

A SAÚDE INTESTINAL DE IDOSOS COM ALZHEIMER E SUA RELAÇÃO COM O EIXO INTESTINO-CÉREBRO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

THE INTESTINAL HEALTH OF ELDERLY PEOPLE WITH ALZHEIMER'S AND ITS RELATIONSHIP BETWEEN THE INTESTINE-BRAIN AXIS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Maria Eduarda Francisca Xavier¹
Angélica de Kássia Barbosa Flôr Monteiro²
Camilla Maria Costa Soares da Silva³
Lais Romeica Soares da Silva⁴

RESUMO: Alterações nas funções neurológicas e comportamentais podem acometer mais facilmente a população idosa. Tais desordens podem ser agravadas com o surgimento de doenças crônicas progressivas, como a Doença de Alzheimer (DA). A diminuição do aporte de nutrientes, ocasionadas pelas alterações no processo digestivo, decorrente das mudanças geradas pela DA, pode refletir em mudanças no equilíbrio da microbiota intestinal. Evidências apontam para a relação entre disbiose e modulação da função e comportamento do cérebro, estabelecendo assim uma comunicação bidirecional. Este trabalho buscou estabelecer as possíveis associações entre a saúde intestinal do idoso com Alzheimer e o papel da microbiota na comunicação entre o eixo intestino-cérebro. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa da literatura, utilizando estudos publicados no período de 2017 a 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol. Ao longo dos estudos revisados, foi visto que é importante o cuidado com a saúde intestinal do paciente com DA, através de evitar a disbiose intestinal e uma desregulação no eixo intestino-microbiota- cérebro. Embora existam muitos trabalhos realizados e em desenvolvimento nessa área, ainda é preciso mais estudos e experimentos com humanos, para assim poder compreender de forma mais precisa o papel da saúde intestinal no desenvolvimento de doenças neurológicas como a DA.

Palavras-chave: Envelhecimento. Demência. Disbiose. Microbiota.

ABSTRACT: Changes in neurological and behavioral functions can more easily affect the elderly population. Such disorders can be aggravated with the emergence of progressive chronic diseases such as Alzheimer's disease (AD). The decrease in nutrient input, caused by changes in the digestive process, resulting from changes generated by AD, may reflect in changes in the balance of intestinal microbiota. Evidence points to the relationship between dysbiosis and modulation of brain function and behavior, thus

¹Graduada em nutrição na faculdade de Comunicação, Tecnologia e Turismo de Olinda (FACOTTUR) E- mail: mariafxavieroi@gmail.com

²Docente da Faculdade de comunicação, tecnologia e turismo de Olinda E- mail: Flor_nutri@hotmail.com

³Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade de Pernambuco (UPE) E- mail: camillamcosta.soares@gmail.com

⁴Graduada em nutrição na faculdade de Comunicação, Tecnologia e Turismo de Olinda (FACOTTUR) E- mail: Laisromeica@hotmail.com

establishing a bidirectional communication. This work sought to establish the possible associations between the intestinal health of the elderly with Alzheimer's and the role of microbiota in the communication between the intestinal-cerebral axis. A narrative literature review was carried out, using studies published from 2017 to 2020, in Portuguese, English and Spanish. Throughout the reviewed studies, it was seen that it is important to care for the intestinal health of patients with AD, by avoiding intestinal dysbiosis and a deregulation in the intestinal-microbiota-brain axis. Although there are many studies carried out and under development in this area, more studies and experiments with humans are still needed in order to understand more precisely the role of intestinal health in the development of neurological diseases such as AD.

Keywords: Aging. Insanity. Dysbiosis. Microbi.

INTRODUÇÃO

A senescência é um processo fisiológico, inerente à natureza do ser humano. Em alguns casos, ocorre um complemento da senescência no fenômeno do envelhecimento com o processo de senilidade, onde ocorrem várias alterações fisiopatológicas, que causam impacto direto na homeostase corporal. Ocasionalmente a progressiva perda da funcionalidade do organismo¹.

Neste sentido, alterações nas funções neurológicas e comportamentais podem acometer mais facilmente a população idosa. Tais desordens podem ser agravadas com o surgimento de doenças crônicas progressivas, como a Doença de Alzheimer (DA), que causa comprometimento gradativo das funções cognitivas, culminando na incapacidade física e psíquica do idoso acometido por ela².

A DA é um tipo de demência, caracterizada por problemas na memória e alterações neuroquímicas, como a deposição anormal da proteína β -amilóide, causando a formação de placas senis e por emaranhados neurofibrilares, formados pela hiperfosforilação da proteína TAU. Ela afeta principalmente o hipocampo e o neocórtex e está presente principalmente em idosos acima de 65 anos. O aparecimento de sinais da doença pode ocorrer 10-20 anos antes dos sintomas aparecerem^{3,4}.

Contudo, mesmo que as pessoas acometidas com a DA apresentem a mesma sintomatologia, a doença tem classificações diferentes, entre leve, moderada e grave. A identificação do início da doença, dependendo da idade do indivíduo, pode ser confundida como parte natural do processo de envelhecimento, o que pode postergar o início do

tratamento e propiciar um avanço mais rápido da doença⁵.

O diagnóstico preciso da doença, só pode ser realizado no *post mortem*, através da análise histopatológica por se tratar de uma morfologia bem característica, pela densidade e arranjo dessas alterações⁶. A diminuição do aporte de nutrientes, ocasionadas pelas alterações no processo digestivo, decorrente das mudanças geradas pelo envelhecimento e pela DA, pode refletir em mudanças no equilíbrio da microbiota intestinal (MI)⁷.

A MI pode ser definida como um conjunto de trilhões de microorganismos vivos, simbióticos e patogênicos que habitam o trato gastrointestinal e tem influência em vários processos biológicos no hospedeiro, como produção e absorção de nutrientes, funções metabólicas, envolvimento em processos inflamatórios, fisiologia intestinal, comportamento cerebral, entre outros processos, seja de forma direta ou indireta⁸⁻⁹.

Nos últimos anos, foram produzidos vários estudos com foco em elucidar como a microbiota tem influência nos mecanismos neuronais, relacionados com o funcionamento cognitivo, desenvolvimento cerebral, regulação de processos inflamatórios, controle do estresse e o surgimento de neuropatologias. Desta forma é possível verificar que existe uma relação entre intestino e o cérebro, através da microbiota intestinal¹⁰.

O eixo intestino-microbiota-cérebro é definido como um conjunto de gânglios e vias neurais que envolvem a comunicação intercelular neuro-endócrina, o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central. Essa relação é capaz de realizar a regulação de vários mecanismos no corpo, tanto com o equilíbrio das bactérias presentes no intestino como estimulando respostas inflamatórias no cérebro¹¹.

Partindo desta premissa, este trabalho buscou estabelecer as possíveis associações entre a saúde intestinal do idoso com Alzheimer e o papel da microbiota intestinal na comunicação entre o eixo intestino-cérebro.

MÉTODO

Este estudo refere-se a uma revisão bibliográfica narrativa da literatura, realizada através da identificação, seleção e leitura de estudos referentes ao tema, publicados no período de 2017 a 2021. Utilizaram-se as bases de dados eletrônicas: Pubmed, Scielo e Google academy. Para a busca dos estudos foram utilizados os descritores em português;

Envelhecimento, demência, disbiose e microbiota. Descritores em inglês: Aging, Insanity, Dysbiosis Microbiota. Descritores em espanhol: Envejecimiento, Demencia, Disbiosis e Microbiota. Na presente revisão foram adotados os seguintes critérios de inclusão: estudos nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos de revisão/ intervenção/ experimentais/ descritivos/ transversal/ originais/randomizados; relacionados com o tema doença de Alzheimer, saúde intestinal em idosos, microbiota, disbiose, envelhecimento saudável, saúde mental e eixo intestino-cérebro, entre os anos de 2017-2020, na versão completa gratuita. Os critérios de exclusão: todos os estudos que não estivessem dentro dos critérios de inclusão. Foram selecionados dentro dos critérios estabelecidos, um total de trinta estudos.

RESULTADOS

Foram selecionados estudos, nas plataformas Pubmed, Google acadêmico e *Scielo science*, Após seleção por título, foram selecionados, 30 estudos no total. Foram excluídos 5 estudos por não se encaixarem dentro do período de 2017-2021. Do total de 25 estudos selecionados para a leitura do resumo. Após a leitura do resumo foram excluídos 7 estudos, por falta da versão completa gratuita. Portanto foram selecionados para a elaboração da presente discussão, 18 estudos, como é mostrado no fluxograma do quadro 1. No quadro 2 é apresentado um resumo de cada estudo selecionado para a elaboração da discussão, com base nos seguintes aspectos: título do estudo, nome do autor, ano da publicação, metodologia do estudo e principais resultados.

Quadro 1: Fluxograma dos resultados obtido



Quadro 2: Caracterização dos estudos utilizados na discussão.

| Título do Estudo | Nome do Autor | Ano da publicação | Metodologia | Principais Resultados |
|--|--|-------------------|-------------------|--|
| Papel de La microbiota intestinal em El desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas | Castillo-Álvarez F; Marzo-Sola ME | 2019 | Artigo de Revisão | Foram realizadas tentativas para tentar elucidar o surgimento da Doença de Alzheimer, a relação da doença periodontal como o acúmulo de placas β -amilóides, a presença da bactéria <i>H. pylori</i> e a presença de metabólitos neuroinflamatórios. |
| Can na infection hypothesis explain the beta amyloid hypothesis of Alzheimer's disease? | Fulop T, et al | 2018 | Artigo de Revisão | Com o envelhecimento, a microbiota tende a se desequilibrar e com isso ocorre o aumento da permeabilidade intestinal, que pode originar uma neuroinflamação. |
| Neuroinflamação na doença de Alzheimer | Machado APR; Carvalho IO; Da Rocha Sobrinho HM | 2020 | Artigo de Revisão | A comunicação entre sistema nervoso central (SNC) e microbiota intestinal pode ocorrer por intermédio de metabólitos neuroinflamatórios. |
| Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. | Bulgart HR, et al | 2020 | Artigo de Revisão | Os micróbios intestinais podem interagir com o SNE e o nervo vago indiretamente por meio da produção de neurotransmissores, metabólitos bacterianos ou por ácidos graxos de cadeia curta. |
| Microbiota-intestino-cérebro | De La fuente M | 2020 | Artigo de Revisão | O nervo vago passa informações do intestino ao cérebro e também faz o sentido contrário, pois, toda essa comunicação é bidirecional e nesse contexto também ocorre processos cerebrais que vão repercutir em toda a rede neuroendócrina. |
| Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease | Angellucci et al | 2019 | Artigo de Revisão | Através da análise do sangue de pacientes com comprometimento cognitivo e amiloidose cerebral, foi possível verificar níveis aumentados de <i>Escherichia e shigella</i> e níveis reduzidos de <i>Escherichia retale</i> . |
| Human-Derived <i>Bifidobacterium dentium</i> Modulates the Mammalian Serotonergic System and Gut-Brain Axis | Engevick et al | 2020 | Original | O estudo mostrou que o <i>B dentium</i> pode modular a sinalização mediada pelo receptor da serotonina no intestino e no cérebro de um mamífero gnotobiótico. |
| Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas | Medeiros CIC; Costa TP | 2020 | Artigo de Revisão | Dentre os neurotransmissores produtos dos metabólitos da MI, estão o GABA, dopamina, serotonina, epinefrina e acetilcolina. |
| Relação intestino-cérebro: desequilíbrio da microbiota intestinal como precursor de doenças gastrointestinais e doenças no sistema nervoso central | Da Silva í et al, | 2019 | Artigo de Revisão | <i>Lactobacillus</i> e <i>bifidobacterium</i> ssp por exemplo, são associados a produzirem ácido gama-aminobutpírico (GABA), <i>Candida</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia</i> e <i>Enterococcus</i> ssp podem produzir serotonina, <i>Lactobacillus</i> podem produzir acetilcolina e que assim existe uma biossíntese de neurotransmissores por bactérias presentes no intestino. |

Quadro 2: Continuação

| | | | | |
|---|-------------------------------|------|-------------------|--|
| Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice | Sun, Jing et al | 2019 | Original | Os principais resultados mostraram que o Transplante da Microbiota Fecal pode melhorar os déficits cognitivos e reduzir a deposição de β -amiloide ($A\beta$) em camundongos transgênicos. |
| The brain-gut-microbiome axis | Martin CR, et al | 2018 | Artigo de Revisão | Ainda permanecem questões sobre a relação entre microbiota e SNC. Pois os achados em modelos roedores ainda são prematuros. |
| Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis | Clapp M, et al | 2017 | Artigo de Revisão | A utilização de probióticos como uso para tratar distúrbios neurológicos é questionável, pois não tem regulamentação da FDA e os estudos ainda são prematuros neste sentido. |
| Microbiota and the social brain | Sherwin E, et al | 2019 | Artigo de Revisão | A microbiota do camundongo é bastante diferente da microbiota humana. O uso de probióticos para modificar o comportamento estabelecida em estudos pré-clínicos em camundongos podem não se alinhar quando comparadas a humanos |
| Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. | Kowalski K; Mulak Á | 2019 | Artigo de Revisão | A disbiose intestinal tem uma ligação estreita com a microbiota intestinal e a patogênese da doença de Alzheimer. |
| A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos | Nesi GA; Franco MR; Capel LMM | 2019 | Artigo de Revisão | Hábitos de vida, fatores ambientais, medicamentos, higiene, envelhecimento, comorbidades, podem ocasionar mudanças na microbiota. O muco impede a passagem de metabólitos microbianos nocivos para a circulação do hospedeiro. |
| Microbioma gastrointestinal e doenças neurais: revisão integrativa da literatura | Zilly A, et al | 2021 | Artigo de Revisão | Alimentação saudável, bem como o uso de prebióticos e probióticos, auxilia a microbiota intestinal a ficar em equilíbrio e assim, talvez reduzir a incidência de doenças neurológicas na população. |
| Gut microbiota: Implications in Alzheimer's disease. | He y, et al | 2020 | Artigo de Revisão | Uma dieta saudável pode reduzir a resposta inflamatória e com isso diminuir o risco de comprometimento cognitivo e possivelmente o risco para a doença de Alzheimer. |
| Disbiose intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos | Conrado B, et al | 2018 | Artigo de Revisão | A prevenção da disbiose intestinal na terceira idade pode ocorrer para além da prática de atividade física e alimentação adequada. Ela pode ter o auxílio positivo de probióticos, prebióticos e simbióticos. |

DISCUSSÃO

Várias teorias foram levantadas em relação ao surgimento da DA, dentre tais teorias estão: a relação entre doença periodontal e o acúmulo de placas β -amilóides em algumas regiões mais vulneráveis do cérebro, a presença da bactéria *H. pylori*, tendo sua

associação com resultados piores no Mini exame do estado mental em pacientes infectados pela bactéria e a presença de metabólitos neuroinflamatórios¹²

Fulop et al¹³ levanta a discussão que resultados obtidos em estudos, sugerem que a DA pode ter início no intestino, por existir uma relação entre intestino-microbiota-cérebro, onde alterações nesse eixo, podem afetar a homeostase do corpo e aumentar as chances de ocorrer distúrbios neurodegenerativos. A comunicação entre sistema nervoso central (SNC) e microbiota intestinal pode ocorrer por intermédio desses metabólitos neuroinflamatórios.¹⁴

Bulgart et al¹⁵ trazem que essa comunicação pode ocorrer por uma disbiose da MI, que pode liberar metabólitos bacterianos, que se ligam a receptores locais e ao mesmo tempo podem fazer um movimento de cruzar a barreira hematoencefálica, entrando no sistema nervoso central, para se ligar a receptores de astrócitos e microglias e assim aumentar mediadores de processos inflamatórios.

Segundo De La Fuente¹⁶ a comunicação também pode ocorrer por intermédio do nervo vago, que detecta sinais microbianos e aferentes vagais, e formam conexões sinápticas com células enteroendócrinas no intestino, facilitando a comunicação para o cérebro através da neurotransmissão. Este é um caminho bidirecional, onde informações do cérebro também podem chegar a MI por essa conexão através do nervo vago.

Angelucci et al¹⁷ trazem que estudos feitos a respeito da relação entre microbiota e a patogênese da DA, através da análise do sangue de pacientes com comprometimento cognitivo e amiloidose cerebral, mostraram níveis aumentados de *Escherichia* e *shigella* e níveis reduzidos de *Escherichia retale*. Demonstrando um aumento de micróbios pró-inflamatórios e uma redução dos antiinflamatórios, reforçando a teoria dos metabólitos inflamatórios na desregulação do eixo intestino-microbiota-cérebro.

As citocinas pró inflamatórias atravessam com facilidade a barreira hematoencefálica, trazendo como consequência para o cérebro, o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Portanto, uma microbiota em desarranjo, ou seja, em disbiose, pode provocar respostas inflamatórias e estimular o aparecimento de várias patologias relacionadas, como a patologia da DA¹⁵.

Engevick et al¹⁸ realizaram um estudo feito com animais germ free estéreis, onde foi colocado *Bifidobacterium dentium* em uma parte do grupo e em outra não. Quando comparados, foi verificado um aumento de ácidos graxos de cadeia curta, um aumento nos

receptores 5-HT e um aumento na serotonina. Quando os pesquisadores inativaram esse probiótico através de calor, nenhuma atividade foi relatada, mostrando assim que existe a relação entre microbiota e a produção de receptores de neurotransmissores.

Medeiros e Costa¹⁹ ressaltam que várias espécies de bactérias probióticas podem produzir substâncias neuroativas, como os neurotransmissores serotonina, GABA, catecolaminas, acetilcolina e histamina. Da silva et al²⁰ diz que *Lactobacillus* e *Bifidobacterium ssp* por exemplo, são associados a produzirem ácido gama-aminobutírico (GABA), que *Lactobacillus* podem produzir acetilcolina e que existe relação entre a biossíntese de neurotransmissores por várias bactérias presentes no intestino.

Em estudo feito com roedores, foi visto que as bactérias do intestino trouxeram melhorias para déficits cognitivos. Sun Jing et al²¹ utilizaram camundongos transgênicos livres de germes, para realizar um transplante de microbiota fecal (TMF), e dentre os achados, puderam constatar uma redução da patologia amilóide A β cerebral, quando comparados com os camundongos controle. Mostrando que o tratamento com FMT pode trazer melhoras no déficit cognitivo e reduzir a deposição cerebral de β -amilóide em camundongos.

Porém, segundo Martin et al²² é necessário ter cautela ao afirmar que resultados obtidos em experimentos com animais em condições muito controladas, são relevantes para a fisiopatologia humana. Clapp et al²³ em 2017 também discutiu que, os estudos realizados até então mostram que existem evidências da utilização de prebióticos no tratamento de doenças neurológicas, porém ainda questionáveis, pois os estudos ainda estavam muito prematuros nesse sentido.

Sherwin et al²⁴ constatou que a microbiota do camundongo é bastante diferente da microbiota humana e que por esse motivo a eficácia do uso de probióticos para modificar o comportamento estabelecida em estudos pré-clínicos em camundongos podem não se alinhar quando comparadas a humanos. Mas que a dieta alimentar pode influenciar por meio da modulação da microbiota intestinal.

A disbiose intestinal pode ocorrer por outros fatores, como o uso de medicamentos, alterações na dieta, fatores emocionais, fatores externos e inflamação intestinal.²⁵ Ela está relacionada a mudanças na barreira intestinal e na permeabilidade intestinal que por sua vez é determinada por meio da camada de muco. O muco é fundamental para inibir a passagem de metabólitos microbianos para o TGI e fortalecer as células intestinais²⁶.

Segundo Zilly et al²⁷ os alimentos probióticos e antioxidantes afetam de forma direta o funcionamento do Sistema Nervoso Entérico e Sistema Nervoso Central, pois auxiliam na inibição de respostas inflamatórias e diminui o risco de comprometimento neurocognitivo e conseqüentemente o risco para a DA. Neste sentido a nutrição desenvolve um papel muito importante, pois os efeitos da intervenção dietética para a modificação da microbiota podem promover efeitos muito positivos.

He et al²⁸ discutiram estudos realizados em relação a alterações da microbiota intestinal em pacientes com a DA. Nos estudos foram vistas diferenças entre a quantidade de espécies pró-inflamatórias nas fezes de pacientes com deficiência cognitiva e amiloidose cerebral. Sugerindo que distúrbios na microbiota levam a perda da homeostase intestinal e à inflamação, podendo estar na base de doenças neurodegenerativas e que os hábitos alimentares estão intimamente relacionados com a composição das bactérias intestinais.

Portanto, uma dieta saudável composta por alimentos vegetais, probióticos, antioxidantes, ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, assim como a baixa ingestão de gorduras saturadas e açúcar refinado, podem reduzir a resposta inflamatória e com isso diminuir o risco de comprometimento cognitivo e possivelmente o risco para a DA²⁹⁻²⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de um tema ainda muito novo, os poucos estudos com seres humanos é uma limitação que dificulta os avanços na área. Porém os estudos feitos in vitro e em animais indicam que a alterações na microbiota intestinal tem papel na neuroinflamação e com isso pode desempenhar efeitos em neuropatologias, como a doença de Alzheimer. Portanto, neste sentido a nutrição pode vir a desempenhar papel fundamental na manutenção da saúde intestinal do idoso com Alzheimer, a fim de prevenir a disbiose e com isso evitar danos maiores a homeostase do idoso com a patologia, bem como ser recurso essencial na prevenção e tratamento desta patologia. Porém são necessários mais estudos nessa área, que ainda é pouco explorada.

REFERÊNCIAS

Sgarbieri V, Pacheco M. Envelhecimento humano saudável: fatores intrínsecos e ambientais. *Brazilian Journal of Food Technology*, 2017;20.

Ferreira O, Barbosa L, Alchieri JC. "ENVELHECIMENTO, ALTERAÇÕES COGNITIVAS E A AUTONOMIA EM IDOSOS." orgs. (2018).

De Luís Rodrigues PM. Exploração dos sinais electroencefalográficos para apoio ao diagnóstico da doença de alzheimer. 2017.

Gonçalves A, Potencial dos Mediadores Inflamatórios como Biomarcadores na Doença de Alzheimer. [Tese de Doutorado]. 2019

De oliveira L, Batista F. A importância do diagnóstico precoce da doença de alzheimer. Faculdade alfredo nasser, p. 206.2020.

Billmann A, Pezzini M, Poeta J. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Revista psicologia e saúde, 2020.

Longo P L. envelhecimento, microbiota intestinal e probióticos. revista kairós: gerontologia, v. 23, p. 105-115, 2020.

Do Canto Pesenti M, Macan T, Magenis M. Modulação da microbiota intestinal no tratamento de doenças neurológicas. Inova saúde, v. 9, n. 2, pág. 190-202, 2020.

Behera J, Ison J, Tyagi SC, Tyagi N. The role of gut microbiota in bone homeostasis. *Bone*, 2020, 135, 115317. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115317>

Dinan T, Cryan J. "Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration." *the journal of physiology* vol. 595,2 (2017): 489-503. Doi:10.1113/jp273106

De Oliveira I, Vaz D, Mazur C. Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e distúrbios mentais. *Rev. pesquisa, sociedade e desenvolvimento* , v. 9, n. 7, pág. e499974303-e499974303, 2020.

Castillo-Álvarez F.; Marzo-Sola M. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*, 2019. Doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017.

Fulop T. et al. Can an infection hypothesis explain the beta Amyloid hypothesis of Alzheimer's disease? *Frontiers in aging neuroscience*, v. 10, p. 224, 2018.

Machado A, Carvalho I, Da Rocha Sobrinho H. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista brasileira militar de ciências*, v. 6, n. 14, 2020.

Bulgart H. et al. Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. *molecular neurodegeneration*, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2020.

De La Fuente M. Microbiota-Intestino-Cérebro. Microbiota probióticos prebióticos. 2020

Angelucci F. et al. Antibióticos, microbiota intestinal e doença de Alzheimer. *Journal of neuroinflammation* , v. 16, n. 1, pág. 1-10, 2019.

Engevik M. et al. Human-derived *Bifidobacterium Dentium* modulates the mammalian serotonergic system and gut-brain axis. *cellular and molecular gastroenterology and*

hepatology, 2020.

Medeiros C, Costa T. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. *Revista de ciências médicas e biológicas*, v. 19, n. 2, p. 342-346, 2020.

Da silva Í. et al. Relação intestino-cérebro: desequilíbrio da microbiota intestinal como precursor de doenças gastrointestinais e doenças no sistema nervoso central (snc). 2019

Sun J. et al. Fecal microbiota transplantation alleviated alzheimer's disease-like pathogenesis in app/psi transgenic mice. *translational psychiatry*, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019.

Martin CR. et al. the brain-gut-microbiome axis. *cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, v. 6, n. 2, p. 133-148, 2018.

Clapp M, Aurora N, Herrera I, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clinics and practice*. 2017 sep 15;7(4).

Sherwin e. et al. Microbiota and the social brain. *Science*, v. 366, n. 6465, 2019.

Kowalski K, Mulak A. brain-gut-microbiota axis in alzheimer's disease. *journal of neurogastroenterology and motility*, v. 25, n. 1, p. 48, 2019.

Nesi G, Franco M, Capel L. A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. *Brazilian journal of development*, v. 6, n. 8, p. 63306-63326, 2020.

Zilly, A. et al. Microbioma gastrointestinal e doenças neurais: revisão integrativa da literatura. *Journal of biology & pharmacy and agricultural management*, v. 17, n. 2, 2021

He, yixi et al. gut microbiota: Implications in Alzheimer's disease. *Journal of clinical medicine*, v. 9, n. 7, p. 2042, 2020.

Conrado B. et al. Disbiose intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. *Cadernos UNIFOA*, v. 13, n. 36, p. 71-78, 2018.