

Disbiose intestinal e neurodegeneração: a relação intestino-cérebro na Doença de Alzheimer

Intestinal dysbiosis and neurodegeneration: the gut-brain relationship in Alzheimer's disease

Disbiosis intestinal y neurodegeneración: la relación intestino-cerebro en la enfermedad de Alzheimer

Ingrid Tavares de Paula Teles¹, Maria Nathália Moraes²,
Anayana Cristina Pertile de Oliveira³

1.Acadêmica de Medicina, Universidade do Estado do Mato Grosso (UNEMAT). Cáceres-MT, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-9367-5766>

2.Bióloga, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diadema-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2479-4477>

3.Enfermeira, Mestre em Enfermagem, Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso. Cuiabá-MT, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9658-3241>

Resumo

Introdução. Diante da crescente compreensão da microbiota como um componente influente na saúde cerebral, neste estudo se propõe uma visão integrada do conhecimento, fornecendo uma análise da literatura disponível, uma vez que a Doença de Alzheimer (DA), marcada por neurodegeneração e neuroinflamação, apresenta desafios consideráveis no diagnóstico e tratamento. Além disso, com o aumento da proporção de idosos na população global, torna-se cada vez mais crucial compreender as interações eixo intestino-cérebro, a fim de investigar os mecanismos subjacentes e apresentar novas perspectivas terapêuticas. **Objetivo.** Analisar a relação entre a microbiota intestinal e os processos neurodegenerativos da Doença de Alzheimer, com ênfase na disbiose e sua interferência na regulação neural. **Método.** Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa com análise crítica de estudos sobre a relação entre a microbiota intestinal e a DA. No total, foram identificados 183 artigos, sendo 28 selecionados após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. **Resultados.** Os estudos evidenciam a importância do intestino na regulação metabólica, imunológica e neural, destacando o eixo intestino-cérebro como via de comunicação bidirecional. A microbiota intestinal emerge como peça central no entendimento de doenças neurodegenerativas, influenciando processos inflamatórios e homeostáticos cerebrais. **Conclusão.** O eixo intestino-cérebro é uma via relevante para compreender os mecanismos subjacentes à DA, apontando a microbiota intestinal como potencial alvo para intervenções terapêuticas. Compreender essas interações é essencial para estratégias preventivas e para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes frente ao crescente impacto da DA na saúde pública global.

Unitermos. Eixo Intestino-Cérebro; Microbiota Intestinal; Patogênese; Doença de Alzheimer; Doenças Neurodegenerativas

Abstract

Introduction. Given the growing understanding of microbiota as an influential component in brain health, this study proposes an integrated perspective of existing knowledge, providing an analysis of the available literature. Alzheimer's disease (AD), characterized by neurodegeneration and neuroinflammation, presents significant challenges in diagnosis and treatment. Additionally, with the increasing proportion of elderly individuals globally, understanding the gut-brain axis interactions has become crucial to investigating underlying mechanisms and presenting new therapeutic perspectives. **Objective.** To analyze the relationship between gut microbiota and the neurodegenerative processes of Alzheimer's disease, with an emphasis on dysbiosis and its impact on neural regulation. **Method.** An

integrative literature review was conducted with a critical analysis of studies on the relationship between the gut microbiota and AD. A total of 183 articles were identified, of which 28 were selected after applying inclusion and exclusion criteria. **Results.** The studies highlight the importance of the gut in metabolic, immunological, and neural regulation, emphasizing the gut-brain axis as a bidirectional communication pathway. The intestinal microbiota emerges as a central element in understanding neurodegenerative diseases, influencing inflammatory and homeostatic processes in the brain. **Conclusion.** The gut-brain axis is a relevant pathway for understanding the underlying mechanisms of AD, positioning the intestinal microbiota as a potential target for therapeutic interventions. Understanding these interactions is essential for preventive strategies and developing more effective treatments against the growing impact of AD on global public health.

Keywords. Brain-Gut Axis; Gastrointestinal Microbiome; Pathogenesis; Alzheimer Disease; Neurodegenerative Diseases

Resumen

Introducción. Ante la creciente comprensión del microbiota como un componente influyente en la salud cerebral, este estudio propone una visión integrada del conocimiento, proporcionando un análisis de la literatura disponible. La enfermedad de Alzheimer (EA), caracterizada por neurodegeneración y neuroinflamación, presenta desafíos considerables en el diagnóstico y tratamiento. Además, con el aumento de la proporción de personas mayores a nivel mundial, comprender las interacciones del eje intestino-cerebro se vuelve crucial para investigar los mecanismos subyacentes y presentar nuevas perspectivas terapéuticas.

Objetivo. Analizar la relación entre el microbiota intestinal y los procesos neurodegenerativos de la enfermedad de Alzheimer, con énfasis en la disbiosis y su interferencia en la regulación neural. **Método.** Se realizó una revisión bibliográfica integrativa con análisis crítico de estudios sobre la relación entre el microbiota intestinal y la EA. En total, se identificaron 183 artículos, de los cuales 28 fueron seleccionados tras aplicar criterios de inclusión y exclusión.

Resultados. Los estudios evidencian la importancia del intestino en la regulación metabólica, inmunológica y neural, destacando el eje intestino-cerebro como una vía de comunicación bidireccional. El microbiota intestinal emerge como un elemento central en la comprensión de enfermedades neurodegenerativas, influyendo en procesos inflamatorios y homeostáticos cerebrales. **Conclusión.** El eje intestino-cerebro es una vía relevante para entender los mecanismos subyacentes de la EA, posicionando el microbiota intestinal como un posible objetivo para intervenciones terapéuticas. Comprender estas interacciones es esencial para estrategias preventivas y el desarrollo de tratamientos más eficaces frente al creciente impacto de la EA en la salud pública global.

Palabras clave. Eje Cerebro-Intestino; Microbioma Gastrointestinal; Patogenesia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedades Neurodegenerativas

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Mato Grosso, Cáceres-MT, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 25/11/2024

Aceito em: 12/06/2025

Endereço de correspondência: Ingrid Tavares de Paula Teles. Cáceres-MT, Brasil. Email: ingrid.tavares@unemat.br

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, o papel do intestino na saúde humana é reconhecido, como se observa na afirmação de Hipócrates há 2.500 anos que “todas as doenças começam no intestino”¹. Embora essa perspectiva tenha sido por muito tempo ignorada pela medicina ocidental moderna², hoje,

com o avanço das ciências biomédicas, afirma-se a riqueza da microbiota intestinal, que além de participar ativamente da digestão e do metabolismo de nutrientes, exerce papel crucial na regulação do sistema imunológico, na modulação do sistema nervoso e na influência sobre processos cognitivos. Essa atuação multifacetada revela o intestino como um "segundo cérebro" e estabelecendo uma via de comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro^{2,3}.

O processo natural de envelhecimento impacta diretamente a saúde de diversos sistemas, incluindo o gastrointestinal e o neurológico, aumentando a suscetibilidade a diversas doenças crônicas^{4,5}. Uma das mais desafiadoras e comuns é a demência, que afeta de maneira devastadora as capacidades cognitivas, comprometendo a autonomia e a qualidade de vida dos indivíduos. Estima-se que a demência afetou mais de 50 milhões de pessoas ao redor do mundo em 2018, ou seja, 1,53% da população mundial. E, as projeções indicam que esses números podem dobrar até 2030 e triplicar até 2050⁴.

Dentre as diversas formas de demência, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente, contribuindo para cerca de 70% dos casos^{4,5}. Esse cenário crescente e alarmante destaca a urgência na busca por abordagens preventivas e terapêuticas que possam minimizar o impacto desta condição na saúde pública global.

Nesse sentido, a DA é uma condição crônica e progressiva, marcada pela neurodegeneração colinérgica e neuroinflamação³. Reconhece-se que a idade é um fator de

risco crucial no desenvolvimento dessa enfermidade⁵. Todavia, outros fatores como o tabagismo, as doenças cardiovasculares, obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares ruins e as carências nutricionais, estão associadas com o desenvolvimento de prejuízos neurocognitivos^{2,3,6}. E, quando persistentes ao longo de décadas, esses fatores estressores podem desregular o eixo intestino-cérebro (GBA, do inglês *Gut-Brain Axis*), impulsionando a neurodegeneração⁶. Portanto, a fisiopatologia da DA é multifatorial e complexa, com dois principais eventos patológicos: o acúmulo extracelular de placas de β -amiloide (β A) e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada^{6,7}.

As placas de β A, especialmente o β A-42 - altamente hidrofóbico e propenso à agregação -, formam depósitos insolúveis no espaço extracelular. Assim, essas placas causam disfunção sináptica, promovem inflamação local e criam um ambiente neurotóxico^{2,8}. Além disso, o β A hiperativa receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), causando excitotoxicidade e sobrecarga de cálcio nos neurônios⁷, esse desbalanço leva à disfunção mitocondrial, exacerbando o estresse oxidativo. O cálcio intracelular elevado também ativa enzimas como calpaínas e fosfolipases, que em excesso degradam proteínas e membranas celulares, além de causar danos ao DNA, comprometendo a integridade celular^{2,6-8}.

A exposição prolongada ao β A sobrecarrega os mecanismos homeostáticos do neurônio, resultando na ativação de vias apoptóticas e na morte celular programada. Esse processo contribui para a neuroinflamação, uma vez que os danos neuronais ativam células imunes como a micróglia, perpetuando a inflamação crônica no sistema nervoso central. Assim, a desregulação do cálcio intracelular desencadeada pelo β A conecta diretamente o acúmulo de placas amiloides às alterações estruturais e funcionais observadas nos cérebros de pacientes com DA^{2,7,8}.

Outrossim, no estágio patológico, a proteína tau sofre hiperfosforilação, um processo mediado por várias quinases, incluindo a glicogênio sintase cinase 3β (GSK3 β), que impede a interação da tau com os microtúbulos, e, conseqüentemente, sofrem redução da sua estabilização. Essa alteração resulta na formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs), que se acumulam nos neurônios e interferem no transporte axonal, resultando em disfunção celular^{7,8}.

Paralelamente, a ativação crônica da micróglia e a liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , perpetuam a neuroinflamação, agravando os danos neuronais. Essa resposta inflamatória é inicialmente um mecanismo de defesa contra os depósitos de β A, mas, com o tempo, torna-se disfuncional, contribuindo para a progressão da neurodegeneração^{8,9}.

Em síntese, o modelo da cascata amiloide sugere que a formação das placas amiloides e os emaranhados de tau são

os eventos iniciais que desencadeiam uma série de respostas patológicas, incluindo inflamação cerebral, estresse oxidativo, e disfunção mitocondrial. Esses processos além de danificar os neurônios diretamente, comprometem as vias de reparação celular, como a autofagia, contribuindo para um ciclo vicioso de dano neuronal⁹.

Clinicamente, a DA manifesta-se de forma insidiosa, com prejuízo inicial na memória recente e progressão para comprometimento de outros domínios cognitivos, como linguagem, orientação espacial e habilidades executivas⁷. Esses sintomas refletem o impacto do acúmulo de β A e tau nas regiões mais vulneráveis do cérebro, como o hipocampo e o córtex entorrinal¹⁰. E, apesar do desenvolvimento de terapias como os inibidores da acetilcolinesterase, a memantina e, mais recentemente, o Aducanumab, os tratamentos atuais ainda apresentam eficácia limitada e foco sintomático^{2,11}.

Logo, apesar de reconhecer que a fisiopatologia da DA é um campo de intensa pesquisa, com múltiplas hipóteses explicando a interação complexa entre os eventos patológicos, o tratamento da DA ainda é sintomático. Destacando-se a necessidade de abordagens terapêuticas que considerem essa complexidade, e interfiram nos fatores de risco associados, principalmente no GBA^{2,8,9}.

Nessa perspectiva, diante do envelhecimento populacional e do crescimento alarmante dos casos de DA, compreender os mecanismos que conectam a microbiota intestinal ao cérebro, especialmente seu impacto na

neuroinflamação e na homeostase neural, torna-se fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes para a DA. Desta forma este trabalho objetiva analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, como a disbiose pode influenciar os processos neurodegenerativos característicos da Doença de Alzheimer, por meio da desregulação neuroquímica e da ativação do eixo intestino-cérebro.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com análise crítica dos achados científicos, publicados no período de 2013 a 2023, sobre a interação entre a microbiota intestinal e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA). A metodologia seguiu cinco etapas adaptadas do modelo de revisão: (1) definição da questão norteadora; (2) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; (3) seleção das bases de dados e realização das buscas; (4) extração e sistematização dos dados; e (5) síntese dos resultados.

A questão norteadora definida foi: "Como o eixo intestino-cérebro pode tornar-se um fator de risco significativo na patogênese da Doença de Alzheimer?".

A busca foi realizada nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed (*State National Library of Medicine*). Os seguintes descritores, combinados com o operador booleano E/AND foram utilizados:

- Em português (DECS): “Eixo Intestino-Cérebro”, “Microbiota Intestinal”, “Patologia” e “Doença de Alzheimer”;
- Em inglês (MeSH): “*Brain-Gut Axis*”, “*Gastrointestinal Microbiome*”, “*Pathogenesis*” e “*Alzheimer Disease*”.

As buscas foram realizadas em duas etapas:

- Etapa 1: (Eixo Intestino-Cérebro) AND (Microbiota Intestinal) AND (Doença de Alzheimer) / (*Brain-Gut Axis*) AND (*Gastrointestinal Microbiome*) AND (*Alzheimer Disease*)
- Etapa 2: (Eixo Intestino-Cérebro) AND (Patogênese) AND (Doenças de Alzheimer) / (*Brain-Gut Axis*) AND (*Pathogenesis*) AND (*Alzheimer Disease*).

Critérios de inclusão: artigos publicados entre 2013 e 2023, disponíveis gratuitamente na íntegra, nos idiomas português e/ou inglês, com foco na relação entre o eixo intestino-cérebro e a fisiopatologia da DA.

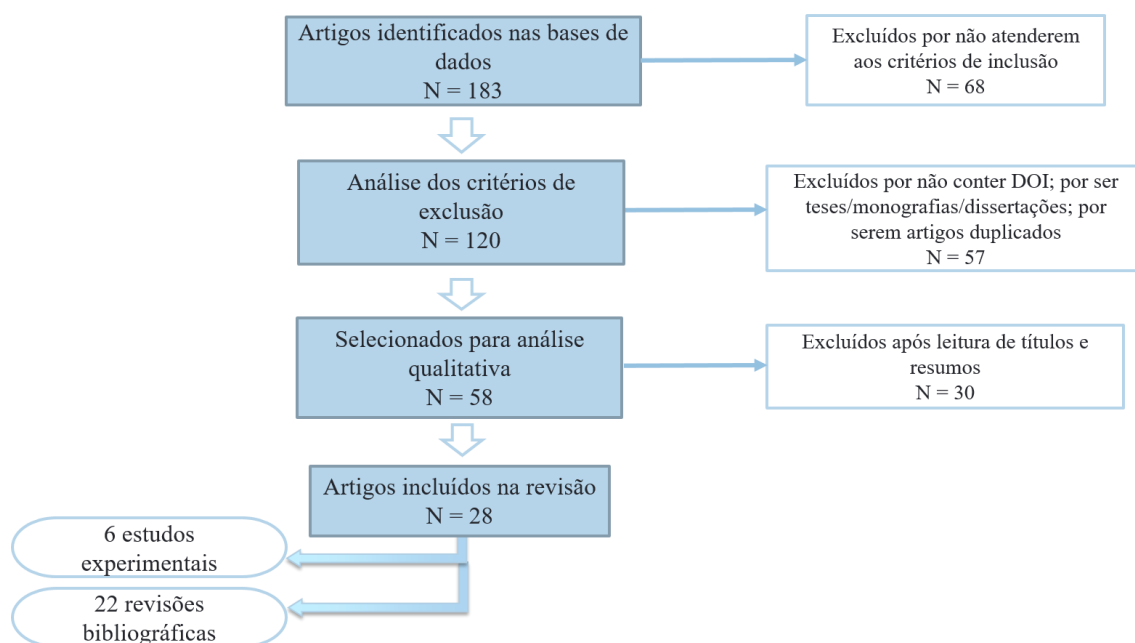
Critérios de exclusão: artigos duplicados, trabalhos sem DOI, teses, dissertações, monografias e estudos não relacionados diretamente à temática.

A sistematização dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Excel®, com os seguintes campos: autores, ano de publicação, país, título, objetivos, metodologia, resultados principais e conclusões. A análise dos estudos incluiu uma leitura seletiva dos títulos e resumos, seguida da leitura na íntegra dos artigos elegíveis, e categorização qualitativa dos conteúdos.

Além disso, o processo de identificação, triagem, exclusão e inclusão dos artigos foi sistematizado em etapas

sucessivas, conforme ilustrado no fluxograma da Figura 1, para organizar o fluxo da seleção dos estudos, garantindo a transparência e a reprodutibilidade da revisão.

Figura 1. Fluxograma de seleção e inclusão dos artigos utilizados na revisão integrativa.



RESULTADOS

Após a realização das buscas, foram identificados 183 artigos, nenhum na língua portuguesa. Na triagem inicial 125 artigos foram excluídos, 68 por não se enquadrarem nos critérios de inclusão (publicação nos últimos 10 anos, idioma português ou inglês e acesso gratuito) e 57 foram descartados por não apresentarem DOI, serem duplicados ou pertencerem a categorias não aceitas (teses, dissertações e monografias). Após a leitura de título e análise dos resumos foram excluídos mais 30 artigos por não abordarem

diretamente a relação entre o eixo intestino-cérebro e a Doença de Alzheimer.

Portanto, 28 artigos foram efetivamente revisados, conforme ilustrado na Figura 1. Sendo que seis são estudos experimentais, detalhados na Tabela 1 incluindo informações sobre o objeto de estudo, métodos para análise e resultados. E os outros 22 artigos são revisões bibliográficas e foram sintetizados na Tabela 2.

DISCUSSÃO

A formação da microbiota intestinal é um processo dinâmico que começa logo após o nascimento e é influenciado por uma série de fatores, incluindo o tipo de parto. Bebês nascidos por parto vaginal entram em contato com uma diversidade microbiana proveniente da mãe, especialmente bactérias vaginais e fecais, o que favorece a colonização inicial de microrganismos benéficos, como as bactérias do gênero *Bifidobacterium*. Esse tipo de colonização inicial está associado a um perfil microbiológico mais equilibrado e saudável, o que pode ter impactos positivos na saúde do indivíduo ao longo da vida^{33,34}.

Tabela 1. Análise, método e resultados dos estudos laboratoriais.

Autor	Objeto de estudo	Métodos para análise	Resultado
Gu <i>et al.</i> 2024 ¹²	Camundongos transgênicos (modelo 5×FAD)	Sequenciamento de 16S rDNA, espectrometria de massas (LC-QQQ-MS e GC-MS), imunofluorescência	A depleção microbiana induzida por Aβ melhorou a neuroinflamação, cognição e ansiedade em camundongos 5×FAD modulando as interações entre Aβ, microglia e astrócitos, confirmando assim a relação causal entre distúrbios da microbiota intestinal e lesões semelhantes à DA. Além disso, os AGCC e aminoácidos nas fezes exibiram um aumento, sugerindo que variações no metabolismo microbiano podem servir como preditores da DA.
Jin <i>et al.</i> 2023 ¹³	Camundongos e amostras de tecido humano	Sequenciamento de 16S rRNA, amostras fecais, análise de microbiota, análise de biomarcadores combinada com vagotomia.	Demonstrou-se que um alto nível de Aβ foi detectado em todo o intestino em camundongos e humanos, e o Aβ intestinal aumentou com a idade em camundongos selvagens e mutantes da proteína precursora de amiloide/presenilina 1 (APP/PS1). Descobriram que o microbioma intestinal foi alterado significativamente em camundongos APP/PS1 idosos e o transplante de microbiota fecal (FMT) de camundongos APP/PS1 idosos aumentou os níveis de BACE1 e Aβ no intestino.
Mosaferi <i>et al.</i> 2021 ¹⁴	Camundongos machos C57BL/6	Análise de comportamento (ansiedade, depressão), marcadores de estresse oxidativo, análise de oxitocina e função do eixo HPA	A depleção da microbiota intestinal reduziu comportamentos de ansiedade e depressão em camundongos com doença semelhante ao Alzheimer, além de influenciar marcadores de estresse oxidativo e regulação do eixo intestino-cérebro.
Traini <i>et al.</i> 2024 ¹⁵	Camundongos transgênicos APPPS1 e camundongos selvagens	Testes comportamentais (como Rotarod e Maze Barnes), análise de microbiota, dosagem de Aβ, análise de diversidade microbiana (16S rRNA)	O tratamento de longo prazo com pré e probióticos, iniciado no início da vida, quando nenhum sinal da doença era detectável nos camundongos, foi capaz de prevenir ou limitar significativamente mudanças biológicas e comportamentais relevantes e desequilíbrios microbianos que foram observados em camundongos APPPS1 (não tratados).
Verhaar <i>et al.</i> 2021 ¹⁶	170 pacientes (33 com Alzheimer, 21 com Comprometimento Cognitivo Leve, 116 com Declínio Cognitivo Subjetivo)	Sequenciamento de 16S rRNA, amostras fecais, análise de biomarcadores (beta amiloide e tau) e modelagem preditiva com aprendizado de máquina	Demonstrou associações significativas entre composição da microbiota intestinal e biomarcadores de Alzheimer, especialmente espécies produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) ligadas ao estado de tau e beta amiloide. Menor abundância de micróbios produtores de AGCC foi associada a maiores chances de patologia da DA.
Bosoi <i>et al.</i> 2021 ¹⁷	Camundongos transgênicos 3xTg-AD e camundongos não-transgênicos	Análises bioquímicas e histológicas, testes de memória e cognição, quantificação de Aβ, lipídeos e expressão genética	A dieta rica em gordura alterou o metabolismo hepático, afetando o clareamento de Aβ e a glucuronidação do cerebrosterol em camundongos obesos, sugerindo uma ligação entre NAFLD e a DA. A modulação do metabolismo de lipídios hepáticos, Aβ e cerebrosterol em camundongos obesos 3xTg-DA difere dos camundongos controle, sugerindo que a presença prolongada de NAFLD pode modular as características periféricas da doença.

Tabela 2. Síntese das revisões bibliográficas.

Autor	Síntese
Ayten <i>et al.</i> 2024 ¹⁸	Constatou os diferentes tipos de filos predominantes em indivíduos com dietas distintas, demonstrando que manter um equilíbrio saudável entre a microbiota do hospedeiro e a microbiota intestinal é essencial para a saúde ideal e prevenção de doenças, particularmente no contexto de doenças neurodegenerativas e neuroinflamação.
Qu <i>et al.</i> 2024 ¹⁹	Ao estudar as múltiplas vias envolvidas na fisiopatologia da DA e analisar as estratégias terapêuticas disponíveis, percebeu-se que os probióticos e o transplante de microbiota fetal são relativamente seguros, eficazes, com poucos efeitos colaterais e podem regular o metabolismo sistêmico e cerebral de baixo para cima para melhorar a patologia da DA.
Schäfer <i>et al.</i> 2020 ¹	Há muito tempo sabe-se que existe uma conexão importantíssima do intestino para o cérebro, considerando que a neurodegeneração pode começar no intestino e, então progredir para o cérebro, principalmente através do nervo vago e induzir a DA no cérebro. Também encontrou que a exposição de A β ao microbioma intestinal leva rapidamente a alterações significantes.
Wiatrak <i>et al.</i> 2022 ²⁰	Nesta revisão os estudos encontrados demonstram a diferença na composição da microbiota intestinal de pessoas saudáveis comparada com pacientes com doenças neurodegenerativas. Dentre as principais alterações, mostra-se a diminuição de bactérias benéficas do filo Firmicutes, e um aumento das Actinobacterias e Proteobacteria.
Leblhuber <i>et al.</i> 2021 ²¹	Aponta que a DA está intimamente relacionada ao desequilíbrio da microbiota intestinal, então, a modulação da microbiota pela dieta mediterrânea, probióticos e curcumina pode retardar o declínio cognitivo e alterar significativamente a patogênese da DA.
Escobar <i>et al.</i> 2022 ²²	Comparando os tipos de microbiota intestinal, e as bactérias predominantes em estudos com camudongos saudáveis e modificados, foi possível notar o potencial para mitigar a disbiose intestinal e suas doenças associadas existe por meio de uma variedade de estratégias de intervenção.
Faulin 2023 ²	Ao trazer detalhadamente a fisiopatologia da DA, foi possível correlacionar a influência da microbiota intestinal com o funcionamento do SNC. Alguns metabólitos produzidos pela microbiota produzidos pela microbiota intestinal, como o N-óxido de trimetilamina (TMAO), podem estar envolvidos na patogênese da DA, enquanto outros compostos produzidos pela microbiota durante a fermentação dos alimentos no intestino, como o D-glutamato e os ácidos graxos de cadeia curta, são benéficos na função cognitiva. Assim, a manipulação da composição do microbioma entérico pelo uso de probióticos pode ser uma abordagem interessante para o desenvolvimento de terapias e estratégias preventivas para DA.
Huang <i>et al.</i> 2024 ²³	A pesquisa descobriu mudanças na abundância da flora intestinal e na concentração de AGCCs em pacientes com DA, de modo que, os ácidos graxos de cadeia curta atuam como mediadores do eixo intestino-cérebro fornecendo uma nova linha de raciocínio para tratar ou retardar a patogênese da DA. Pois, nota-se que os AGCCs fazem manutenção da homeostase intestinal, redução dos níveis de A β , inibição da fosforilação de tau, melhora da resistência à insulina e inibição da neuroinflamação.
Kuzniar <i>et al.</i> 2024 ⁸	Embora a patogênese da DA ainda não seja totalmente compreendida, essa pesquisa bibliográfica mostra que distúrbios na quantidade ou composição do microbioma podem afetar o desenvolvimento de demência, desempenhar um papel na disfunção sináptica e promover o desenvolvimento da doença de Alzheimer esporádica. Sugerindo que pesquisas subsequentes devem ampliar o tópico relacionado às conexões entre distúrbios do microbioma e doenças neurodegenerativas.
Logan <i>et al.</i> 2023 ²⁴	Concluiu que a disbiose da microbiota intestinal está relacionada à patogênese da DA, contribuindo para neuroinflamação, disfunção da barreira hematoencefálica e aumento da permeabilidade intestinal. Além disso, identificou conexões entre a DA e o Diabetes Mellitus tipo 2, sugerindo que a modulação da microbiota pode ser uma abordagem promissora para prevenção e tratamento, com destaque para terapias como transplante de microbiota fecal e medicina de precisão.
Lekchand <i>et al.</i> 2022 ²⁵	O estudo destacou os benefícios potenciais dos probióticos no manejo da DA, ao modularem o eixo intestino-cérebro, regulando vias inflamatórias e neuroquímicas. Metabólitos derivados de probióticos mostraram efeitos positivos sobre a progressão da DA, enquanto a modulação da microbiota intestinal emergiu como estratégia promissora para aliviar sintomas e melhorar funções cognitivas em populações envelhecidas.
Liang <i>et al.</i> 2024 ²⁶	Explora como alterações na microbiota intestinal podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da DA, destacando o eixo intestino-cérebro e o impacto de metabólitos derivados do intestino na patologia. Além disso, aborda potenciais terapias complementares, como antibióticos, prebióticos, probióticos, transplante de microbiota fecal e intervenções dietéticas, como estratégias promissoras para a gestão da DA.
Liang <i>et al.</i> 2024 ¹⁰	Este artigo destaca diferenças significantes na composição microbiana entre pacientes com DA e indivíduos saudáveis. Explora como a microbiota influencia a DA, direta ou indiretamente, por meio de metabólitos, endotoxinas e do eixo intestino-cérebro, incluindo o nervo vago. O estudo reforça o potencial terapêutico de modulações da microbiota para prevenir ou tratar a DA.

Tabela 2 (cont.). Síntese das revisões bibliográficas.

Autor	Síntese
Momen <i>et al.</i> 2024 ³	Revisa os fatores modificáveis relacionados à DA, com destaque para a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e a dieta, e suas interações no eixo microbiota-intestino-cérebro. Mecanismos como a disbiose intestinal induzida por dieta rica em gorduras, inflamação de baixo grau e perda da integridade da barreira intestinal são relacionados à neuroinflamação, deposição de beta-amiloide e comprometimento cognitivo, frequentemente associados a obesidade e DM2.
Ngoc <i>et al.</i> 2024 ⁹	Enquanto pesquisas anteriores investigaram o uso de probióticos e prebióticos, esta revisão apresenta os simbióticos — combinação de probióticos e prebióticos de nova geração — como uma abordagem promissora para mitigar o início e a progressão da doença. Os simbióticos demonstram potencial para abordar não apenas o declínio cognitivo, mas também aliviar o impacto psicológico associado à DA, promovendo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.
Nguyen <i>et al.</i> 2023 ²⁷	A pesquisa revisa conceitos gerais do eixo microbiota-intestino-cérebro, demonstra como distúrbios na microbiota podem influenciar a patogênese da DA e apresenta métodos experimentais usados para investigar essas interações. Explora estratégias terapêuticas inovadoras, como intervenções baseadas na modulação da microbiota, que podem abrir novos caminhos para o tratamento da DA.
Pappolla <i>et al.</i> 2021 ²⁸	O estudo explora o papel de indóis, na DA de início tardio esporádico, a forma mais comum de demência em idosos. Essas substâncias, produzidas pela microbiota intestinal, apresentam propriedades neuroprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias e reguladoras da agregação amiloide. A pesquisa sugere que essas moléculas podem influenciar a idade de início e a progressão da DA ao interagir com vias biológicas conservadas e fatores genéticos de risco.
Seo <i>et al.</i> 2024 ¹¹	Explora-se os mecanismos e fatores biológicos associados à microbiota na DA, propondo intervenções baseadas na modulação microbiana como potenciais terapias para retardar a progressão da doença e melhorar seu manejo futuro.
Xie <i>et al.</i> 2024 ²⁹	Este estudo analisa o papel do GBA na patologia da Doença de Alzheimer, com ênfase no metabolismo do triptofano (Trp) e seus derivados. Esses metabólitos, originados da microbiota, influenciam a ativação de micróglia e, consequentemente, a função dos astrócitos. A pesquisa destaca a polarização glial e o potencial do metabolismo de Trp como alvo terapêutico, apontando para novas estratégias que utilizem a comunicação microbiota-cérebro para tratar a DA.
Zheng <i>et al.</i> 2023 ³⁰	Explora o GBA e seu papel nas doenças neurodegenerativas, como DA, Doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Alterações na microbiota intestinal, conhecidas como disbiose, têm sido associadas à disfunção do GBA e à neurodegeneração, sugerindo que a modulação da microbiota pode ser uma estratégia terapêutica potencial. Ensaios pré-clínicos com intervenções dietéticas, suplementos probióticos e transplante de microbiota fecal mostraram resultados promissores, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido.
Zou <i>et al.</i> 2024 ³¹	Essa revisão mostra que a disbiose intestinal é considerada uma via potencial para tratamento da DA, com estratégias como prebióticos, probióticos, simbióticos, transplante de microbiota fecal e intervenções dietéticas ganhando atenção como terapias complementares. A regulação do equilíbrio da flora intestinal pode aumentar a expressão de fatores neurotróficos, modular o eixo e reduzir as respostas inflamatórias, oferecendo novas perspectivas para a pesquisa e tratamentos clínicos da DA.
Xie <i>et al.</i> 2021 ³²	Este artigo explora como processos inflamatórios sistêmicos e intestinais contribuem para a deterioração cerebral, fornecendo uma visão abrangente de estudos pré-clínicos e clínicos que associam a inflamação periférica ao início e à progressão da DA.

Em contrapartida, bebês nascidos por cesariana estão expostos predominantemente às bactérias da pele materna, o que resulta em uma microbiota inicial menos diversificada e, em muitos casos, com menor presença de microrganismos benéficos. Esse ponto de partida pode ter implicações de longo prazo na saúde, incluindo o aumento da susceptibilidade a várias condições patológicas, como

desordens metabólicas, imunológicas e até doenças neurodegenerativas².

Com o crescimento do indivíduo, a microbiota intestinal continua a evoluir, sendo modulada principalmente pela dieta e fatores ambientais. Durante os primeiros anos de vida, a introdução de alimentos sólidos provoca mudanças significativas na composição da microbiota, favorecendo um aumento das populações de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, duas das principais classes bacterianas associadas a um perfil intestinal saudável e equilibrado. Essa modulação é essencial para a manutenção de funções vitais, incluindo a digestão e a proteção contra patógenos^{21,22}.

Assim, variações no equilíbrio entre esses dois filos são frequentemente utilizadas como um marcador de saúde intestinal e têm sido associadas ao desenvolvimento de diversas condições patológicas, como a DA^{2,34}. O equilíbrio entre esses filos é crucial, pois alterações nesse perfil podem alterar não apenas a função intestinal, mas também a comunicação entre o intestino e o cérebro, via eixo intestino-cérebro, com impacto direto na saúde neurológica.

No decorrer do envelhecimento, as mudanças na microbiota continuam a ocorrer, sendo influenciadas por fatores como a dieta, a redução da atividade física, o uso crescente de medicamentos e a maior predisposição a infecções e doenças inflamatórias. Em idosos, observa-se uma diminuição das bactérias benéficas do filo *Firmicutes*, e um aumento das *Actinobacterias* e *Proteobacteria*, mudanças frequentemente associadas ao aumento de processos

inflamatórios e à redução das funções imunológicas e metabólicas da microbiota^{10,22}.

Esse desequilíbrio, denominado disbiose, compromete a simbiose entre o hospedeiro e sua microbiota, o que pode abrir portas para o desenvolvimento de doenças crônicas, assim como a doença de Alzheimer. É notório, que nos últimos 10 anos, a disbiose intestinal tem sido associada a um aumento da inflamação sistêmica, o que pode prejudicar o cérebro e facilitar a instalação de patologia neurodegenerativa^{2,10}.

Quando em equilíbrio, a microbiota é capaz de mediar respostas inflamatórias adequadas e promover uma sinalização neural saudável, o que contribui para a proteção do cérebro contra processos patológicos³⁴. No entanto, quando ocorre a disbiose, observa-se um aumento na permeabilidade intestinal, facilitando a translocação de metabólitos e neurotoxinas para a corrente sanguínea. Esses compostos podem atravessar a barreira hematoencefálica e desencadear inflamação cerebral, um mecanismo central na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, como a DA. E, a disbiose pode contribuir para a ativação da micróglia, células do sistema imunológico do cérebro, que, quando ativadas de maneira crônica, liberam citocinas pró-inflamatórias induzindo a neurodegeneração^{6,34}.

Diante disso, a microbiota intestinal deve ser vista não apenas como um conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, mas como um regulador ativo e multifacetado da saúde humana, com implicações diretas na

saúde neurológica e no envelhecimento. O entendimento dessa complexa interação oferece novas perspectivas para intervenções terapêuticas, como o uso de probióticos, pré-bióticos e intervenções dietéticas, para restaurar o equilíbrio microbiano intestinal e, possivelmente, retardar ou prevenir a progressão de doenças neurodegenerativas, como a DA^{2,10}.

Então, a relação entre disbiose intestinal e a DA, tem sido cada vez mais explorada. Evidências indicam que pacientes com Alzheimer apresentam uma menor diversidade microbiana, e estudos apontam que bactérias gram-negativas presentes no intestino desses pacientes liberam lipopolissacarídeos (LPS), que irão cair na corrente sanguínea e agir no SNC induzindo uma resposta inflamatória exacerbada e crônica³. Essa inflamação contribui para a ativação da micróglia que respondem de maneira intensa à presença de amiloides, exacerbando a neuroinflamação e o acúmulo de proteínas neurotóxicas, como a beta-amiloide^{3,19}.

A discussão sobre o eixo intestino-cérebro, suas implicações para a DA, e o papel fundamental da microbiota intestinal, envolvem complexas interações SNC e o trato gastrointestinal. O nervo vago, como uma das principais vias de comunicação entre esses dois sistemas, desempenha um papel central, transportando sinais bidirecionais que influenciam funções cerebrais, incluindo comportamento, cognição e emoções¹⁰. Esse nervo, com suas fibras principalmente aferentes, transmite informações sensoriais do intestino para o cérebro, detectando sinais como

metabólitos bacterianos, hormônios intestinais e neurotransmissores^{3,10}.

Então, embora não haja contato direto entre as fibras vagais e a microbiota intestinal, as células epiteliais e enteroendócrinas (EECs), que secretam hormônios como GLP-1, grelina e CCK, modulam a microbiota e afetam o SNC influenciando a homeostase energética, a resposta ao estresse e comportamentos relacionados à alimentação^{2,10}. Assim, alterações na microbiota intestinal podem afetar a função do sistema nervoso entérico, resultando em distúrbios como a DA³.

Além disso, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), tais como o acetato, propionato e butirato, derivados da fermentação de fibras alimentares pela microbiota intestinal, são mediadores chave no diálogo entre o intestino e o cérebro^{10,16}. O butirato, em particular, exerce efeitos anti-inflamatórios no cérebro e ajuda a preservar a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), impedindo a entrada de substâncias nocivas no SNC. Sua presença também está associada à melhoria da memória e da aprendizagem, além de inibir a formação de placas de beta-amiloide e a fosforilação da proteína tau, características da DA^{33,35}. A capacidade do butirato de modular a neuroplasticidade e de reduzir a neuroinflamação, que é um fator exacerbado na DA, faz dele um alvo promissor para terapias que busquem prevenir ou mitigar os efeitos da doença, reforçando o benefício dos AGCCs^{16,35}.

A BHE, por sua vez, é uma estrutura crucial para a proteção do SNC, sendo responsável por regular a entrada seletiva de substâncias. Ela é composta por células endoteliais, proteínas de junção estreita, pericitos e astrócitos, e sua função é mantida por um delicado equilíbrio entre a permeabilidade seletiva e a defesa contra agentes patogênicos. A desregulação da microbiota intestinal pode afetar negativamente a barreira hematoencefálica, levando ao aumento de sua permeabilidade e facilitando a entrada de substâncias prejudiciais no SNC¹⁰.

Estudos com modelos animais livres de germes mostraram que a restauração da microbiota intestinal pode melhorar a expressão de proteínas de junção estreita, como claudina-5 e ocludina, restabelecendo a permeabilidade da BHE. A translocação de LPS e outros metabólitos bacterianos também têm um papel importante nesse processo, aumentando a resposta inflamatória sistêmica e comprometendo a função da BHE, um fenômeno observado na DA^{10,19,32}.

Nessa perspectiva, a relação entre o intestino e o cérebro não é mais vista como uma via unidirecional de influência, mas, é confirmada como uma rede complexa e interconectada, onde alterações na microbiota intestinal podem afetar diretamente o SNC^{35,36}.

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor essencial para a memória e o aprendizado, sua produção no intestino, que depende de uma microbiota intestinal equilibrada, pode impactar diretamente a função cognitiva ao influenciar a

síntese de sua precursora, a colina. Na DA, a redução da atividade colinérgica é uma das características mais marcantes da doença, resultando em déficits cognitivos progressivos¹⁰.

O impacto da disbiose intestinal na síntese ou na absorção de colina pode prejudicar essa via de conversão e, portanto, exacerbar o processo neurodegenerativo observado na DA, ao contribuir para o acúmulo de tau e placas de β -amiloide, duas das principais características histopatológicas dessa condição. Alterações no microbioma que afetam a função colinérgica podem, portanto, representar um fator de risco para o desenvolvimento da DA, ao amplificar a fragilidade do sistema colinérgico central e contribuir para os déficits cognitivos associados à doença^{10,19}.

Nessa mesma linha de raciocínio, a dopamina, crucial para o controle motor e a motivação, embora menos concentrada no intestino, tem uma conexão intrínseca com a função intestinal e, quando desregulada, pode ter impactos negativos no SNC. Dentre os vários estudos encontrados, demonstrou-se que a microbiota intestinal pode interferir na biossíntese de dopamina, seja alterando a disponibilidade de precursores como a tirosina ou impactando os mecanismos de transporte de dopamina no SNC^{10,19,36}.

Em modelos experimentais de DA, a alteração na microbiota intestinal tem sido associada a uma redução nos níveis de dopamina cerebral, o que pode contribuir para a progressão da neurodegeneração, particularmente em

regiões como o estriado, que são vitais para o controle motor^{19,36}. Portanto, a alteração da dopamina no intestino, embora tenha um impacto menos direto na função motora, pode atuar como um fator modulador da doença neurodegenerativa, afetando os processos cerebrais que regulam a motivação, o prazer e a resposta ao estresse, todos essenciais para a saúde cognitiva^{10,36}.

Ademais, o ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório que regula a excitabilidade neuronal, é fundamental para a plasticidade sináptica, o processo pelo qual as conexões neuronais se fortalecem ou enfraquecem com base em experiências. A plasticidade sináptica é essencial para funções cognitivas como memória e aprendizado, que são prejudicadas na DA. O impacto da microbiota intestinal na produção de GABA, especialmente por bactérias como *Lactobacillus spp.*, reflete uma via de comunicação ativa entre o intestino e o cérebro^{19,34}.

Logo, a disbiose intestinal afetando a produção de GABA pode resultar em um desequilíbrio excitatório-inibitório no SNC, levando a uma menor capacidade de adaptação neuronal, essencial para a formação de novas memórias e o processamento de informações cognitivas. Em modelos de DA, observa-se um aumento da excitabilidade neuronal e uma redução na capacidade de adaptação sináptica, o que pode ser exacerbado pela diminuição dos níveis de GABA no intestino. Isso pode contribuir para a progressão da doença, uma vez que a perda de plasticidade sináptica é uma das

características mais marcantes da neurodegeneração associada à DA¹⁰.

Outrossim, a serotonina, predominantemente produzida no trato gastrointestinal, também desempenha um papel crucial na regulação do humor, sono e apetite, funções frequentemente alteradas na DA. A microbiota intestinal influencia a produção de serotonina, convertendo o triptofano em serotonina por meio da via de quinurenina³⁶. Alterando essa via, através da disbiose, pode-se impactar diretamente a regulação emocional, afetando o humor e a resposta ao estresse, aspectos frequentemente prejudicados na DA¹⁰.

Além disso, a serotonina está envolvida na modulação do ciclo sono-vigília, que também é afetado na DA, contribuindo para os sintomas de insônia e alterações no ritmo circadiano observados nos pacientes com a doença. O desequilíbrio na produção de serotonina no intestino pode, portanto, ter um impacto direto na fisiopatologia da DA, exacerbando os distúrbios emocionais e o declínio cognitivo observados nos estágios avançados da doença^{10,36}.

Em síntese, a interação entre a microbiota intestinal e o SNC tem implicações significativas para a fisiopatologia da DA. E, a produção de NTs pelas bactérias intestinais representa uma forma de sinalização que pode afetar diretamente a função cerebral, desde os processos cognitivos até o controle emocional e motor¹⁹. A alteração nos níveis de neurotransmissores essenciais, como acetilcolina, dopamina, GABA e serotonina, devido a

desequilíbrios na microbiota intestinal, pode agravar a progressão da neurodegeneração, exacerbando os déficits cognitivos, emocionais e motores típicos da DA^{23,36}. De modo que, o entendimento mais profundo desses mecanismos oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias que visem restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal como uma abordagem para prevenir ou retardar o progresso da doença^{10,19}.

A modulação da microbiota intestinal, por sua vez, se apresenta como uma estratégia promissora no tratamento da DA, apontando para um novo caminho terapêutico que considera a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro como uma chave para a saúde cerebral^{10,19,36}.

Sob esse viés, a microbiota de pacientes com Alzheimer, observa-se um aumento de bactérias do filo *Proteobacteria*, espécies gram-negativas que carregam LPS, substâncias que têm potencial pró-inflamatório elevado²³. Essas bactérias liberam metabólitos que contribuem para a degradação da barreira intestinal e favorecem a translocação de componentes bacterianos e metabólitos nocivos para a corrente sanguínea. Essa entrada de LPS e peptidoglicanos no organismo ativa células do sistema imune e libera citocinas inflamatórias, que, ao atingir o sistema nervoso central, podem induzir neuroinflamação e acúmulo de proteínas β -amiloide^{8,23}.

Corroborando a isso, outros estudos indicam que as mudanças na microbiota de pacientes com Alzheimer não ocorrem apenas no estágio sintomático da doença, mas

também em estágios pré-clínicos^{2,7}. A diversidade da microbiota intestinal diminui, observando-se aumentos em populações de bactérias como *Dorea*, *Proteobacteria*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* e *Escherichia*, e uma redução de *Firmicutes*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* e *Sutterella*^{2,18}. Essas alterações promovem um ambiente inflamatório no intestino, o qual está associado a uma maior produção de amiloides bacterianos¹³.

Assim, estes amiloides podem atravessar a barreira hematoencefálica, acumular-se no cérebro e contribuir para a formação de placas senis, uma das principais características patológicas da DA. Em especial, a *Escherichia coli*, em sua forma terciária, é capaz de sintetizar amiloides semelhantes aos neurais, o que pode provocar uma resposta imune exacerbada que ataca os amiloides do próprio organismo, intensificando o processo neuroinflamatório^{8,13,23}.

Esse contexto de disbiose intestinal está associado ao aumento da permeabilidade intestinal e à passagem de metabólitos inflamatórios para a circulação sistêmica, levando à ativação de microglia no cérebro^{6,8}. Essa ativação microglial contribui para a manutenção de um estado inflamatório crônico no sistema nervoso central, agravando os danos neuronais⁸.

Outros componentes microbianos, como o N-óxido de trimetilamina (TMAO), produzido pela microbiota alterada em pacientes com Alzheimer, também parecem desempenhar um papel na neurodegeneração. O TMAO foi

associado ao aumento da senescência neuronal e disfunção mitocondrial, especialmente no hipocampo, uma região cerebral envolvida na memória e comumente afetada na DA².

Por outro lado, sugere-se que a modulação da microbiota intestinal pode ter impactos benéficos na cognição e na redução da inflamação³. Por exemplo, cepas bacterianas que produzem D-glutamato, um neurotransmissor excitatório, podem favorecer a plasticidade neuronal e melhorar o processamento cognitivo. Além disso, os AGCC, como o ácido butírico, mostraram inibir a formação de fibrilas de A β em experimentos *in vitro*, interferindo na agregação das proteínas beta-amiloide^{15,16}. Essas descobertas levantam a possibilidade de que intervenções dietéticas, o uso de probióticos e outros moduladores do microbioma possam auxiliar na prevenção ou progressão da DA^{8,19}.

CONCLUSÕES

Com base nas informações discutidas, a disbiose intestinal representa um fator importante na fisiopatologia do Alzheimer, especialmente por meio da indução de processos inflamatórios e neuroinflamatórios. A mudança na composição bacteriana no intestino, com a redução de bactérias benéficas e aumento de espécies pró-inflamatórias, contribui para a perda da integridade da barreira intestinal e favorece a deposição de beta-amiloide e a neurodegeneração.

Embora essa área de pesquisa ainda exija muitos avanços, as evidências indicam que a disbiose intestinal desempenha um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da DA. A compreensão aprofundada dos mecanismos que interligam a microbiota intestinal e a neuroinflamação pode abrir novas oportunidades terapêuticas, sugerindo que a restauração da microbiota – revertendo a disbiose para um estado de eubiose – seja uma abordagem promissora no tratamento e prevenção da DA. Essa restauração pode ser alcançada por meio de intervenções dietéticas, administração de probióticos e até mesmo pelo transplante de microbiota fecal.

REFERÊNCIAS

- 1.Schäfer KH, Christmann A, Gries M. Can we trust the gut? The role of the intestine in neurodegeneration. *J Physiol* 2020;598:4141-2. <https://doi.org/10.1113/JP280336>
- 2.Faulin TDES, Estadella D. Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis. *Arq Gastroenterol* 2023;60:144-54. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202301000-17>
- 3.Momen YS, Mishra J, Kumar N. Brain-Gut and Microbiota-Gut-Brain Communication in Type-2 Diabetes Linked Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2024;16:2558. <https://doi.org/10.3390/nu16152558>
- 4.Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Data Visualization (internet). Seattle: IHME, University of Washington; 2018 (acessado em: 25/07/2024). Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- 5.Machado APR, Carvalho IO, Rocha Sobrinho HM. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *RBMC* 2020;6:30-8. <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.33>
- 6.Lin C, Zhao S, Zhu Y, Fan Z, Wang J, Zhang B, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;17:1309-17. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.09.008>
- 7.Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. *In: StatPearls* (Internet). Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763097/>

8. Kuźniar J, Kozubek P, Czaja M, Leszek J. Correlation between Alzheimer's Disease and Gastrointestinal Tract Disorders. *Nutrients* 2024;16:2366. <https://doi.org/10.3390/nu16142366>
9. Ngoc APT, Zahoor A, Kim DG, Yang SH. Using Synbiotics as a Therapy to Protect Mental Health in Alzheimer's Disease. *J Microbiol Biotechnol* 2024;34:1739-47. <https://doi.org/10.4014/jmb.2403.03021>
10. Liang J, Wang Y, Liu B, Dong X, Cai W, Zhang N, *et al.* Deciphering the intricate linkage between the gut microbiota and Alzheimer's disease: Elucidating mechanistic pathways promising therapeutic strategies. *CNS Neurosci Ther* 2024;30:e14704. <https://doi.org/10.1111/cns.14704>
11. Seo DO, Holtzman DM. Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Exp Mol Med* 2024;56:86-94. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01146-2>
12. Gu X, Fan M, Zhou Y, Zhang Y, Wang L, Gao W, *et al.* Intestinal endogenous metabolites affect neuroinflammation in 5×FAD mice by mediating "gut-brain" axis and the intervention with Chinese Medicine. *Alzheimers Res Ther* 2024;16:222. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01587-5>
13. Jin J, Xu Z, Zhang L, Zhang C, Zhao X, Mao Y, *et al.* Gut-derived β -amyloid: Likely a centerpiece of the gut-brain axis contributing to Alzheimer's pathogenesis. *Gut Microbes* 2023;15:2167172. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2167172>
14. Mosaferi B, Jand Y, Salari AA. Gut microbiota depletion from early adolescence alters anxiety and depression-related behaviours in male mice with Alzheimer-like disease. *Sci Rep* 2021;11:22941. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02231-0>
15. Traini C, Bulli I, Sarti G, Morecchiato F, Coppi M, Rossolini GM, *et al.* Amelioration of Serum A β Levels and Cognitive Impairment in APPS1 Transgenic Mice Following Symbiotic Administration. *Nutrients* 2024;16:2381. <https://doi.org/10.3390/nu16152381>
16. Verhaar BJH, Hendriksen HMA, de Leeuw FA, Doorduijn AS, van Leeuwenstijn M, Teunissen CE, *et al.* Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology. *Front Immunol* 2022;12:794519. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.794519>
17. Bosoi CR, Vandal M, Tournissac M, Leclerc M, Fanet H, Mitchell PL, *et al.* High-Fat Diet Modulates Hepatic Amyloid β and Cerebrosterol Metabolism in the Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Hepatol Commun* 2020;5:446-60. <https://doi.org/10.1002/hep4.1609>
18. Ayten Ş, Bilici S. Modulation of Gut Microbiota Through Dietary Intervention in Neuroinflammation and Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Curr Nutr Rep* 2024;13:82-96. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00539-7>
19. Qu L, Li Y, Liu F, Fang Y, He J, Ma J, *et al.* Microbiota-Gut-Brain Axis Dysregulation in Alzheimer's Disease: Multi-Pathway Effects and Therapeutic Potential. *Aging Dis* 2024;15:1108-31. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0823-2>

20. Wiatrak B, Balon K, Jawień P, Bednarz D, Jęskowiak I, Szeląg A. The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:4862. <https://doi.org/10.3390/ijms23094862>
21. Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L, *et al.* The Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease Is Related to the Composition of Gut Microbiota. *Nutrients* 2021;13:361. <https://doi.org/10.3390/nu13020361>
22. Escobar YH, O'Piela D, Wold LE, Mackos AR. Influence of the Microbiota-Gut-Brain Axis on Cognition in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2022;87:17-31. <https://doi.org/10.3233/JAD-215290>
23. Huang Y, Wang YF, Miao J, Zheng RF, Li JY. Short-chain fatty acids: Important components of the gut-brain axis against AD. *Biomed Pharmacother* 2024;175:116601. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116601>
24. Logan K, Ng TKS, Wee HN, Ching J. Gut-brain axis through the lens of gut microbiota and their relationships with Alzheimer's disease pathology: Review and recommendations. *Mech Ageing Dev* 2023;211:111787. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111787>
25. Dasriya VL, Samtiya M, Dhewa T, Puniya M, Kumar S, Ranveer S, *et al.* Etiology and management of Alzheimer's disease: Potential role of gut microbiota modulation with probiotics supplementation. *J Food Biochem* 2022;46:e14043. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14043>
26. Liang C, Pereira R, Zhang Y, Rojas OL. Gut Microbiome in Alzheimer's Disease: from Mice to Humans. *Curr Neuropharmacol* 2024;22:2314-29. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666240308090741>
27. Nguyen NM, Cho J, Lee C. Gut Microbiota and Alzheimer's Disease: How to Study and Apply Their Relationship. *Int J Mol Sci* 2023;24:4047. <https://doi.org/10.3390/ijms24044047>
28. Pappolla MA, Perry G, Fang X, Zagorski M, Sambamurti K, Poeggeler B. Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2021;156:105403. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105403>
29. Xie L, Wu Q, Li K, Khan MAS, Zhang A, Sinha B, *et al.* Tryptophan Metabolism in Alzheimer's Disease with the Involvement of Microglia and Astrocyte Crosstalk and Gut-Brain Axis. *Aging Dis* 2024;15:2168-90. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0134>
30. Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients* 2023;15:4631. <https://doi.org/10.3390/nu15214631>
31. Zou X, Zou G, Zou X, Wang K, Chen Z. Gut microbiota and its metabolites in Alzheimer's disease: from pathogenesis to treatment. *Peer J* 2024;12:e17061. <https://doi.org/10.7717/peerj.17061>
32. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Front Immunol* 2022;12:796867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796867>
33. Pereira TDRS. Potencial terapêutico dos probióticos na doença de Alzheimer (Dissertação). Salvador: Universidade Federal da Bahia;

2022.

https://www.pgalimentos.far.ufba.br/sites/pgalimentos.far.ufba.br/files/tamires_dos_reis_santos_pereira.pdf

34. Goyal D, Ali SA, Singh RK. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;106:110112.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110112>

35. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2017;282:46-63. <https://doi.org/10.1111/joim.12611>

36. Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:241-55. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>