobacter pylori foi identificado como capaz de promover agregação plaquetária e produção de metabólitos reativos de oxigênio.

Zhang *et.al.* (2021) destacam na microbiota intestinal a relação entre a deposição de A β e hiperfosforilação da proteína tau, desencadeando mais respostas inflamatórias na DA. Paley *et.al.* (2019) investigaram a prevalência da sequência bacteriana ADAS em pacientes com DA, particularmente em índios americanos, sugerindo que a maioria das bioaminas produzidas pela microbiota (histamina, triptamina, tiramina, feniletilamina, cadaverina, putrescina, agmatina, espermidina) são citotóxicas e aumentam os riscos para a DA.

Além de infecções bacterianas, o vírus Herpes simplex (HSV-1) e o herpes vírus humano 6 (HHV-6) também estão envolvidos na patogênese da DA, promovendo agregações e lesões no cérebro (EKUNDAYO *et.al.*, 2021).

Defeitos Metabólicos Induzidos por Dieta e DA

Huang (2022), revisou de maneira sistemática a microbiota intestinal como um regulador chave da resistência à insulina. Constatou que a microbiota, além de produzir metabólitos benéficos como triacilglicerol, também é fonte de endotoxinas que desencadeiam atividades inflamatórias, resultando em resistência à insulina. Porém, refere que muitas questões relacionadas à elucidação dos mecanismos potenciais ainda permanecem sem resposta. Já, Reilly *et.al.* (2020) conduziram um estudo experimental com camundongos heterozigotos 5xFAD (modelo de DA) para investigar os efeitos de uma dieta rica em gordura (HFD) na patologia da DA. Observou-se que a HFD aumentou os filos Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria, tanto nos camundongos 5xFAD quanto nos selvagens (WT). A HFD alterou profundamente a composição do microbioma, impactando a resposta imune do hospedeiro e promoveu a progressão da DA, devido ao aumento de placas amilóides, morte neuronal e resposta neuroinflamatória mediada por microglia. Análises de mRNAs hipocâmpais mostraram que a HFD elevou a expressão de genes apoptóticos, microgliais e amiloidogênicos em camundongos 5xFAD, comprometendo a glicose cerebral e receptor de insulina. Os genes da via de sinalização da insulina foram regulados positivamente em camundongos 5xFAD, assim como a HFD aumentou a resistência à insulina no hipocampo, prejudicando o desempenho cognitivo. A expressão de genes associados ao risco de DA, como apolipoproteína E (APOE), proteína 1 relacionada ao receptor de LDL (Lrp1), proteína precursora beta amilóide (APP) e presenilina 2 (Psen2), também foi aumentada, sugerindo que a HFD modifica a expressão desses genes, aumentando

a geração de amiloide. Genes pró-apoptóticos como Casp8, Casp6 e Nfkb1 foram positivamente associados, indicando maior neurotoxicidade no hipocampo 5xFAD. Marcadores microgliais mostraram grandes alterações nos camundongos 5xFAD em comparação aos WT, com expressão de receptor 1 de quimiocina com motivo C-X3-C (Cx3cr1) e proteína transmembrana 119 (Tmem119) ainda mais regulada na HFD.

Więckowska-Gacek *et.al.* (2021) abordaram a dieta ocidental como gatilho da DA. Concluíram que alimentos ultraprocessados ricos em carboidratos simples, gorduras saturadas e colesterol podem induzir características patológicas da DA, prejudicar a cognição e a memória, tanto em roedores quanto em humanos. Sintetizaram que a dieta ocidental pode desencadear a DA pela aceleração da inflamação, e que o comprometimento da BHE induzido pela inflamação metabólica e sistêmica desempenha o papel central nesse processo. Além disso, a concorrência da neuroinflamação e da dishomeostase A β , por interações recíprocas conduzem ao ciclo vicioso da neurodegeneração e contradiz a A β como o gatilho primário da DA.

Derivados das Bactérias: Amiloides e Lipossacarídeos e DA

As bactérias comensais do TGI modulam o sistema imune através dos SCFAs, produzidos pela fermentação das fibras solúveis por uma microbiota saudável como Bifidobacterium e Bacteroides. Tran *et.al.* (2019) comparou a microbiota intestinal em humanos e camundongos transgênicos com diferentes genótipos de apolipoproteína E (ApoE). A análise das sequências do gene 16S rRNA e do metaboloma fecal mostrou que o genótipo APOE correlaciona-se a variações em vários táxons bacterianos intestinais, afetando os níveis de aminoácidos e SCFAs.

Diferenças entre os genótipos APOE foram observadas, com destaque para Clostridium cluster IV e Roseburia em APOE3/E4, e Clostridium cluster XIVa em APOE2/E3. A abundância relativa do filo Firmicutes e ordem Clostridiales foi maior em indivíduos APOE2/E3, enquanto Prevotellaceae e Ruminococcaceae, ambos associados à produção de SCFA, foram mais abundantes em APOE4/E4 e APOE2/E3, respectivamente. Em investigações adicionais com camundongos transgênicos homocigotos APOE3 e APOE4-TR humanos, aos 4 e 18 meses (jovens e velhos, respectivamente), não houve diferença na diversidade entre os genótipos APOE3 e APOE4. Quatro grupos de metabólitos significativos apresentaram correlações distintas. O *cluster A*, composto por 5 metabólitos (lactato, piruvato,

fumarato, hipoxantina e uracil), teve correlações diretas inversas com camundongos velhos APOE4-TR e fortes correlações diretas com três outros grupos. Metabólitos nos *clusters B* (metilamina, acetato, butirato, propionato, arabinose, xilose, succinato, glicose, AMP, GTP) e *C* (asparagina, alanina, triptofano, treonina, tirosina, lisina, fenilalanina, glutamato, histidina, leucina, glutamina, valina, isoleucina, metionina) estavam associados à idade. O *clusters B* foi mais abundante em camundongos jovens APOE3-TR em comparação com os mais velhos. O *clusters C* apresentou tendência oposta. O *cluster D*, dividido em dois subgrupos: *D1*, com 4 metabólitos (2 oxoisocaproato, a-cetoisovalerato, 3-metil-2-oxovalerato, urocanato), correlacionou-se com camundongos jovens APOE4-TR, enquanto *D2*, com 14 metabólitos (isobutirato, 1,3-dihidroxiacetona, lactaldeído, aspartato, ornitina, ribose, xantina, colina, glicina, creatina, taurina, ácido 2-metilbutírico, etanol e formato), correlacionou-se positivamente com camundongos velhos.

A análise de enriquecimento do conjunto de metabólitos identificou vias metabólicas significativamente enriquecidas em dados metabolômicos associados ao genótipo e idade da APOE. As vias significativas no genótipo APOE foram reciclagem de amônia, ciclo da ureia e metabolismo da alanina, enquanto as vias significativas na idade foram reciclagem de amônia, ciclo da ureia, metabolismo da glicina e serina, metabolismo do glutamato e metabolismo da alanina.

Disbiose Pré-natal e DA

Nagu *et.al.* (2021) relatam uma associação significativa entre disbiose durante o desenvolvimento pré-natal e disfunções do SNC ao longo da vida, incluindo a DA em humanos. Modelos animais reforçam essa associação, mostrando disfunção cognitiva e ansiedade. Destacam ainda que metabólitos microbianos maternos, como SCFAs e serotonina, podem atingir o feto via placenta, crucial no desenvolvimento do cérebro fetal. Correlacionaram a disfunção cognitiva ao declínio de antioxidantes no cérebro e plasma, com o estresse oxidativo (desequilíbrio entre radicais livres e defesas antioxidantes) contribuindo para a neurodegeneração e a DA.

O óxido nítrico (ON) em altos níveis regula negativamente o fator neurotrófico cerebral BDNF (proteína endógena que regula o SNC e periférico, por meio da plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal), e uma dieta rica em nitratos aumenta ON no SNC e no TGI, promovendo neurodegeneração. Modificações de

histonas, como acetilação e desacetilação, influenciam a expressão gênica e contribuem para a doença. A hipometilação do DNA aumenta a placa amiloide e a produção de A β 42, ligada ao córtex frontal de pacientes afetados com DA e à superexpressão de genes pró-inflamatórios, como NF-kB e COX-2. Já os desacetilatos de histona (HDACs) removem grupos acetila dos resíduos de lisina. As modificações das histonas são reguladas pelo ácido tricarbóxico, que produz ATP, com SCFAs da microbiota intestinal, assim como o butirato e o propionato, da microbiota intestinal são capazes de inibir HDACs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão apresentou estudos que relacionaram a DA a diversos fatores de risco relacionados à neurodegeneração. Nesse contexto, foi possível identificar que os principais mecanismos de associação entre a disbiose e a DA envolvem o acúmulo de A β e NFTs, a astrogliose associada à ativação microglial, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a lesão de neurônios colinérgicos. Apesar da disbiose ser associada a fatores genéticos, tem aumentado o número de estudos relacionando-a a fatores comportamentais como a dieta, o uso excessivo de antibióticos, além de várias disfunções metabólicas passíveis de controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGIOLILLO, A. *et.al.* Altered Blood Levels of Anti-Gal Antibodies in Alzheimer's Disease: A New Clue to Pathogenesis? **Life** v.11, n. 538, p. 1-10, 2021. DOI:10.3390/life11060538.

APOSTOLOVA, L. G. Alzheimer disease. **Continuum**, American Academy of neurology, v. 22, n. 2, p.419-434, 2016. DOI: 10.1212/CON.0000000000000307.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**. v. 25, n. 5789, p. 1-28, 2020. DOI:10.3390/molecules25245789.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's & Dementia**, p. 1-14, may 2016. DOI:10.1016/j.jalz.2016.02.010.

CHANG, C-H.; LIN, C-H.; LANE, H-Y. D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 21, n. 2676, p.1-17, 2020. DOI:10.3390/ijms21082676.

CHIDAMBARAM, S. B. *et.al.* Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: tales of a vicious cycle. **Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], p. 107988, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988>.

CRYAN, J. F. *et.al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiol Rev**, v.99, p. 1877–2013, 2019. DOI:10.1152/physrev.00018.2018.

CUBINKOVA, V. *et.al.* Alternative hypotheses related to Alzheimer's disease. **Bratisl Med J**. v. 119, n. 4, p. 210-2016, 2018. DOI: 10.4149/BLL_2018_039.

DOULBERIS, M. *et.al.* Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of Helicobacter pylori infection involvement. **Int. J. Neurosc.**, p. 289-301, 2020. DOI: 10.1080/00207454.2020.1738432.

EKUNDAYO, T. C. *et.al.* Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. **Front. Neurosci.** v.15, n.648484, p. 1-14, 2021. DOI: 10.3389/fnins.2021.648484.

EMRANI, S. *et.al.* APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n.141, p. 1-19, 2020. DOI: 10.1186/s13195-020-00712-4.

FARZI, A.; FRÖHLICH, E. E.; HOLZER, P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. **Neurotherapeutics** v. 15, n.1, p. 5–22, 2018. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5.

GIOVANNINI, M. G. *et.al.* The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer Disease. From Dysbiosis to Neurodegeneration: Focus on the Central Nervous System Glial Cells. **J Clin Med**. v. 10, p. 2358, 2021. DOI:10.3390/jcm10112358.

GRUENDLER, R. *et.al.* Nutraceutical Approaches of Autophagy and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **Molecules**. v. 25, p. 6018, 2020. DOI:10.3390/molecules25246018.

HAMPEL, H. *et.al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **BRAIN**, v. 141, p. 1917–1933, 2018a. DOI:10.1093/brain/awy132.

HOLZER, P.; REICHMANN, F.; FARZI A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. **Neuropeptides**. v. 46, n. 6, p. 261-274, 2012. DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005.

HUANG, R. Gut Microbiota: A Key Regulator in the Effects of Environmental Hazards on Modulates Insulin Resistance. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** v.11, n. :800432, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2021.800432.

HUNG, C-C. *et.al.* Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. **Aging**, v. 14, n. 1, p. 477-496, 2022. DOI: 10.18632/aging.203826.

JANSSENS, Y. *et.al.* PapRIV, a BV-2 microglial cell activating quorum sensing peptide. **Scientific reports**, v.11, n.10723, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-90030-y.

JI, D. *et.al.* Gut microbiota, circulating cytokines and dementia: a Mendelian randomization study. **Journal of Neuroinflammation**, v.21, n.2, 2024. DOI: 10.1186/s12974-023-02999-0.

JIANGA, C. *et.al.* The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 58, p. 1-15, 2017. DOI: 10.3233/JAD-161141.

JU, Y.; TAM, K. Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 3, p. 543-549, march 2022. DOI: 10.4103/1673-5374.320970.

KHLEVNER, J.; PARK, Y.; MARGOLIS, K. G. Brain–Gut Axis Clinical Implications. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 47, p. 727–739, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.07.002.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, p. 59–70, 2018. DOI:10.1111/ene.13439

MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation**, v.125, p.926–938, 2015. DOI:10.1172/JCI76304.

NAGU, P. *et.al.* Gut Microbiota Composition and Epigenetic Molecular Changes Connected to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **J. Mol. Neuroscience**, v. 71, p. 1436-1455, 2021. DOI: 10.1007/s12031-021-01829-3

PALEY, E. L. Discovery of Gut Bacteria Specific to Alzheimer's Associated Diseases is a Clue to Understanding Disease Etiology: Meta-Analysis of Population-Based Data on Human Gut Metagenomics and Metabolomics. **J Alzheimers Dis**. v. 72, n. 1, p. 319-355, 2019. DOI: 10.3233/JAD-190873.

REILLY, A. M. *et.al.* Metabolic Defects Caused by High-Fat Diet Modify Disease Risk through Inflammatory and Amyloidogenic Pathways in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 2977, 2020. DOI:10.3390/nu12102977.

ROTH, W. *et.al.* Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, 2021. DOI: 10.3390/ijms22062973.

TICINESI, A. *et.al.* Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 1497–1511, 2018. <https://www.dovepress.com/> by 5.62.155.21 on 15-Sep-2018.

TRAN, T. T. T. *et.al.* APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. **The FASEB Journal**, v. 33, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1096/fj.201900071R.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, mar 2017. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.

WIĘCKOWSKA-GACEK, A. *et.al.* Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. **Ageing Research Reviews**, v. 70, n. 101397, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101397.

ZHANG, Y.; GENG, R.; TU, Q. Gut microbial involvement in Alzheimer's disease pathogenesis. **Ageing**, v. 13, n. 9, p. 13359-13371, 2021. DOI: 10.18632/aging.202994.

ZHAO, Y.; JABER, V.; LUKIW, W. J. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. **Front Cell Infect Microbiol**. v. 7, art. 318. Jul 2017. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00318.